



T.C.

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ HAMİDİYE TIP FAKÜLTESİ
BAKIRKÖY DR. SADI KONUK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
NÖROLOJİ KLİNİğİ**

VESTİBÜLER MİGRENİ OLAN HASTALARDA GÖZ KIRPMA REFLEKSİ

Dr. Azamat Mirali

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL - 2022



T.C.

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ HAMİDİYE TIP FAKÜLTESİ
BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ**

VESTİBÜLER MİGRENİ OLAN HASTALARDA GÖZ KIRPMA REFLEKSİ

Dr. Azamat Mirali

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Vildan Ayşe Yayla

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL - 2022

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleşmesinde değerli bilgilerini benimle paylaşan, benim uzman doktor olarak yetişmemde önemli yeri olan saygıdeğer Hocam Prof.Dr. Vildan Ayşe Yayla'ya...

Kıymetli zamanını bana ayırıp, yardımlarını esirgemeyen, güler yüzlü Doç.Dr.Hülya Ertaşoğlu Toydemir'e...

Tez çalışmamda bana yardım eden, her zaman yanına çekinmeden gidebildiğim Uz.Dr. Metin Mercan'a...

Çalışma hayatımda bana destek olan uzman doktorlarıma...

Hep bana destek olan samimi çalışma arkadaşlarıma...

Benim yanımda olan sevimli ailem, eşim ve kızlarıma...

Sonsuz teşekkürle...

Azamat Mirali

İstanbul, 2022

İÇİNDEKİLER

I.	TEŞEKKÜR.....	i
II.	İÇİNDEKİLER.....	ii
III.	ÖZET	iv
IV.	ABSTRACT	vi
V.	KISALTMALAR	viii
VI.	TABLO LİSTESİ	ix
VII.	ŞEKİL LİSTESİ	x
1.	GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.	GENEL BİLGİLER	3
2.1	TARİHÇE	3
2.2	EPİDEMİYOLOJİ.....	4
2.3	VESTİBÜLER MİGREN PATOFİZYOLOJİSİ	5
2.4	VESTİBÜLER MİGREN KLİNİĞİ.....	7
2.5	GÖZ KIRPMA REFLEKSİ	14
2.6	İKİLİ UYARI VE GÖZ KIRPMA REFLEKSİ TOPARLAMA EĞRİSİ	17
2.7	MİGRENDE GKR ÇALIŞMALARI	17
3.	GEREÇ (HASTALAR) VE YÖNTEM	19
4.	BULGULAR	22

5. TARTIŞMA.....	32
6. SONUÇLAR.....	37
7. KAYNAKLAR.....	38
EKLER.....	48



ÖZET

VESTİBÜLER MİGRENİ OLAN HASTALARDA GÖZ KIRPMA REFLEKSİ

Dr. Azamat Mirali

Giriş ve Amaç: Vestibüler migren, genel popülasyonda tekrarlayan vertigonun en sık nedenlerinden biridir. Bu çalışmada, IHS kriterlerine uygun tanı almış VM hastalarında beyin sapı refleksi olan göz kırpma refleksi değerlendirilerek, sağlıklı bireylerle karşılaştırılması planlanmış, VM patofizyolojisinin anlaşılmasına katkı sağlamak hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Vestibüler migren tanısı alan 24 hasta ile kontrol grubu olarak 21 sağlıklı birey çalışmaya alındı. Supraorbital sinir, superior orbital fissürden yüzeysel tek yanlı uyarıldı. Hastalara önce sağ, sonra sol taraftan uyarılar verilerek iki taraflı yanıtlar kaydedildi. Birinci şartlayıcı ve ikinci test uyarısı olmak üzere ikili uyarılar, 150, 200, 300, 400, 500 ve 1000 ms aralıklarla randomize çalışıldı. Her iki orbikülaris okuli kasından eş zamanlı kayıt alındı. Her bir ISI için 5’şer kez uyarı verildi, elde edilen yanıtların latans, süre ve amplitüd hesaplandı. Yanıtlar rektifiye edildi ve alanları ölçüldü.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 46 ± 8 yıl (31-62 yıl), kontrol grubunda yaş ortalaması 37 ± 9 yıl (25-53 yıl) idi. Hasta grupta 1 erkek, 23 kadın, kontrol grubunda 4 erkek, 17 kadın vardı. Hasta ve kontrol grubunda R2 yanıtların latans ve süresinde istatistiksel anlamlı fark görülmedi. Ancak sol supraorbital sinir stimülasyonu sonucu oluşan R2 ve cR2 yanıtlarının amplitüdü anlamlı düzeyde ($p<0,044$, $p<0,049$) düşük izlendi. Sağdan stimülasyonla kaydedilen cR2 yanıtının amplitüdü hasta grubunda anlamlı ($p<0,027$) düzeyde düşüktü. Hem sağ hem sol supraorbital sinir stimülasyonu sonucu elde edilen kontralateral R2 yanıtlarının alanı hasta grubunda anlamlı düzeyde ($p<0,005$, $p<0,004$) düşük bulundu. GKR toparlama eğrisi için, tüm ISI’larda ayrı ayrı

2R2 yanıtlarının,1R2 yanıtlarına oranları 2R2 süre/1R2 süre, 2R2 amp/1R2 amp, 2R2/1R2 alan şeklinde hesaplandı. Hasta ve kontrol grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı.

Sonuç: Çalışmamız VM hastalarında sağlıklı gruba göre göz kırpma refleksinde elektrofizyolojik farklılıkları olduğunu ortaya koydu. VM'de beyin sapı düzeyinde R2 yanıtlarında baskılanmasının, VM semptomlarını baskılamaya çalışan mekanizmaların beyin sapında nöronlardaki aktiviteyi de engellemesi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. GKR komponentlerindeki asimetric bulgularımız, fizyolojik GKR asimetrisi gibi, VM'de beyin sapında sağ ve sol fasial sinir motor nöron eksitabilitesinde de asimetri olabileceği düşündürmüştür. Çalışmamız vestibüler migrenli hastalarda ilk göz kırpma refleksi çalışması olup ileri dönem çalışmalara ışık tutacağı kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Vestibüler migren, göz kırpma refleksi, toparlama eğrisi

ABSTRACT

BLINK REFLEX IN PATIENTS WITH VESTIBULAR MIGRAINE

Dr. Azamat Mirali

Aim. Vestibular migraine is one of the most common causes of recurrent vertigo in general population. In this study, it was planned to evaluate the blink reflex, which is a brain stem reflex, in VM patients diagnosed in accordance with IHS criteria, and to compare it with healthy individuals, and it was aimed to contribute to the pathophysiology of VM.

Materials and methods. Twenty-four patients diagnosed with vestibular migraine and 21 healthy volunteers as the control group were included in this study. The supraorbital nerve was stimulated by superficial unilateral electrical stimulus on the superior orbital fissure. The patients were given stimuli first from the right side and then from the left side, and bilateral responses were recorded. Dual stimuli, the first conditioning and the second test stimulus, were randomized at 150, 200, 300, 400, 500 and 1000 ms intervals. Simultaneous recordings were taken from both orbicularis oculi muscles. Stimulations were given 5 times for each ISI, and the latency, duration and amplitude values were calculated. Responses were rectified and area values measured.

Results. The mean age of the patients was 46 ± 8 years (31-62 years) and the mean age was 37 ± 9 years (25-53 years) in the control group. There were 1 male and 23 females in the patient group, and 4 males and 17 females in the control group. There was no statistically significant difference in the latency and duration of R2 responses in the patient and control groups. However, the amplitudes of the R2 and cR2 responses obtained from left supraorbital nerve stimulation were statistically significantly low ($p < 0.044$, $p < 0.049$). In addition, the amplitude of the cR2 response after stimulation from the right was found to be statistically significantly ($p < 0.027$) low in the patient

group. The area of contralateral R2 responses obtained as a result of both right and left supraorbital nerve stimulation was statistically significantly lower in the patient group ($p < 0.005$, $p < 0.004$). For the BR recovery curve, the ratio of 2R2 (time, amplitude, area) responses to 1R2 responses was calculated for all ISIs separately. In other words, 2R2/1R2 time, 2R2/1R2 amp, 2R2/1R2 area were checked. No statistically significant results were found between the patient and control groups.

Conclusion. Our study revealed electrophysiological differences in the blink reflex in VM patients compared to the healthy group. It has been thought that the suppression of R2 responses at the brainstem level in VM might be related to the mechanisms that suppress VM symptoms also inhibit activity in neurons in the brainstem. Our asymmetric findings in BR components suggested that, like physiological BR asymmetry, there might be asymmetry in the right and left facial nerve motor neuron excitability in the brainstem in VM. Our study is the first blink reflex study in patients with vestibular migraine, and we suggest that it will contribute on future studies.

Key words. Vestibular Migraine, Blink reflex, recovery curve

KISALTMALAR

5-HT	Serotonin (5-hidroksitriptamin)
AUC	Area under the curve (eğrinin altındaki alan)
BPPV	Benign paroksizmal pozisyonel vertigo
CACNA1A	Voltaja bağımlı kalsiyum kanalı
cVEMP	Servikal vestibüler uyarılmış miyojenik potansiyeller
EMG	Elektromiyografi
ES	Eksteroseptif baskılanma
GKR	Göz kırpma refleksi
ICHD	Uluslararası Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflandırması
ICVD	Bárány Derneğinin Uluslararası Vestibüler Bozuklukların sınıflandırması
IHS	Uluslararası Baş ağrısı Derneği
ISI	İnterstimulus Interval
MBA	Beyin sapı auralı migren
nBR	Noziseptif göz kırpma refleksi
oVEMP	Oküler vestibüler uyarılmış miyojenik potansiyeller
PPPD	Postüral-algısal baş dönmesi
SI	Uluslararası Birimler Sistemi
VM	Vestibüler migren

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1. Vestibüler migren tanı kriterileri.....	12
Tablo 2. Olası vestibüler migren için tanı kriterleri	13
Tablo 3. Göz kırpma refleksinde bakılan bazal parametreler	21
Tablo 4. GKR'in kontrol ve hasta grupta bazal değerleri	27

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1. GKR'nin afferent ve efferent yolağı	14
Şekil 2. İkili stimülasyon sonucu oluşan GKR yanıtları.....	15
Şekil 3. Supraorbital sinirin uyarılması	20
Şekil 4. R2 yanıtları	22
Şekil 5. Sağlıklı bireyde yapılan ikili uyarı testi	23
Şekil 6A ve 6B. 150 ve 200 ISI'da ikili uyarı testi	25
Şekil 7A ve 7B. 500 ve 1000 ISI'da ikili uyarı testi.....	26
Şekil 8A ve 8B. Sağ ve sol gözde amplitüd toparlama eğrisi	28
Şekil 9A ve 9B. Sağ ve sol gözde süre toparlanma eğrisi	29
Şekil 10A ve 10B. Sağ ve sol gözde alan toparlama eğrisi	30

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Migren ve baş dönmesi birlikteliği sık görülmektedir. Migrenin genel popülasyonda görülme sıklığı yaklaşık %15'tir (1). Baş dönmesi de yaygın bir semptom olup, sağlık kurumlarına yapılan başvuruların %15'ini oluşturur (2,3). Her iki durumun prevalansı göz önüne alındığında, vestibüler semptomların ve migrenin birlikteliği şaşırtıcı görünmeyebilir. Bununla birlikte, birkaç çalışma, baş dönmesi ve migren arasında rastlantının ötesinde yakın bir ilişki bulmuştur (4-15). Diğer tip başağrılarına göre migrenli hastalarda baş dönmesi sıklığı daha yaygındır, bu da migren ve baş dönmesi arasında patolojik bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir (9,16,17). Bazı migren hastalarında baş dönmesi başağrısından daha belirgindir (12).

Bu tür klinik bulgular, migrenle ilişkili baş dönmesini ayırt etme ve ayrı sınıflandırma çabalarına yol açmıştır. Tarihsel olarak, vestibüler yakınmaları ve migren semptomlarını içerebilen bir klinik tanımlama için farklı kriterler uygulanmıştır ve migrenle ilişkili baş dönmesi, migren ilişkili vestibülopati, migrenöz vertigo, benign tekrarlayan vertigo ve vestibüler migren gibi çeşitli terimler önerilmiştir (5,7,8,11-13,15). Bu terimler arasında, vestibüler migren (VM), vestibüler semptomları ve migren semptomlarını birbirine bağladığından yaygın olarak kabul görmüştür ve aynı zamanda Uluslararası Başağrısı Bozuklukları Sınıflandırması (ICHD) terminolojisi ile de uyumludur. VM teşhisi için operasyonel kriterler 2004 yılında Neuhauser tarafından önerilmiştir (18). Bu kriterler daha sonra Uluslararası Başağrısı Derneği (IHS) ve Bárány Derneği'nin Uluslararası Vestibüler Bozuklukların Sınıflandırılması (ICVD) komitesinin fikir birliği ile onaylanmış ve revize edilmiştir (Tablo 1,2) (19-21). VM tanı kriterlerine göre migren varlığı veya öyküsü teşhis için gereklidir, ancak başağrısı ve vestibüler semptomların aynı zamanda olması şart değildir.

VM semptomları olan hastalarda sıklıkla baş hareketine ve çevredeki görsel uyaranlara duyarlılık veya ani bir dengesizlik veya sersemlik hissi gibi yanlış algılamalar görülmektedir. ICVD'ye göre, vertigo, normal bir baş hareketi sırasında veya hareketsizlik sırasında oluşan kişinin kendisinin hareket hissidir. Aslında baş dönmesi, dönme hislerini ve ayrıca sallanma, sersemlik gibi diğer yanlış duyumları

kapsayan daha geniş bir terimdir (22). Vestibüler semptomlar, bayılma (presenkop), zihinsel karışıklık veya gerçeklikten kopma (duyarsızlaşma) gibi hisleri kapsamaz. Benzer şekilde, hasta genel bir halsizlik veya yorgunluk hissi yaşıyorsa da, baş dönmesi terimi kullanılmamalıdır.

Tipik bir migren aurasının 5-60 dakikalık süresinin aksine, VM hastalarında vestibüler semptomlar saatlerce devam edebilir ve bu da günlük aktivitelerde ciddi bozulmaya yol açar (19,20,23,24). Bu açıdan VM patofizyolojisinin aydınlatılmasına ihtiyaç vardır (25). Bu çalışmada, IHS kriterlerine uygun tanı almış VM hastalarında beyin sapı refleksi olan göz kırpma refleksi değerlendirilerek, sağlıklı bireylerle karşılaştırılması planlanmış olup, VM patofizyolojisinin anlaşılmasına katkı sağlamak hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tarihçe

Çocuklarda migren ve vertigo arasındaki iyi bilinen ilişkiye rağmen, yetişkinlerde vestibüler semptomlar ve migren arasındaki ilişki ilk kez 1984 yılında bildirilmiştir (26-28). Vestibüler migren (VM) terminolojisi ise 1917’de Boenheim tarafından kullanılmıştır (32,38). Dieterich ve Brandt tarafından 1999 yılında, epizodik vertigo ve migreni olan 90 hastalık ilk olgu serisi yayınlanmış ve bu kliniği tanımlamak için seçilecek terminolojinin VM olması önerilmiştir (33). Migrenli hastalardaki nörolojik bulgular ise ilk kez Ege Tıp Fakültesi’nde nörotoloji laboratuvarını kuran Dr. Altan Kayan ve meslektaş Dr. Hood tarafından 1984’te yayınlanmıştır (34,38). Neuhauser ve ark. tarafından 2001 yılında VM için tanı kriterleri önerilmiştir (35). Bu kriterlere göre başağrısı ve vertigonun bir arada görüldüğü hastalarda “kesin migrenöz vertigo” tanısı, vertigonun migren gibi çevresel, fizyolojik nedenler ya da yiyecek gibi tetikleyiciler ile ilişkili olduğu ve migren profilaksisi ilaçlarına cevap verdiği durumlarda ise “olası migrenöz vertigo” tanısı önerilmektedir. Yıllar içinde yapılan yayınlarda VM konusunda terminoloji açısından fikir birliğine varılamamış, yazarlar tarafından migrenöz vertigo, migrenle ilişkili vertigo, migrenle ilişkili dizziness, migrenle ilişkili vestibülopati ve benign rekürren vertigo terminolojileri eş değer olarak kullanılmıştır. VM daha önceki iki sınıflamada kendine yer bulamazken, ilk kez Bárány Society’nin de katkıları ile 2013 yılında IHS beta versiyonunda ek bölümde yer almış ve 2018’de yayınlanan üçüncü sınıflamaya girmiştir (Tablo 1) (36-38).

2.2 Epidemiyoloji

VM'nin bildirilen sıklığı, kullanılan farklı tanı kriterlerine ve çalışma popülasyonlarına göre değişir; Kesin VM prevalansı %4,3-29,3 aralığında bildirilirken, olası VM prevalansı %4-5,7'dir (39-43). Mevcut tanı kriterlerinin yayınlanmasından önce, VM oranları kulak burun boğaz kliniklerinde %4,2-29,3, baş dönmesi dal polikliniklerinde %6-25,1 ve başağrısı polikliniklerinde %9-11,9 olarak bildirilmiştir (40,45). Yakın zamanda prospektif, nöroloji poliklinikleri tabanlı, çok merkezli bir çalışma yapılmıştır. Çalışma sonucunda mevcut ICHD-3β kriterlerine göre migren hastalarında VM yaygınlığının %10,3 olduğu bulunmuştur. Uluslararası Başağrısı Derneği ve Bárány Derneği tarafından kabul edilen tanı kriterlerine göre olası VM oranının fikir birliğine göre %2,5 olduğu bildirilmiştir (46). Yaşam boyu VM prevalansı yaklaşık %1 ve 1 yıllık prevalansı genel popülasyonda %0,9'dur (47). Bu nedenle, VM benign paroksizmal pozisyonel vertigodan (BPPV) sonra tekrarlayan spontan vertigo ataklarının en yaygın nedeni olabilir (48). VM'nin nispeten yüksek prevalansına rağmen, yetersiz tanı konulmaya devam etmektedir. Hekimler tarafından konulan VM tanı oranı %1,8 iken, hastalar üçüncü basamak bir vertigo merkezinde değerlendirildiğinde gerçek VM tanı oranının % 20,2 olduğu öne sürülmüştür (44).

Hsu ve arkadaşları 40-54 yaş arası kadınlarda bir yıllık vestibüler migren prevalansını %5 olarak bildirmiştir (52). Vestibüler migren hastalarının % 40'ı semptomları nedeniyle işe gidemediğini belirtmiştir, bu da hastalığın günlük yaşam üzerindeki etkisini göstermektedir (51). Vestibüler migren her yaşta ortaya çıkabilir, ancak migrenli hastalarda ortalama baş dönmesi başlangıç yaşı yaklaşık 40'tır. Kadınlarda daha sık olup, kadın ve erkek oranı 5:1 olarak verilmektedir (49,51,53). Yaşlı hastalarda, özellikle menopoz sonrası kadınlarda, tipik migren ataklarının yerini bazen izole baş dönmesi, baş dönmesi veya geçici dengesizlik hissi atakları alır (54). Toplum temelli bir çalışmada, muhtemelen migrenle ilişkili tekrarlayan vertigo prevalansının 6-12 yaş arası çocuklarda %2,8 olduğu tahmin edilmiştir (55). Vestibüler migren çocuklarda % 35, yetişkinlerde %6 sıklıkta bildirilmiştir. Çocuklarda en yaygın vertigo nedeni, ailede migren öyküsü ile güçlü bir ilişkisi olan benign paroksizmal vertigodur (50).

2.3 Vestibüler migren patofizyolojisi

Vestibüler migren patofizyolojisinin altında yatan kesin mekanizmalar halen belirsizdir. Şimdiye kadar yayınlanan teorilerin çoğu, vertigo için net bir açıklama sağlamadan, migrenin karmaşık nöral bağıntılarına odaklanmaktadır. Teorik olarak noziseptif ve vestibüler sistemler arasındaki ilişkinin neden olabileceği düşünülmektedir. Vestibüler çekirdekler ve beyin sapında ağrıyla ilişkili olduğu düşünülen dorsal raphe çekirdekleri, lokus seruleus, lateral tegmentum, kaudal trigeminal çekirdek arasında sıkı bağlantılar mevcuttur (57). Yapılan çalışmalarda bu anatomik yapıların VM patofizyolojisinde rolünün olduğuna dair kanıtlar çok azdır. Fakat yapılan çalışmaların birkaçında VM hastalarında kontrol grubuna kıyasla vestibüler çekirdekler ile noziseptif sistem arasında güçlü bir bağlantı ve artan sinyal iletimi tanımlanmıştır. Hayvan modellerini kullanan bazı çalışmalar da bu ilişkiyi vurgulamakta ve iç kulakta bir trigeminovasküler refleksin aktivasyonunu göstermektedir. Kobaylarda trigeminal sinirin oftalmik dalı doğrudan koklear damarları inerve eder ve bu sinirin uyarılması, iç kulakta damar geçirgenliği ve plazma, protein ve 5-HT ekstrasvayonunun artmasıyla birlikte damar genişlemesine yol açar (61). İnsanlarda, trigeminal sinir (supraorbital çentik) tarafından inerve edilen bir cilt alanında ağrılı bir elektriksel uyarı verildiğinde VM tanısı konan hastalarda nistagmusun indüklenbildiği veya arttırılabildiği görülmüştür. Aynı çalışma koşullarında sağlıklı kontrollerde hiçbir değişiklik gözlenmemiştir (61- 63). Bu bulgular, trigeminovasküler sistem tarafından doğrudan vestibüler uyarı sinyali olarak yorumlanmıştır. Migren hastalarında görülen vestibüler belirtiler kortikal hiperekstabilite ve trigeminal sistemin merkezi duyarlılığı sonucu vestibüler sisteme olan spesifik etkiye bağlı geliştiği düşünülmüştür (61). Vestibülotalamokortikal yolların aşırı uyarılabilirliği, beyincik aktivasyonu ve oksipital lobların hipoaktivitesi ile ilişkilidir ve sonuçta vestibüler ve görsel sistemler arasında karşılıklı bir inhibisyonu düşündürür (60). Murdin ve ark, vestibüler migren hastalarını sağlıklı kontrollerle karşılaştırırken otoakustik emisyonların azalmış baskılanmasını gözlemlemiştir (65). Lewis vestibüler migren hastalarında da sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında dinamik baş hareketlerinin algısal eşiğinin azaldığını göstermiştir (64). Kortikal aşırı uyarılmadan kaynaklandığı varsayılan vestibüler sistem

bozukluğunun nedeni açıklanabilmiş değildir. Yine de, "locus minoris resistentiae" teorisi, kanıtlanmamış kalmasına rağmen, makul görünmektedir; duyarlılık, önceden var olan bir migren temelinde vestibüler sistemi (nörin gibi) etkileyen hastalıklardan kaynaklanır. Ayrıca vestibüler migrende vertigo patofizyolojisini açıklamak için "kortikal yayılan depresyon" kavramı ortaya atılmıştır (58). Bununla birlikte, başka herhangi bir belirti veya semptomu neden olmadan beyin sapında ve kortekste kortikal yayılan bir depresyon olması pek olası değildir. Ancak, baş ağrısına en azından iki farklı beyin sapı semptomunun eşlik etmesi gereken baziller migren ve vestibüler tip migrenden ayrılması için bu fikrin önemli olduğunu belirtmek gerekir. Kortikal yayılan depresyon sırasında moleküler sinyallerin neokortikal ve hücre dışı salınımı, kraniyal kan damarları üzerindeki trigeminal aferentlerin aktivasyonuna katkıda bulunabilir ve bu önemli adım, meninkslerde trigeminovasküler refleks aracılı bir vazodilatasyona yol açacaktır. Bu yanıt, hayvan modellerinde gösterildiği gibi, iç kulağa da uzanan steril bir inflamatuvar yanıtı tetikleyecektir (62,63). Bu lokal vasküler değişiklikler, vestibüler migren patofizyolojisinde rol oynuyor gibi gözükürken anormal bir denge algısına katkıda bulunabilir.

İnsan fonksiyonel görüntüleme çalışmalarından elde edilen veriler, vestibüler sistemi uyararak, tipik olarak migren ağrısının algılanmasında rol oynayan bölgelerin (posterior ve anterior insula, orbitofrontal korteks ve singulat girus) aktive edildiğini göstermektedir (60,67). Ek olarak, trigeminal noziseptif ve vestibüler girdiler de kaudal parabrakiyal çekirdek tarafından alınır ve bu migren hastalarında hareket aşırı duyarlılığına katkıda bulunabilir (68).

Migren ve epizodik ataksi tip 2 arasındaki ilişki, vestibüler migrenin bir kanalopati olabileceğini düşündürmüştür (69). Aslında, voltaja bağımlı bir kalsiyum kanalını kodlayan CACNA1A geninin mutasyonları hem epizodik ataksi tip 2'de hem de ailesel hemiplejik migrende tanımlanmış ve bu da migren ve vestibüler bozukluklar arasında genetik bir köprü olması düşüncesini makul hale getirmiştir (56). Ancak, şu ana kadar, vestibüler migren hastalarında CACNA1A genini içeren tutarlı bir genetik defekti tanımlamak mümkün olmamıştır (69). Genin, ağırlıklı olarak serebellumda eksprese edilen bir kalsiyum kanalını kodladığı bilinmektedir ve bu gerçek, CACNA1A mutasyonlu ailesel hemiplejik migren hastalarının neden sıklıkla santral vestibüler

belirti ve semptomları bildirdiklerini açıklamaya katkıda bulunabilir. Bununla birlikte, auralı migrende, ailesel hemiplejik migren olmayan ve CACNA1A'yı içeren herhangi bir genetik kusuru olmayan migrende bile, kalsiyum kanallarında bir disfonksiyon tanımlanmıştır ve bunun migren hastaları arasında daha genel bir problem olduğunu düşündürmektedir (70).

Sadece anatomik gerekçelerle değil, aynı zamanda nörokimyasal ağrı ve vestibüler yollar açısından da bu tür karmaşıklık göz önüne alındığında, vestibüler migren patofizyolojisini ve ayrıca medikal tedavinin başarısının altında yatan özellikleri anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu açıktır.

2.4 Vestibüler migren hastalığının kliniği

Vestibüler migren hastaları sorgulandığında hayatlarının erken dönemlerinden itibaren migren öyküsü olduğu belirtilmektedir. Migren semptomlarının doğası, süresi veya vestibüler semptomları ile zamansal ilişkisi genellikle değişkendir (71-73). Vestibüler migren hastalarında çekirdek migren özellikleri auralı veya aurasız migren hastalarına benzerdir.

Migren hastalarında olduğu gibi uyku bozukluğunun, menstrüasyonun, stres veya belirli yiyeceklerin (örneğin, eski peynir, kırmızı şarap veya mono sodyum glutamat gibi) bu hastalarda da tetikleyiciler olduğu bildirilmektedir (71,74,75). Vestibüler migren hastalarının bazıları, baş ağrısı azaldıktan sonra vestibüler semptomların geliştiğini, bazıları ise baş ağrısı ve vestibüler semptomların asla birlikte ortaya çıkmadığını belirtmektedirler. Ayrıca, VM hastalarının küçük bir kısmında, aura süresi için tanımlandığı gibi 5-60 dakikalık bir zaman çerçevesinde vestibüler semptomlar görülebilir ve hatta daha az hastada baş ağrısı başlamadan hemen önce bu semptomlar ortaya çıkabilir. Baş ağrısı ve vestibüler semptomların yanı sıra, VM hastalarında fotofobi, fonofobi veya görsel aura görülebilir. Bir vaka serisinde, VM hastalarının %60'ı fonofobi, %70 fotofobi ve %36'sı migren aurası bildirmiştir (72). Başka bir çalışmada VM hastalarının %87'sinde fotofobi, %86'sında fonofobi, %64'ünde baş ağrısı ve %13'ünde migren aurası rapor edilmiştir (76). Hastaların yaklaşık %40'ı kulaklarda çınlama, veya kulaklarda basınç veya dolgunluk hissi gibi işitsel semptomlar belirtmiştir (71,76-81). Ancak bu semptomlar spesifik olmadığı ve diğer

vestibüler bozukluklarda da yaygın olarak görüldüğü için VM tanı kriterlerine dahil edilmemiştir (82). VM tanı kriterlerine göre atakların en az %50'sinde vestibüler yakınmalar migren başağrısı özellikleri ile birlikte olmalıdır. Vestibüler semptomlarla birlikte en az bir migren özelliği gereklidir, ancak farklı zamanlarda farklı migren özellikleri mevcut olabilir. VM tanısı için ICHD-3 kriterlerine göre migren ve vestibüler semptomların birlikte ortaya çıkması gerekmesine rağmen, Bárány sınıflandırması VM hastalarında migren kliniğinin heterojenliğini kabul etmiştir. Migren özellikleri ve vestibüler semptomların birlikte olmadığı migren öyküsü, olası vestibüler migren alt kategorisine dahil edilmiştir (Tablo 2) (20).

Vestibüler migren hastalarında vestibüler semptomlar genellikle pozisyon, kendi kendine hareket veya çevredeki görsel hareket değiştirilince tetiklenir veya şiddetlenir. Bu hastalar semptomlarını dönme, yana yatma, sallanma hissi veya dengesizlik, sersemlik hissi veya kararsızlık olarak tanımlayabilir. Sarhoşluk veya deniz tutması hissi, hız treninden veya atlı karıncadan inmek, hatta havada veya yastıkta yürümek gibi ifadeler de hastalar tarafından sıklıkla kullanılmaktadır (71,76,78,79,83-87).

Vestibüler semptomların bu kadar çeşitli doğası ile vestibüler migren, spontan vertigo, pozisyonel vertigo, görsel olarak indüklenen vertigo ve baş hareketine bağlı vertigo veya baş dönmesi dahil olmak üzere farklı baş dönmesi formları olarak tanımlanmıştır. Spontan vertigo, gerçek olmayan hareket hissi olarak tanımlanır. Pozisyonel vertigo, kafa pozisyonunun değiştirilmesine bağlı tetiklenen gerçek olmayan hareket hissini ifade eder. Görsel olarak indüklenen vertigo, kompleks veya büyük görsel uyaranlar tarafından tetiklenen gerçek olmayan kendi kendine hareket hissi olarak tanımlanabilir. Çeşitli çalışmalarda VM epizodlarının %20-85'inde spontan vertigo, %18-60'ında pozisyonel vertigo ve atakların %30-80'inde baş hareketi intoleransı bildirilmiştir (71,76,78,79,83-87). Bu semptomlar hastaya göre değişebilir, ancak spontan vertigo en sık bildirilen vestibüler semptomdur, bunu pozisyonel vertigo (88,89), baş hareketi ile indüklenen vertigo ve görsel olarak indüklenen vertigo (71,90,91) takip eder.

VM hastalarında vestibüler semptomların süresi oldukça değişkendir (72,76,78,85). Hastaların yaklaşık %30'unda dakikalar, %30'u saatler ve %30'unda

birkaç gün süren semptomlar vardır, diğer %10'luk kısım genellikle dalgalı günlük semptomlar bildirmektedir. VM hastalarında bulantı, kusma ve taşıt tutmasına yatkınlık da sık görülür; ancak bu semptomlar spesifik değildir ve diğer vestibüler bozukluklarda da ortaya çıkabilir (78,92-95). Vestibüler semptomlar, günlük aktiviteler yapılmakta zorlanıldığında orta, günlük aktivitele engellendiğinde ise şiddetli olarak kabul edilir.

Herhangi bir vestibüler bozukluk, eklenen migren atakları ile komplike olabilir. Örneğin, migren, BPPV hastalarında, yaş ve cinsiyet uyumlu kontrollere göre daha yaygındır ve migrene sahip olmak, BPPV geliştirme riskinin artmasıyla ilişkilendirilebilir (72,96-99). Vertigo ayrıca beyin sapı auralı migrenin bir özelliği olabilir, ancak beyin sapı tutulumu ile ilgili diğer semptomlar (örneğin dizartri) VM hastalarında tipik olarak görülmez. Bu nedenle, bu kadar geniş bir klinik tablo yelpazesi ile migren ve vestibüler semptomların birlikteliği VM hastalarına özgü değildir ve benzer semptomlara sahip diğer bozukluklar ayırıcı tanıda düşünülmelidir. VM ve Ménière hastalığı gibi diğer vestibüler bozukluklar arasındaki ayrım, özellikle labirent patolojisinin işitsel ve vestibüler belirtileri, Ménière hastalığının erken evrelerinde mevcut olmayabileceğinden, zor olabilir (100). Bu nedenle, VM ve Ménière hastalığının birlikteliğinin bildirilmesi şaşırtıcı değildir (81,101). Migren, Ménière hastalığı olan hastalarda sağlıklı bireylere göre daha sık rapor edilir ve hastaların yaklaşık %13'ü hem VM hem de Ménière hastalığı için tanı kriterlerini karşılar (102). Bu tür bir ilişki, Ménière hastalığı ve VM arasındaki bir bağlantı olması teorisini geliştirmiştir. Bu iki durum arasında patolojik bir bağlantı olup olmadığı belirsizliğini korumaktadır. VM hastalarındaki vestibüler semptomlar, yakın zamanda kalıcı postüral-algisal baş dönmesi (PPPD) olarak tanımlanan başka bir klinik antitenin semptomlarına da benzerdir (103). VM'ye benzer şekilde, PPPD hastalar postural değişiklikler veya görsel hareket tarafından tetiklenen dalgalı baş dönmesi veya dengesizlik yaşarlar. Hem VM hem de PPPD hastalarında anksiyete ve depresyon gibi komorbid psikiyatrik durumlar olabilir (86,104). Ayrıca migren, PPPD hastalarında kronik görsel-uzaysal semptomlarla ilişkili en yaygın durumlardan biridir (vakaların yaklaşık %15-20'sinde) (86,103). VM ve PPPD'nin her ikisi de yalnız klinik semptomlarla tanımlandığından ve net olarak bilinmeyen patogeneze sahip

olduklarından, klinik prezentasyonlarındaki örtüşmenin bu iki durum arasında patolojik bir bağlantıyı temsil edip etmediği net değildir.

Vestibüler migren, şu anda tanısını doğrulayabilecek hiçbir patognomonik klinik belirti veya laboratuvar testi olmayan, öncelikle klinik öyküye dayanan bir tanıdır. VM tanılı hastalarda vestibüler laboratuvar anormallikleri oldukça değişkendir, periferik bir vestibüler bileşenin varlığına ilişkin tutarsızlıklar olabilir. Yine de, vestibüler testler, ayırıcı tanıda düşünülen diğer bozuklukları ekarte etmek için yardımcı olabilirler. VM hastalarında semptomsuz dönemlerde nörolojik muayene genellikle normaldir. Bununla birlikte, VM ile ilişkili olarak bazı hafif, spesifik olmayan vestibülo-oküler anormallikler bildirilmiştir. VM hastalarının %48'inde pursuit anormalliği, hastaların yaklaşık %10'unda spontan nistagmus ve hastaların %28'ine kadar santral pozisyonel veya bakışla uyarılmış nistagmus bildirilmiştir (71,83,91,105,106). Bu spesifik olmayan oküler motor anormallikler hastaların %16'sında izlenirken, 5,5 ila 11 yıl sonraki takiplerinde hastaların %41'ine artış göstermiştir (107). Pursuit disfonksiyonu dışında, en sık görülen oküler motor anormallik, santral pozisyonel nistagmustur. Küçük bir çalışmada, hastaların yaklaşık %70'inin VM atakları sırasında patolojik santral tipte nistagmusa sahip olduğu bulunmuştur (108). Başka bir çalışmada, VM hastalarının %35'inde horizontal planda baş sallama ile nistagmusun tetiklendiği ve vestibüler ataklar sırasında hastaların %19'unda spontan nistagmusun tetiklendiği bildirilmiştir (109). Ataklar arasında baş sallamaya bağlı nistagmus da tanımlanmıştır (110,111). Vestibüler migren hastalarında ayrıca görsel fiksasyonun kaldırılmasından sonra (örn. Frenzel gözlükleri altında vestibülo-oküler muayene) pozisyonel nistagmus olduğu bulunmuştur. Nistagmus düşük hızlı ve vestibüler atak sırasında devam edip, semptomsuz dönemde kaybolabilir.

Bazı çalışmalar VM hastalarında santral vestibüler disfonksiyon insidansının daha yüksek olduğunu tespit ederken (108), diğerleri önemli bir santral vestibüler bulgu bulamamış veya periferik vestibüler disfonksiyon insidansının daha yüksek olduğunu bildirmiştir (83,105,112,113). Bu tür farklı sonuçların, daha önceki çalışmalar arasında standart tanı kriterlerinin olmaması veya sadece mevcut VM kriterlerinde klinik semptomlara güvenilmesiyle ilgili olabileceği düşünülmüştür. Klinik olarak tanıya

gidilmesi migren semptomlarına sahip olabilecek diğer vestibüler bozuklukları olan hastaların çalışmaya yanlılıkla dahil edilmesine neden olabileceği akla gelmektedir. Bu zeminde kalorik yanıtlardaki asimetri (VM hastalarının %20'sine kadar rapor edilmiştir) veya video head impulse testi (vHIT) ile saptanan vestibüler kayıp gibi bulgular VM'ye spesifik değildir. Bu bulgular vestibüler disfonksiyon eklenen ikincil bir migren sendromunu temsil edebilir (114-116).

Servikal ve oküler vestibüler uyarılmış miyojenik potansiyeller (cVEMP/oVEMP) otolit fonksiyonunun göstermek için yaygın olarak kullanılmaktadır. VM hastalarında yapılan bu laboratuvar testlerinde çelişkili sonuçlar göstermiştir. Bazı çalışmalar VEMP yanıtlarında amplitüdün küçülmesi ve latansda uzama bildirirken (114-116), diğer çalışmalarda normal amplitüd ve latans, fakat asimmetrik VEMP yanıtları bulunmuştur (117,118). ICHD kriterlerini kullanan üç çalışma, VM hastalarında anormal oVEMP ancak normal cVEMP yanıtları bildirmiştir. Bu, normal kontrollerdeki veya Ménière hastalığı olan hastalardaki VEMP yanıtlarının paterninden farklı bulunmuştur (119). VM patofizyolojisi ile ilişkili olabilecek önemli bir bulgu, VM hastalarında, sağlıklı kontroller veya baş dönmesi olmayan migren hastalarına kıyasla daha uzun post-rotatuar nistagmus süresidir (111). VM hastalarının ayrıca eksen dışı rotasyon sırasında otolit-oküler yanıtın daha hızlı modülasyonuna sahip oldukları bulunmuştur (112). Bu bulgular, bu hastalarda vestibüler sistemde doğuştan gelen bir aşırı duyarlılığı düşündürmektedir. Anormal Romberg ve Duyu Organizasyon Testi (SOT) dahil olmak üzere VM hastalarında denge bozukluğu da yaygın olarak rapor edilmektedir (108,110,112). Statik posturografi kullanan çalışmalar, sağlıklı kontrollere kıyasla VM hastalarında daha fazla salınım bulmuştur (105,120). Ménière hastalarındaki ilerleyici düşük frekanslı işitme kaybının aksine, genellikle hafif ve ilerleyici olmayan VM hastalarının yaklaşık %8'inde işitme bozukluğu bildirilmiştir (107,121).

Tablo 1 Vestibüler migren için tanı kriterleri, Başağrısı Bozukluklarının Uluslararası Sınıflandırması, 3.baskı (ICHD-3) (19)

Vestibüler Migren Tanısı İçin Gerekli Kriterler:

A- Hastanın C ve D tanı kriterlerini dolduran en az 5 atak geçirmesi

B- Yeni veya eski auralı ya da aurasız migren öyküsü

C- Orta ya da şiddetli derecedeki vestibüler semptomların, 5 dakika ile 72 saat arasında sürmesi

D- Atakların en az %50'sinde migrene dair aşağıdaki üç özelliğten en az bir tanesinin eşlik etmesi

1- Başağrısının aşağıdaki 4 özelliğten en az 2 tanesini karşılaması a- Tek yanlı yerleşim b- Zonklayıcı karakter c- Orta ya da şiddetli ağrı d- Rutin fiziksel aktivite ile kötüleşme

2- Fonofobi ve fotofobi

3- Görsel aura

E- Bu durumu açıklayan başka bir Uluslararası Başağrısı Hastalıkları Sınıflaması tanısı ya da vestibüler hastalık olmaması

Tablo 2 Uluslararası başağrısı yeni sınıflamasında sadece vestibüler migren apendikte yer almaktadır, olası vestibüler migren yer almamaktadır. Bárány Derneği'nin Uluslararası Vestibüler Bozuklukların Sınıflandırılması (ICVD) komitesi olası vestibüler migren için tanı kriterleri belirlemiştir (20).

Olası Vestibüler Migren Tanısı

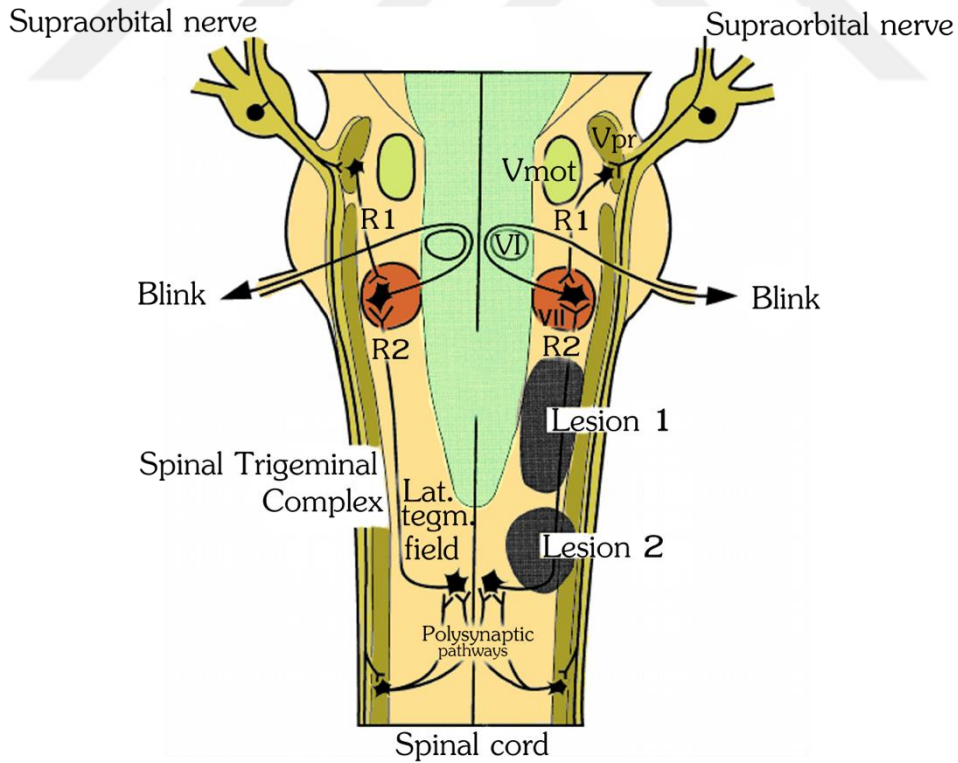
A- Orta ve şiddetli 5 dakika ile 72 saat arasında süren vestibüler semptomların eşlik ettiği beş atak

B- Vestibüler migren için B ve D kriterlerinden yalnızca birinin karşılaması (migren öyküsü veya atak sırasında migren özellikleri)

C- Daha net bir vestibüler tanı ya da uluslararası başağrısı sınıflama tanısı almaması.

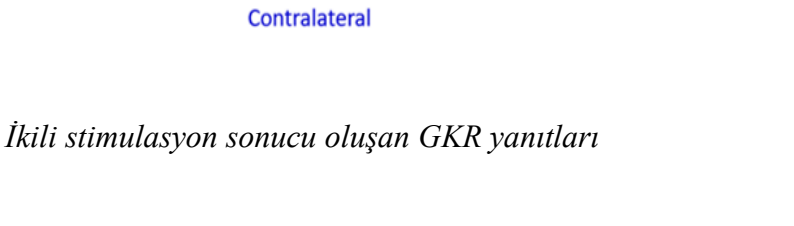
2.5 Göz kırpma refleksi

Göz kırpma refleksi (GKR) ilk kez 1896 yılında Walker Overend tarafından tanımlanmıştır (122). Normal yenidoğanlarda erken gelişimi gösteren motor yanıtlardan olup, zamanla inhibe olan bu refleks santral sinir sistemini etkileyen lezyonlarda yeniden aktif hale gelebilmektedir. Bu refleks glabellar refleks veya nazopalpebral refleks olarak da tanımlanmaktadır (123). Supraorbital alan, konjonktiva veya korneanın uyarılması sonucu göz kırpma refleksi oluşur. Afferent impulslar, trigeminal sinirin oftalmik dalında duyuşal çekirdeğine gider. Bu, üç çeşit sinaptik bağlantı yoluyla fasiyal sinirin motor çekirdeğine ulaşır. Birincisi, doğrudan ve monosinaptik bir bağlantı, ikincisi kontralateral fasiyal sinir çekirdeğiyle dolaylı polisinyaptik bağlantı ve üçüncüsü ipsilateral fasiyal sinir çekirdeğiyle polisinyaptik bağlantıdır. Fasiyal sinir, orbicularis oculi kasını innerve ederek göz kırpmaya neden olur (124) (Şekil 1).



Şekil 1 GKR'in afferent yolağını *N. trigeminus*'un supraorbital dalı, efferent yolağını *N. facialis* oluşturur

nal çekirdek (subnucleus caudalis) ile ilgili üst servikal yapılar değerlendirilmiştir (124).



GKR, birçok eksteroseptif refleks gibi, özellikle R2 bileşeninde belirgin bir alışkanlık (habitüasyon) fenomeni gösterir. Refleksolojideki alışma (habitüasyon) terimi, onu harekete geçiren uygun uyarının tekrarlanmasıyla yanıtta indüklenen (asla uzun sürmeyen) geçici değişiklikler olarak anlaşılmalıdır (124).

R2 yanıtının habitüasyonu, uyarılar 0,5 veya daha yüksek frekanslarda tekrarlandığında kolayca gözlemlenebilir. R2 için habitüasyon indeksini, bir dizi ardışık on uyarıdan sonra son ipsilateral yanıtın, ilk yanıtının %20'sinden daha az bir alana (veya süre başına genliğe) sahip olduğu uyarım sıklığı olarak tanımlanır. Her iki tarafta bağımsız olarak ölçülür (125). Bu habitüasyon indeksinin normal değerleri 0,5 ile 1 arasındadır. Oligosinaptik ve çoğunlukla ekstra retiküler R1 yanıtı, habitüasyon fenomeninde çok az etki gösterir. Aksine, R2 kolayca habitüasyonu ifade eder.

Göz kırpma refleksi normal kişilerde irkilme refleksinin bir bileşenidir (126). Glabellaya bir parmak ucu veya refleks çekici ile hafifçe vurulduğunda, normal kişilerde tekrarlayan ve yorulabilen (yetişkinler 2-5 göz kırpma gösterir) iki taraflı hızlı bir göz kırpma reaksiyonu görülür. Göz kırpma refleksi, bu glabella -refleksine eşdeğerdir (127).

Tek taraflı trigeminal sinir lezyonlarında her üç elektriksel yanıt da etkilenir. Tek taraflı yüz felcinde, lezyonun aynı tarafında stimülasyon, ipsilateral olarak doğrudan ve dolaylı yanıtların gecikmesine veya olmamasına, ancak kontralateral olarak normal bir dolaylı yanıtı neden olacaktır. Sağlıklı tarafta sinir uyarıldığında hem direkt hem de indirekt cevaplar korunurken kontralateral indirekt cevap etkilenir.

İlgili glabella refleksi spesifik değildir, yaygın serebral hemisfer dejeneratif, vasküler hastalıklar, parkinsonizm ve yaşlanmada etkilenebilir. Pearce ve ark, parkinsonizmlili 20 hastadan 19'unun glabella vuruşuna göz kırpma yanıtında alışma göstermediğini bildirmiştir (127). Ayrıca parenkimal beyin hastalığı (yaşlılık ve presenil demans, serebral anoksi) olan 56 hastanın 13'ünde sürekli vurma sonrasında refleksin kalıcı olduğunu belirtmişlerdir. Buna karşılık, 23 normal kontrol deneğinin tümü, 2-5 glabella vuruşundan sonra refleks habitüasyon göstermiştir (124).

2.6 İkili uyarı ve göz kırpma refleks toparlama eğrisi

İlk kez ikili uyarı tekniği Kimura tarafından tanımlanmıştır. Test sırasında iki uyarı verilir, bu uyarılar 100, 150, 200 ms vb interstimulus (ISI) aralıklarla verilerek göz kırpma refleks yanıtlarına bakılır. İlk uyarı “şartlayıcı uyarı (conditioning stimulus)”, ikinci uyarı “test uyarı (test stimulus)” olarak adlandırılır (Şekil 2). Verilen uyarı sırasında özellikle daha kısa interstimulus aralıklarda multisinaptik yollara sahip olan R2 yanıtı büyük ölçüde etkilenir (124).

Kısa interstimulus aralıklarında R2 suprese olurken, daha yüksek ISI aralıklarda toparlanma göstermektedir. Esteban ve ark'nın yaptığı çalışmada GKR toparlanması 2 kişide 100 ms, 13 kişide 200 ms, 25 kişide 300 ms, 59 kişide 500 ms, 60 kişide 1000 ms sürelerde gözlenmiştir. Cohen ve arkadaşları genel olarak toparlanmanın en az 150 ms'de başladığını göstermişler. GKR toparlanması çalışmaya dahil edilen 40 olguda 150 ms'de, 52 olguda 300 ms'de, 60 olguda 500 ms'de, 70 olguda 1000 ms'de izlenmiştir (124).

2.7 Migrende GKR çalışmaları

Göz kırpma refleksi N. trigeminus, N. facialis veya beyin sapı lezyonlarında etkilendiğinden dolayı, bu yapıların herhangi bir hasarında tanı ve patogenezi araştırılması amacıyla kullanılmaktadır. Migrende nörovasküler teoriye göre ağrı ve nörojenik inflamasyona trigeminovasküler sistem stimülasyonu neden olmaktadır. Göz kırpma refleksi de trigeminal sinir oftalmik dalının supraorbital stimülasyonu ile migrende trigeminal sinir fonksiyonunu değerlendirmede oldukça iyi bir yöntemdir. Yapılan çalışmalarda GKR'nin farklı değerlerine bakılmıştır. Sağlıklı gruba göre migren hastalarında R1 latansı uzun bulunmuştur (129). Çalışmalar hem atak hem de interiktal dönemi kapsamış olup, patolojik GKR parametrelerinin başağrısı tarafı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (130). Farklı hasta gruplarında kronik, epizodik migren ve kontrol grubu kıyaslandığında 200 ms ISI'da GKR toparlanma eğrisinde anlamlı artmış bulunmuştur. Her iki migren grubunda da kontrollere göre R2 toparlanmasındaki artış, migrende trigeminal yapılarda sensitizasyon artışını

düşündürmüştür. Düşük ISI'da (200 ms) her iki hasta grubunun kontrollere göre anlamlı derecede artmış toparlanma göstermesi, migrenli beynin elektrofizyolojik olarak, iktal ve interiktal olarak farklı eksitabilite dönemlerinden geçtiğini akla getirmektedir (131). Fakat yapılan diğer çalışmalarda kontrol grubuna göre hasta grubunda anlamlı değişiklik bulunmamıştır (132,133).

Vestibüler migren son yıllarda daha çok kabul gören bir tanımlama olup, GKR değerlendirmesinin hastalığın patogenezi anlamada önemli katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Yapılan literatür taramasında mevcut tanımla ilişkili GKR toparlanma çalışmasına rastlanmamış olup, tarafımızca VM patogenezi katkıda bulunmak amaçlamaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Vestibüler migrenli hastalarda göz kırpmaya refleksi standart yöntemle ikili uyarı tekniği ile çalışılmak üzere, vestibüler migren tanısı alan 28 hasta ile cinsiyet ve yaş uyumlu kontrol grubu olarak 23 sağlıklı gönüllü bu çalışmaya dahil edildi. Hastalar Bakırköy Dr Sadi Konuk EAH nin Nöroloji Kliniği'nin Nöro-otoloji polikliniğinde takip edilmekteydi. Hasta ve kontrol grubundan çalışma detayları anlatılarak onay formu alındı. Çalışma protokolü, hastanemizin etik kuruluna sunularak onay alındı. Vestibüler migren hastaları ve kontrol grubundan oluşan iki grup oluşturuldu. Kontrol grubundan 2 kişi teknik nedene bağlı olarak ölçümleri yapılamadığından çalışmaya dahil edilemedi. Vestibüler migren tanısı olan hastalardan 2 kişinin teknik nedenlere bağlı olarak ölçümleri yapılamadı, 1 kişide ilk stimulus sonrası kontralateral tarafta 1R2c yanıt elde edilemediğinden çalışma dışı bırakıldı. Sonuç olarak 21 sağlıklı birey ve 24 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalara odiyometri testi yapıldı. Ayrıca tanı amaçlı kranial görüntülemeler kontrol edildi.

Çalışmaya dahil etme kriterleri

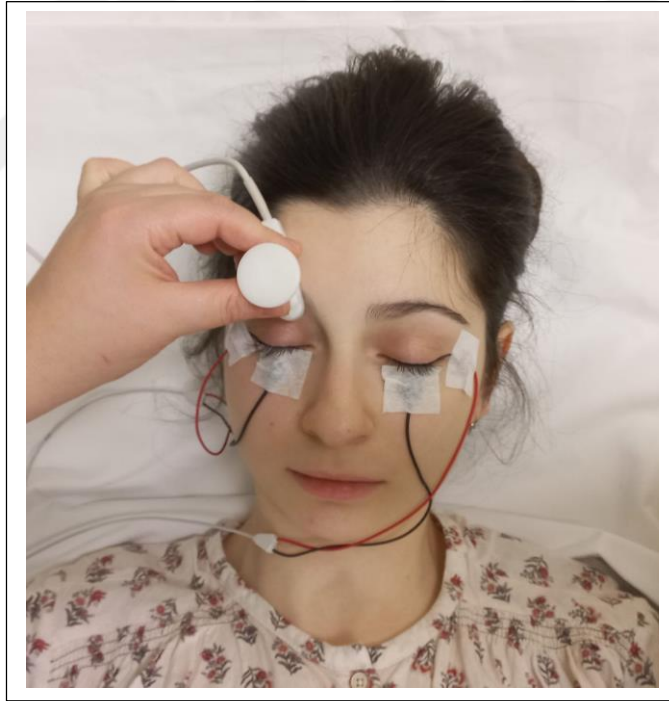
- Uluslararası Baş ağrısı Derneği (IHS - beta) 2018 sınıflama sistemine göre vestibüler migren tanısı almış olması
- Elektrofizyolojik incelemeleri etkileyecek bir hastalığının olmaması
- V. , VII. ve VIII. kranial sinirlerin etkilendiği bir hastalığın olmaması
- Kranial görüntülemelerde beyin sapının yapısal olarak normal olması

Çalışmadan dışlanma kriterleri

- V. , VII. ve VIII. kranial sinirleri etkilendiği bir hastalığın olması
- Kranial görüntülemelerde beyin sapının yapısal bozukluk olması

Elektrofizyolojik incelemeler aynı doktor tarafından yapıldı. Çalışma, 24 kHz rezolüsyon gücünde Keypoint-portable EMG cihazı ve Keypoint-Net Programı / göz kırpmaya refleksi için özel hazırlanmış bir program ile yapıldı. EMG cihazının süpürme hızı (analiz zamanı) interstimulus intervaline göre 50-800 ms/divizyon aralığında ayarlandı. Amplitüd duyarlılığı 0,5-20 mV/divizyon, üst ve alt frekans filtreleri 20 Hz

ile 10 kHz arasında düzenlendi. Supraorbital sinir, süperior orbital fissürden yüzeyel uyarıcı subkütan, gümüş-gümüş klorür elektrotlarla elektriksel stimulus ile uyarıldı (Şekil 3). Hastalara önce sağ, sonra sol taraftan uyarılar verilerek iki taraflı yanıtlar kaydedildi. Uyarılar 1 mA'lık artışlarla verildi. Yanıtın gözlendiği mA değer, eşik değeri olarak belirlendi. Eşik değerin 2-3 katı alınarak, test için bu değer kullanıldı. Uyarı şiddetinin hastada rahatsızlık ve ağrı oluşturduğu durumlarda, uyarı şiddeti azaltılarak devam edildi. İkili uyarılar;150, 200, 300, 400, 500 ve 1000 ms interstimulus interval (ISI) ile randomize çalışıldı. Her iki orbikülaris okuli kasından eş zamanlı kayıt alındı. Habitüasyonu önlemek için ISI'lar arası en az 20-30 sn beklendi. Her bir ISI için 5'şer kez uyarı verildi, elde edilen yanıtların latans, süre ve "peak to peak" amplitüd değerleri hesaplandı. Yanıtlar rektifiye edildi, ortalamaları alındı, alan değerleri belirlendi.



Şekil 3 *İnceleme hasta sakin bir ortamda yatar pozisyonda iken ve gözler kapalı durumda yapıldı. Aktif kayıt elektrotu, orbikülaris oküli kasının inferior ve laterale, referans elektrotu her iki gözün lateral kantusunun laterale, toprak elektrod ise ön kola yerleştirildi.*

Şartlayıcı uyarı sonucu alınan ipsilateral R2 yanıtı 1R2 olarak, test yanıt sonrası oluşan R2 yanıt 2R2 olarak ifade edildi. Kontralateral değerlerin sonuna c harfi eklendi (Şekil 2). Sağ taraf R, sol taraf L şeklinde ifade edildi. Sağ göze uygulanan uyarı sonucu sağ gözden alınan yanıt R/R, sol gözden alınan yanıtlar R/L, benzer şekilde sol göze verilen stimülasyon sonucu oluşan yanıtlar L/R ve L/L olarak belirtildi (Tablo 3).

Tablo 3 Göz kırpma refleksinde bakılan bazal parametreler (1R1- şartlayıcı uyarı, 2R1- test uyarı sonrası alınan ilk yanıt, R1 stimülasyon tarafında oluşan yanıtıdır. 1R2 - şartlayıcı uyarı, 2R2 - test uyarı sonucunda oluşan ikinci yanıtıdır, kontralateral gözde benzer yanıtlar 1R2c ve 2R2c olarak ifade edildi).

	R/R (şartlayıcı)	R/L (şartlayıcı)	R/R (test)	R/L (test)
LATANS	1R1, 1R2	-, 1R2c	2R1, 2R2	-, 2R2c
AMPLİTÜD	1R1, 1R2	1R2c	2R1, 2R2	2R2c
SÜRE	1R2	1R2c	2R2	2R2c
ALAN	1R2	1R2c	2R2	2R2c

Alan değerlendirilmesinde uyarı sağdan verildiğinde R SO, soldan verildiğinde L SO olarak ifade edildi. Şartlayıcı uyarı sonrası oluşan R2 yanıt 1R2, test uyarı sonrası 2R2 olarak, kontralateral yanıtlar c1R2, c2R2 olarak gösterildi. Stimülasyon sonrası yanıtın olduğu taraf R veya L olarak işaretlendi. Ayrı ayrı 150, 200, 300, 400, 500, 1000 ms ISI için alan, amplitüd ve sürenin 2R2/1R2 oranı (%) değerlendirildi.

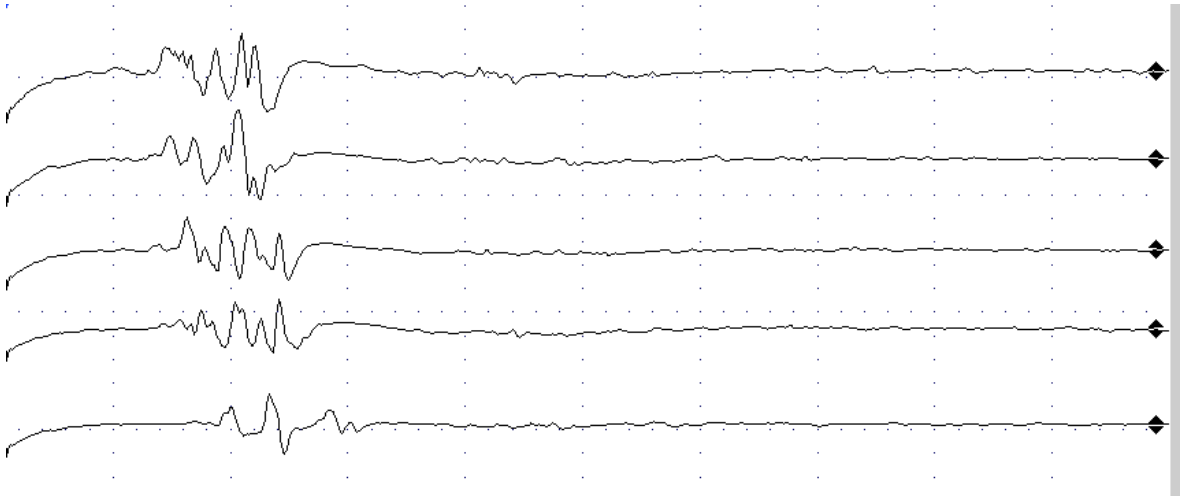
İstatistiksel yöntem: Verilerin analizi için SPSS 22.00 paket programından faydalandı. Belirleyici istatistiklerde ortalama ve standart sapma değerlerine bakıldı. Verilerin normal dağılımına uygunluğu Shapiro Wilks testi ile test edildi. Verilerin normal dağılım göstermediği gözlemlendi. İki grup karşılaştırmalarında Mann Whithney U testinden faydalandı. $p < 0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Hastaların yaş ortalaması 46 ± 8 yıl (min-maks: 31-62 yıl) idi, kontrol grubunda yaş ortalaması 37 ± 9 yıl, (min-maks: 25-53 yıl) idi. Hasta grubunda 1 erkek, 23 kadın, kontrol grubunda 4 erkek, 17 kadın vardı. Hasta grubunda yapılan nörolojik muayene, odiyometri, kranial MR incelemeleri normal sınırlar içindeydi.

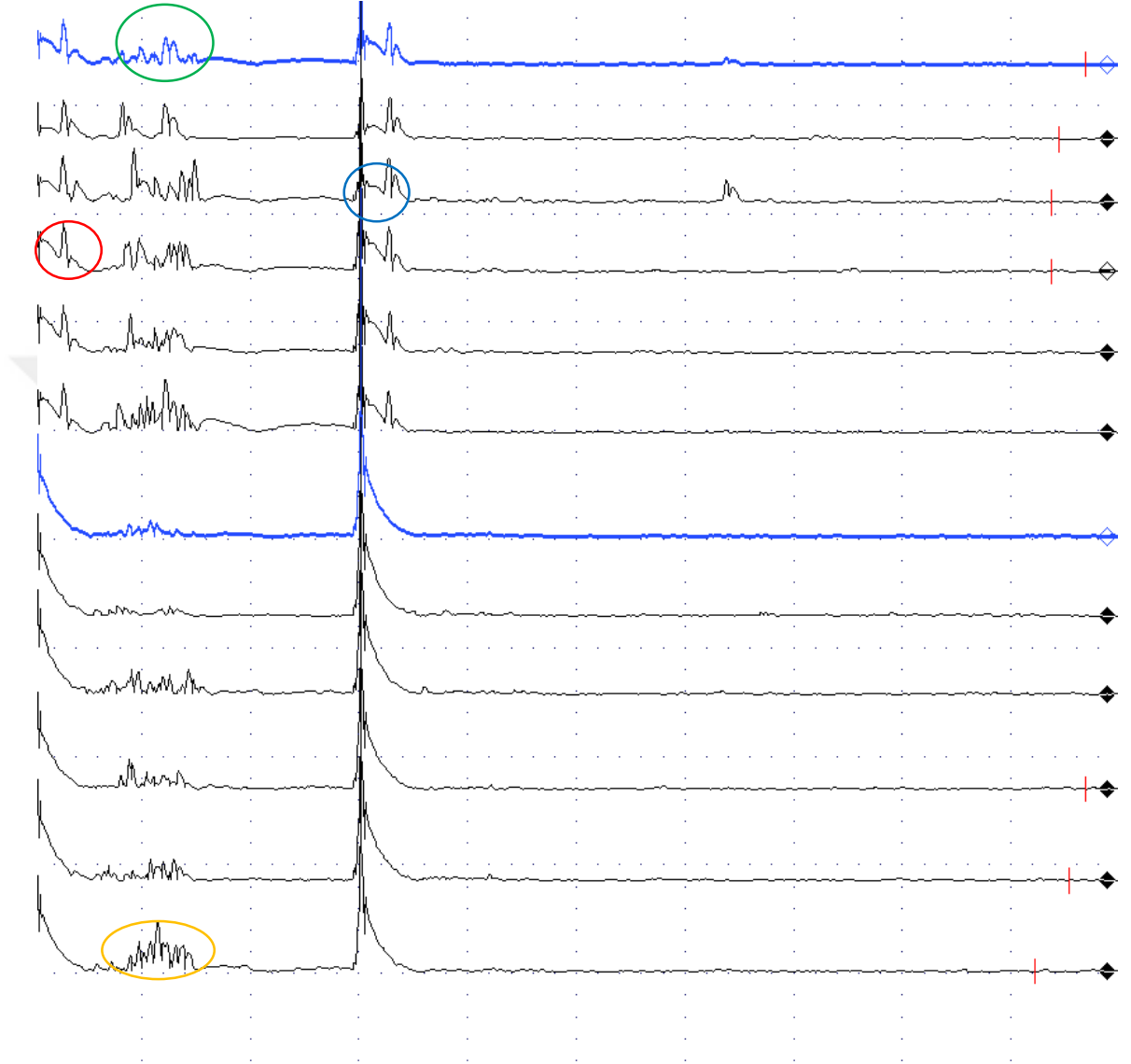
Elektrofizyolojik İncelemeler:

Birinci şartlayıcı ve ikinci test uyarısı olmak üzere ikili uyarılar 150, 200, 300, 400, 500 ve 1000 ms ISI ile sağ ve sol taraftan çalışılarak elde edilen yanıtlar üzerinde ölçümler yapıldı. Latans (ms), amplitüd (mV) ve süre (sn) değerleri EMG cihazından kursorle işaretleyerek hesaplandı. Alan değerleri ise EMG kursoru ile yanıtın süresine göre ekranda taranarak milivolt x milisaniye ($mV \times ms$) olarak elde edildi. Çalışmamızda kullanılan ölçümü yapılan tüm parametreler Tablo 3'te toplu halde verildi. Sağ ve sol supraorbital sinir stimülasyonu 5 kez tekrarlandı (Şekil 4), R2 yanıtları rektifiye edilerek ortalamaları alındı. Bu şekilde latans, süre, amplitüd ve alan değerleri kontrol ve hasta grubunda kıyaslandı.



Şekil 4 30 sn aralıklarla verilen uyarı sonrası görülen R2 yanıtının latans, süre ve amplitüdü değişkenlik göstermektedir, arka arkaya 5 yanıt kaydedildi. Test 0,5 mV/D, 30 ms/D süpürme hızında yapıldı.

Kontrol ve hasta gruba ikili stimulasyon testi uygulandı, GKR toparlanması değerlendirildi (Şekil 5).

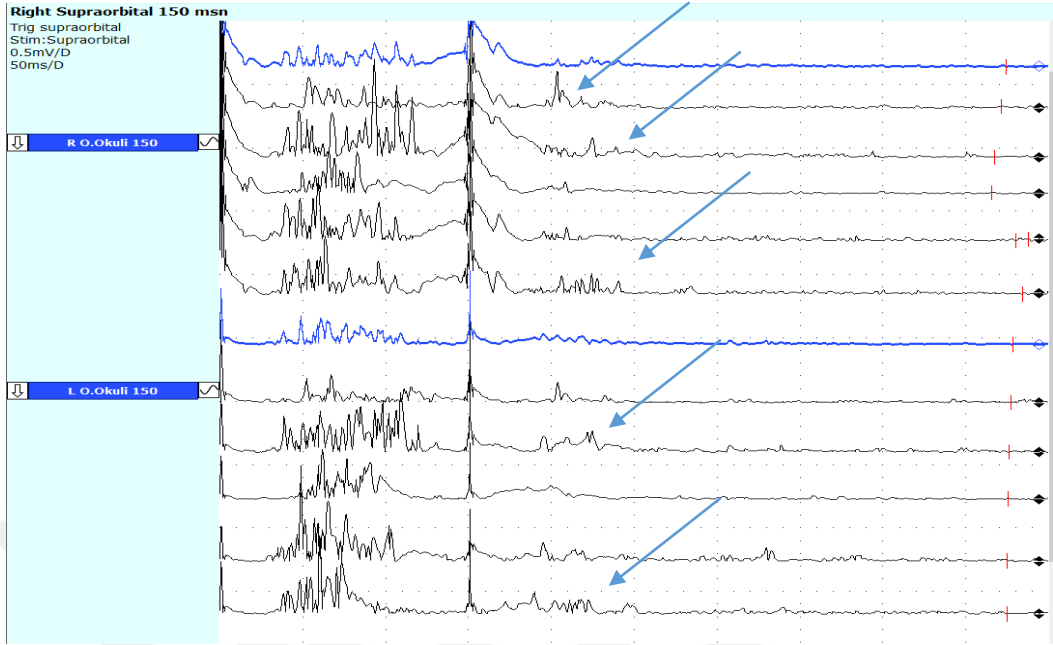


Şekil 5 Sağlıklı bir erkekte yapılan ikili uyarı testinde şartlayıcı uyarı verildikten 150 ms sonra test uyarısı verildi. İlk stimulus sonrası R1 ve R2 yanıtı izlendiği, test uyarı sonrası R1 yanıt alındığı fakat habitüasyon nedeniyle R2 izlenmediği gözlemlendi. Kontralateral olarak sadece şartlayıcı uyarı sonrası R2c izlendi, test yanıt sonrası kontralateral refleks yanıt alınmadı. İpsilateral R1 kırmızı, ipsilateral R2 yeşil, kontralateral R2c turuncu, test uyarı sonrası R1 mavi daire içine alındı. Test 0,5 mV/D, 50 ms/D süpürme hızında yapıldı.

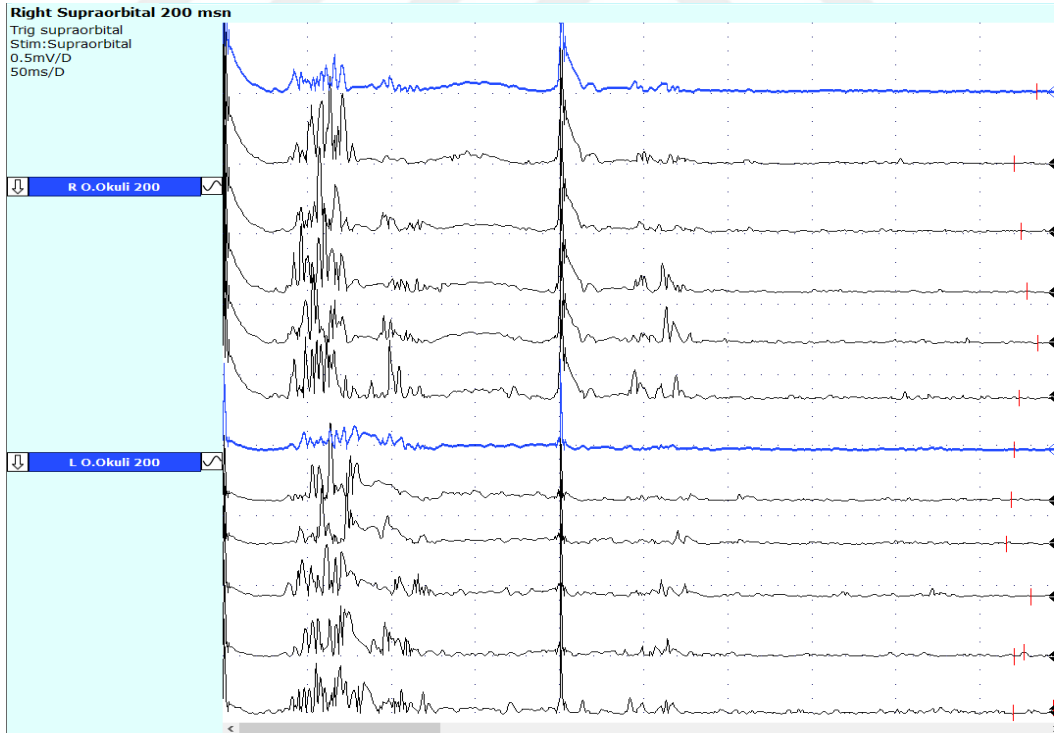
VM tanılı bir hastanın 150-200-500 ve 1000 ISI'larda yapılan ikili stimulasyon sonucu oluşan GKR yanıtları sırasıyla şekil 6A-6B,7A-7B'de gösterildi. Her ISI' da en az 30 saniye beklenerek 5 random stimulasyon uygulandı, ortalamaları alınarak GKR'nin yanıtlarının bazal değerleri ölçüldü.

Her iki grupta bazal GKR'nin R2 yanıtının latans, amplitüd, süre ve alanı değerlendirildi. Hasta ve kontrol grubunda R2 yanıtları latans ve süresinde istatistiksel anlamlı fark görölmedi (Tablo 4). Amplitüd değerlendirilmesinde hem hasta hem sağlıklı grupta amplitüd değerleri fizyolojik sınırlar içinde olmakla birlikte 2 grup karşılaştırıldığında sol supraorbital sinir stimulasyonu sonucu oluşan R2 ve cR2 yanıtlarının amplitüdü istatistiksel anlamlı düzeyde ($p<0,044$, $p<0,049$) düşük izlendi. Ek olarak sağdan verilen stimulasyon sonrası alınan cR2 yanıtının amplitüdü hasta grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ($p<0,027$) düşük saptandı (Tablo 4). Hem sağ hem sol supraorbital sinir stimulasyonu sonucu elde edilen kontralateral R2 yanıtları alanı hasta grubunda istatistiksel anlamlı düzeyde ($p<0,005$, $p<0,004$) düşük görüldü (Tablo 4).

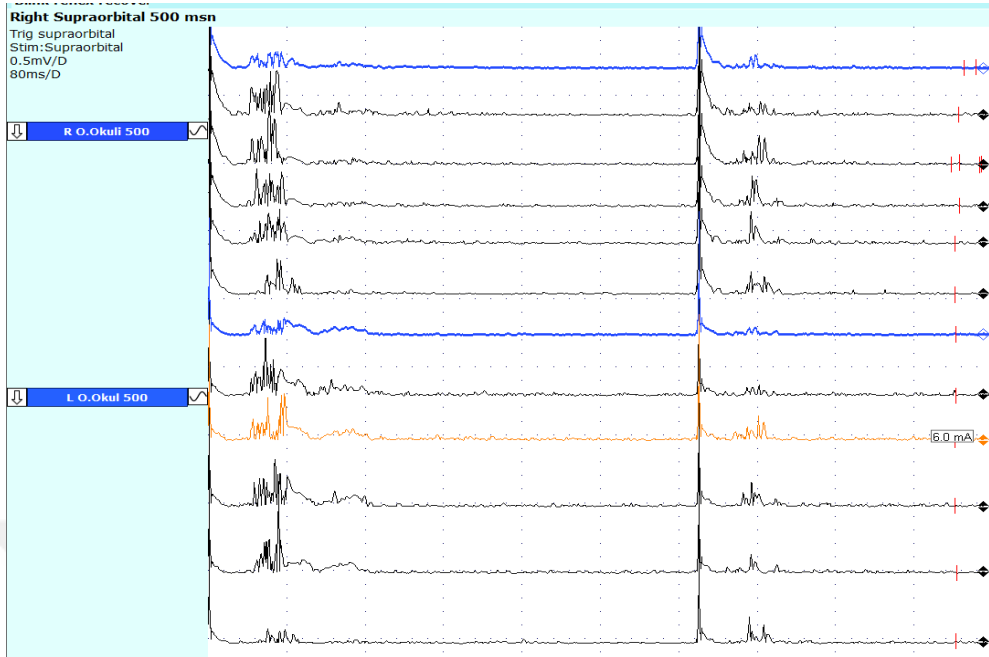
GKR toparlama eğrisi için, tüm ISI'larda ayrı ayrı 2R2 (süre, amplitüd, alan) yanıtlarının, 1R2 (süre, amplitüd, alan) yanıtlarına oranı hesaplandı. Yani 2R2 süre/1R2 süre, 2R2 amp/1R2 amp, 2R2alan/1R2 alan oranlarına bakıldı. Hasta ve kontrol grup arasında GKR toparlanma eğrisinde istatistiksel anlamlı sonuç bulunmadı (şekil 8A-10B).



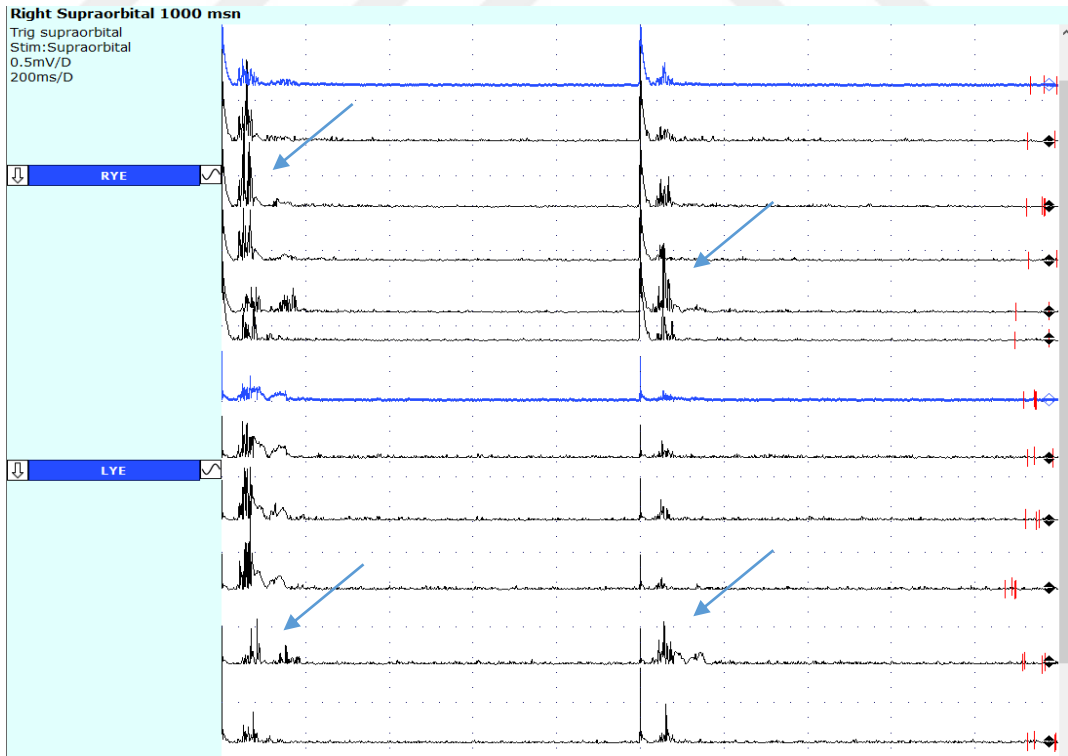
Şekil 6A VM tanılı hastada 150 ISI da test uyarı sonrası oluşan mavi okla gösterilen 2R2 yanıtının, 150 ISI da GKR toparlanma gösterdiği gözlemlendi. Test 0,5 mV/D, 50 ms/D süpürme hızında yapıldı.



Şekil 6B Aynı hastada 200 ISI da yapılan test, sağdan verilen stimulasyon sonrası 1R1 yanıtları izlenmedi, 2R1 yanıtları test uyarı sonrası görüldü, şartlayıcı uyarı sonrası oluşan 1R2 amplitüdü 2R2 göre büyük izlenir. Kontralateral 2R2 (R/L) amplitüdü daha düşük bulundu. Test 0,5 mV/D, 50 ms/D süpürme hızında yapıldı.



Şekil 7A 500 ISI da yapılmış çalışma, 5 kez ardışık verilen uyarı sonucu oluşan yanıtlar rektifiye edilerek ortalaması alındı, rektifiye edilen yanıt mavi renkli olarak gösterildi. Test 0,5 mV/D, 80 ms/D süpürme hızında yapıldı.

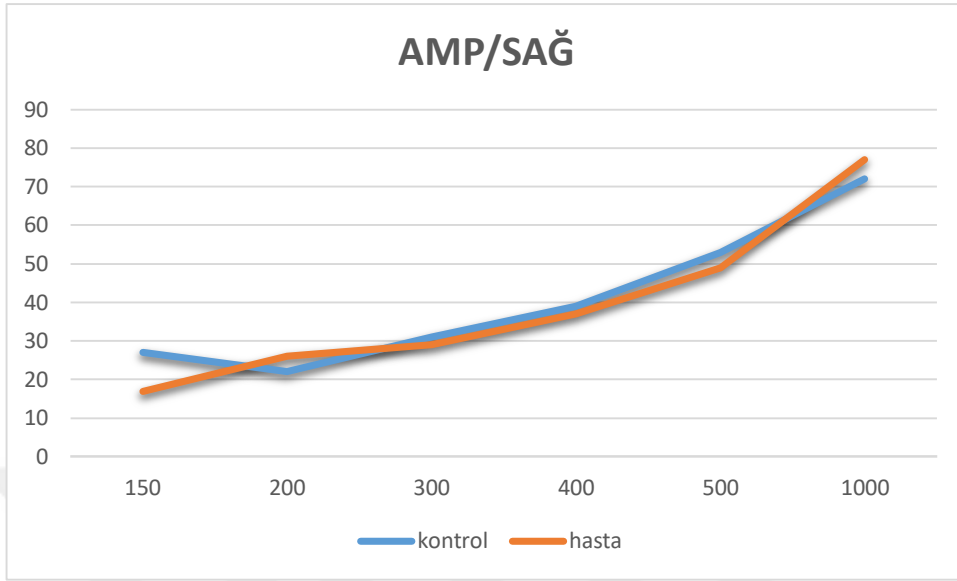


Şekil 7B 1000 ISI aralığında 1R2 ve 2R2 arasında amplitüd farkı azalmış olup, daha iyi toparlanma gösterdi. Test 0,5 mV/D, 200 ms/D süpürme hızında yapıldı.

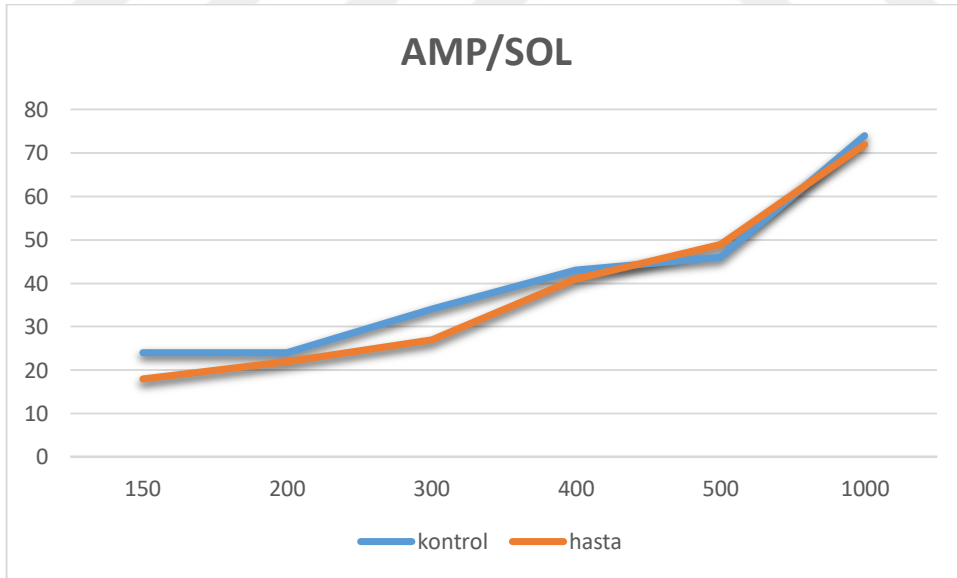
Tablo 4 GKR'in kontrol ve hasta grupta bazal değerleri

		Kontrol (n=21)	Hasta (n=24)	Mann- Whitney U	p
R2 R/R		Ortalama±SS	Ortalama±SS		
	Latans	27,63±4,41	27,2804±3,58	251,500	0,991
	Süre	67,59±14,72	70,28±17,79	243,000	0,833
	Amplitüd	0,63±0,34	0,50±0,20	205,000	0,285
	Alan	11,54±5,45	9,48±4,11	195,500	0,232
cR2 R/L					
	Latans	28±4,85	28,25±4,23	240,500	0,794
	Süre	65,17±11,20	67,57±20,15	246,000	0,891
	Amplitüd	0,51±0,22	0,38±0,20	155,000	0,027*
	Alan	9,62±3,61	6,99±2,92	130,000	0,005**
cR2 L/R					
	Latans	27,17±4,15	29,41±5,30	187,000	0,139
	Süre	64,16±8,69	64,66±17,14	204,000	0,275
	Amplitüd	0,54±0,28	0,40±0,22	165,500	0,043*
	Alan	11,14±4,03	8,33±1,77	127,000	0,004**
R2 L/L					
	Latans	27,08±4,05	27,99±4,33	217,000	0,426
	Süre	61,47±7,46	65,27±18,08	243,000	0,838
	Amplitüd	0,55±0,19	0,43±0,16	163,500	0,044*
	Alan	14,42±3,41	12,59±3,05	176,000	0,084

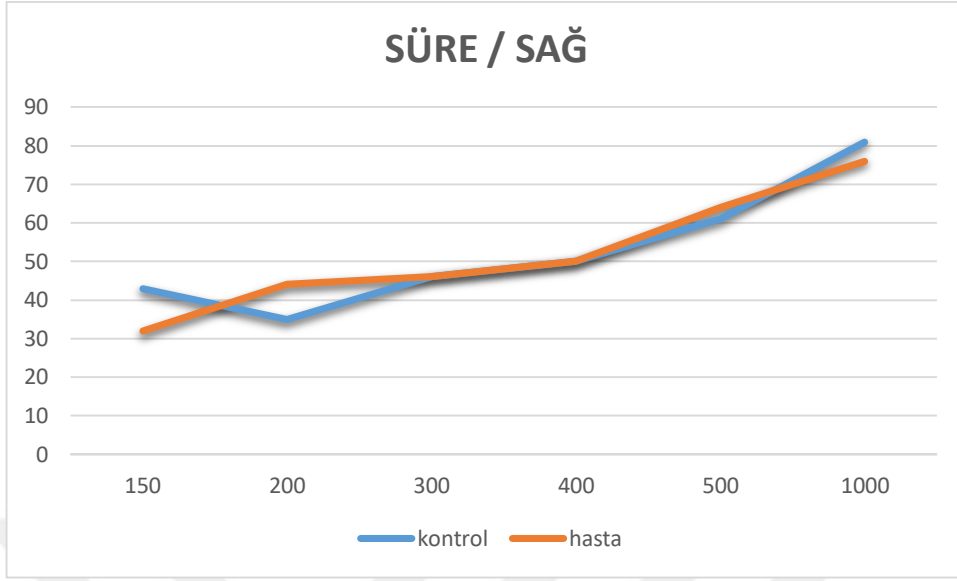
SS: Standart sapma, * : İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak kabul edildi.



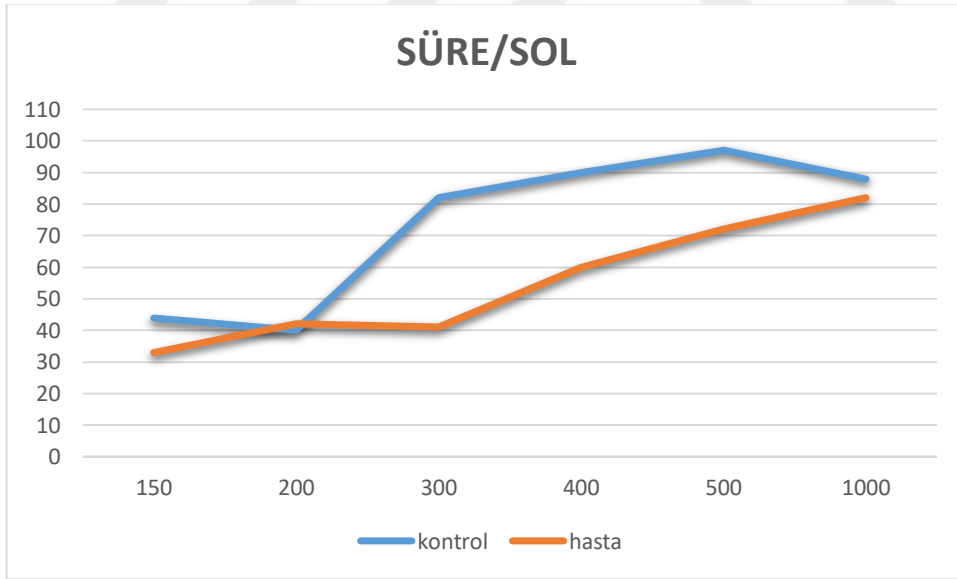
Şekil 8A Yatay koordinatta ISI aralıkları, dikey koordinatda R2 amplitüd toparlanma yüzdeleri verildi. Sağ gözde amplitüd toparlanma eğrisinde hasta ve kontrol grup arasında ($p<0,877$, $p<0,824$, $p<0,528$, $p<0,679$, $p<0,438$, $p<0,698$) istatistiksel anlamlı sonuç görülmedi.



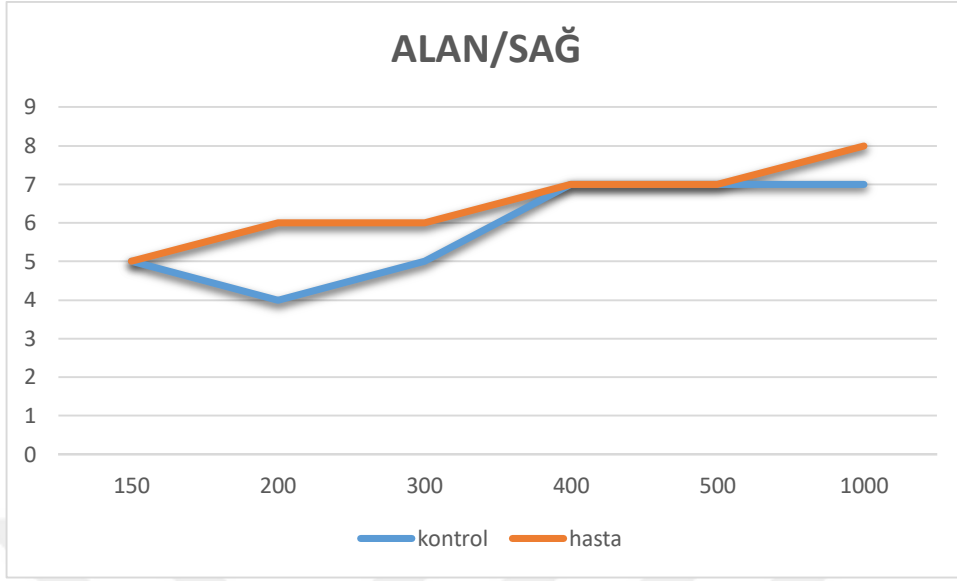
Şekil 8B Sol gözde ayrı ayrı ISI'larda $p<0,915$, $p<0,810$, $p<0,502$, $p<0,584$, $p<0,601$, $p<0,666$, istatistiksel anlamlı sonuç görülmedi.



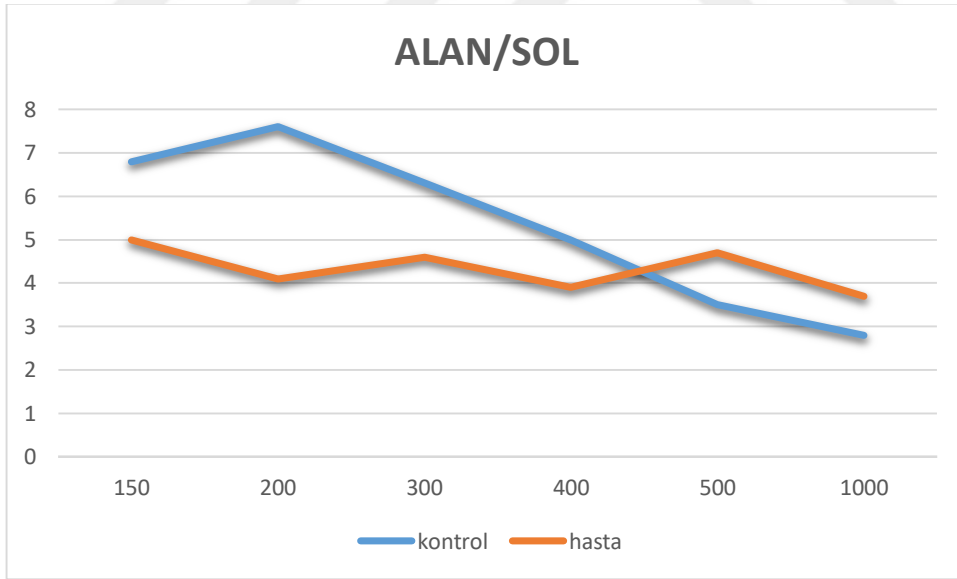
Şekil 9A Sağ gözde farklı ISI aralıklarında süre toparlanma eğrisinde hasta ve kontrol grup arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi ($p<0,662$, $p<0,604$, $p<0,870$, $p<0,909$, $p<0,569$, $p<0,339$).



Şekil 9B Sol gözde farklı ISI aralıklarında süre toparlanma eğrisinde hasta ve kontrol grup arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi ($p<0,936$, $p<0,621$, $p<0,631$, $p<0,891$, $p<0,328$, $p<0,716$).



Şekil 10A Sağ gözde alan toparlanma eğrisinde hasta ve kontrol grup arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi ($p<0,915$, $p<0,810$, $p<0,502$, $p<0,584$, $p<0,601$, $p<0,666$).



Şekil 10B Sol gözde alan toplama eğrisinde hasta ve kontrol grup arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi ($p<0,690$, $p<0,881$, $p<0,189$, $p<0,285$, $p<0,601$, $p<0,509$).

Hasta grubunda sağ tarafta GKR toparlanması 11 kişide 150 ISI'da, 1 kişide 200 ISI'da, 6 kişide 300 ISI'da, 2 kişide 400 ISI'da, 2 kişide 500 ISI'da, 2 kişide 1000

ISI'da, sol tarafta ise 10 kişide 150 ISI'da, 2 kişide 200 ISI'da, 5 kişide 300 ISI'da, 6 kişide 400 ISI'da, 1 kişide 1000 ISI'da görüldü. Kontrol grubunda GKR toparlanması sağ tarafta 8 kişide 150 ISI'da, 3 kişide 200 ISI, 4 kişide 300 ISI'da, 3 kişide 400 ISI'da, 2 kişide 500 ISI'da, 1kişide 1000 ISI'da, sol tarafta 7 kişide 150 ISI'da, 3 kişide 200'ISI, 6 kişide 300 ISI'da, 4 kişide 400 ISI'da, 1 kişide 1000 ISI'da görüldü, Kontrol grubunda %38'inde sağda, %33'inde solda 150 ISI'da toparlarken, hasta grubunda %45,8'inde sağda, %41,66'sında solda 150 ISI' da toparlanma izlendi.

Toparlanma eğrilerinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmese de, grafik değerlenmede özellikle sağ tarafta GKR toparlanması kontrol grubuna göre hasta grupta daha fazla bulunmuş olup, sol tarafta ise kontrol grubunda hasta grubuna kıyasen daha fazla olduğu dikkat çekti.

5. TARTIŞMA

Vestibüler migren tanısı diğer primer başağrılarına göre yeni bir tanımlama olduğundan VM ile ilgili elektrofizyolojik inceleme çalışmaları az sayıda bulunmaktadır. Kronik ve epizodik migren hastalarında GKR toparlanma eğrisinin değerlendirildiği çalışmalarda, migrende trigeminal yapılarda sensitizasyon artışı olabileceği düşünülmüş, migrenli beynin elektrofizyolojik olarak, iktal ve interiktal olarak farklı eksitabilite dönemlerinden geçebileceğini ileri sürülmüştür (131,134). Çalışmamızda GKR'nin R2 yanıtının latans ve süreleri açısından hasta ve kontrol grubu-arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi. Fakat amplitüd değerlendirmesinde hasta grubunda sol supraorbital sinir stimülasyonu sonucunda oluşan R2 ve cR2 yanıtlarının amplitüdü istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü. Ayrıca sağdan verilen stimülasyon sonrasında alınan cR2 yanıtının amplitüdü hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı. Hem sağ hem sol supraorbital sinir stimülasyonu sonucunda elde edilen kontralateral R2 yanıtların alanı hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu. GKR toparlanma eğrisinde istatistiksel anlamlı fark bulunmadı.

Çalışmamıza benzer çalışmalar migren hastaları ve diğer primer başağrıları olan hastalar üzerinde yapılmış ve farklı sonuçlar elde edilmiştir. Polat ve ark, ikili stimülasyon uygulayarak kronik ve epizodik migren hastalarında göz kırpmaya refleksini 200, 500, 1000, 2000, 5000 ms ISI'larda değerlendirerek hasta grupta artmış hipereksitabilite varlığını ortaya koymayı hedeflemiştir. Bazal GKR'nin R2 latans, amplitüd ve alan değerlerinde istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır, hem kronik hem de aurasız migren grubunda, 200 ms ISI'da her iki tarafta da toparlanmayı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde artmış bulmuşlardır. Kronik migren grubunda kontrol grubuna göre 2000 ms ISI için sağda ve 5000 ms'lik ISI'da solda toparlanmanın anlamlı olarak artmış izlemişler, aurasız migren grubunun, kontrollerle yapılan kıyaslamasında ise, sol tarafta 500 ve 1000 ms'lik ISI'larda istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artmış toparlanma gözlemlemişlerdir. Çalışmada tüm intervallerde habitüasyon azalması (veya toparlanma artışı) istatistiksel olarak gösterilmese de, hasta grubunda normal gruba göre R2 toparlanma eğrisinin, daha yüksek intervalde seyrettiğine dikkat

çekmişlerdir. Düşük ISI’larda artmış toparlanma göstermesini bazal düzeyde bir sensitizasyon göstergesi olabileceğini ifade etmişlerdir (131). Çalışmamız daha düşük ISI’larda (150, 200, 300, 400, 500, 1000 ms) yapıldı. Biz çalışmamızda, R2 yanıtının latans ve süresinde hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark izlemezken, amplitüd ve alanda özellikle sol taraftan alınan R2 yanıtında istatistiksel olarak anlamlı düşük değerler gözlemledik. Alan, süre veya amplitüd oranlarında hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel anlamlı fark saptamadık. İstatistiksel anlamlı düzeyde olmasa da gözlemsel olarak hasta grubunda daha düşük ISI aralığında toparlanma saptadık. Bu bulgumuzun beyin sapı düzeyinde hipereksitabilite göstergesi olabileceği, daha geniş çalışmalarla desteklenebileceği düşünüldü.

Migren üzerine yapılan elektrofizyolojik çalışmaların sonucu habitüasyon ve sensitizasyon fenomenleriyle açıklanmaktadır. Habitüasyon, “tekrarlanan uyarımın bir sonucu olarak yanıt azalması” gibi tanımlanır ve her türlü duysal uyarıma verilen yanıtların ortak bir özelliğidir (134). Habitüasyon, eşlik eden sinaptik plastik mekanizmaların hala tam olarak aydınlatılamadığı multifaktöriyel bir olaydır. Groves ve Thompson 1970’li yıllarda, “ikili süreç” teorisini önermiştir. Bu teoriye göre tekrarlanan stimulus sonrasında oluşan “refleks cevap” habitüasyon ve sensitizasyonun rekabeti sonucu belirlenir. Sensitizasyon oluşmuşsa tekrarlanan uyarılar sonrasında refleks yanıtın amplitüdünde geçici olarak yükselme görülür, zamanla oluşan habitüasyon sonucunda ise refleks cevap alınamaz.

Epizodik migren elektrofizyolojik çalışmalarının çoğunda, ataklar arasında yapılan kayıtlarda habitüasyonda azalma ve atak sırasında özellikle somatosensoriyel uyarılara duyarlılıkta artış olmak üzere iki özellik gösterilmiştir. Migren atakları sırasında habitüasyon normalleşip ortaya çıkarken, ataklar arasında ise sensitizasyon kaybolur. Preiktal fazda ise hem sensitizasyon hem de yetersiz habitüasyon bir arada bulunabilir. İlaç aşırı kullanım başağrısı geliştiren hastalarda tıpkı preiktal dönemde olduğu gibi aynı anda sensitizasyon izlenir, habitüasyonda azalma görülür. Son çalışmalar, talamus ve korteks arasındaki anormal ritmik aktivitenin, yani talamokortikal disritminin, migrende anormal bilgi işlemenin altında yatan patofizyolojik mekanizma olabileceğini düşündürmektedir (134).

Aktekin ve ark, beyin sapı internöronal eksitabilitesini değerlendirmek amacıyla göz kırpma refleksinin toparlanma döngüsüne ve temporal kas aktivitesinin eksteroseptif baskılanmasına (exteroceptive suppression (ES)) bakmıştır (132). Çalışmaya 20 aurasız migren hastası, 32 gerilim tipli baş ağrısı olan hasta ve 20 sağlıklı birey alınmış, normal bireyler ile aurasız migren hastaları ve gerilim tipi baş ağrısı olan hastalar karşılaştırılmıştır. R1, R2 ve R2' yanıtlarının latansı, genliği ve boyutu, ES1 ve ES2 bileşenlerinin latansı ve süresi, temporal kasın ES2 bileşeninin toparlanma eğrisi gruplar arasında farklılık göstermediği ancak gerilim tipi baş ağrısı olan hastalarda göz kırpma refleksinin R2 yanıtının toparlanma eğrisi diğer gruplara göre azaldığı bulunmuştur. Bulguların, gerilim tipi baş ağrısı olan hastalarda beyin sapı internöronlarının uyarılabilirliğinin azaldığını gösterdiği ileri sürülmüştür. Vestibüler migren hastalarında GKR toparlanmasında istatistiksel anlamlı sonuç bulunmaması çalışmamız ile uyumluydu.

Jong – Hee ve ark. 20- 60 yaş aralığında kadın hastaları dahil ettikleri çalışmalarında, epizodik ve kronik migren hastalarında interiktal dönemde noziseptif GKR'ne bakmışlardır (135). Hastalarda tek taraflı, sol supraorbital sinire uyarılar verilmiş, ISI aralığı 5 ms olan üçlü stimülasyon uygulanmış, 10 yanıtı bakılmış, sonuçlar rektifiye edilerek ortalamaları alınmıştır, nBR (noziseptif göz kırpma refleksi) açısından, epizodik migren hastaları R2 yanıtı için önemli ölçüde kısalmış latans ve daha yüksek amplitüdler ve eğrinin altındaki alan (AUC) değerleri sergilerken, kronik migren hastalarında R2 yanıtı için önemli ölçüde uzamış latanslar, daha düşük amplitüdler ve AUC değerleri gözlenmiştir ($p<0,05$). Benzer şekilde çalışmamızda da hasta grubunda sol taraftan alınan yanıtlarda istatistiksel olarak anlamlı R2 amplitüd ve alan düşüklüğü izlendi.

GKR'nin R2 yanıtı hipereksitabilite göstergesidir. John – Hee ve ark. beyin sapı internöronal uyarılabilirliğinin rostral yapıların kontrolü altında olduğunu ve göz kırpma refleksinin R2 yanıtının, esas olarak serebral korteks ve bazal ganglionlardan gelen suprasegmental kontrolden etkilendiğini belirtmişlerdir. Modülatör noziseptif ve antinoziseptif fonksiyonlara sahip bu kortikal ve subkortikal ağların migren atakları sırasında ve hatta aralarında anormal şekilde aktive olduğunu ileri sürmüşlerdir. Tekrarlayan migren atakları sırasında bu ağda değişiklik meydana gelebileceğini, bu

nedenle, beyin sapı seviyesindeki aşırı R2 baskılanmasının, bozulmuş veya işlevsiz inen ağrı modülasyon sistemi ile ilişkili olabileceğini düşünmüşlerdir (135).

Bizim çalışmamızda hasta grubunda R2 yanıtı amplitüd ve alan düşüklüğü sol tarafta daha belirgin olup, benzer sol taraf asimetrisi Unal ve ark. yaptığı çalışmada dikkat çekmektedir (130). Çalışmalarına, 40 migren hastası ve 30 sağlıklı birey olarak, GKR bakmışlar ve kontrol grubuna kıyasla migren grubunda hem sağ hem de sol tarafta R1 latanslarını (RR1 ve LR1), sol tarafta hem ipsilateral hem de kontralateral R2 (LR2i ve LR2c) latanslarını anlamlı olarak daha uzun izlemişlerdir. Çalışma zamanında atak geçiren migrenli hastalarda daha uzun RR1 ve LR1 latansları bulunmuştur. Ağrının yeri ile interiktal dönemdeki latanslar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir. Ancak, başağrısı atağı sırasında incelenen hastaların semptomatik tarafında anlamlı olarak R1 ve R2i latansları uzamış bulunmuştur. Kaydedilen gecikmeler ile cinsiyet, atak süresi, atak sıklığı ve migren tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalarda olduğu gibi asimetric bulgular dikkati çekmekteydi. Unal ve ark, sol tarafta hem ipsilateral, hem kontralateral R2 yanıt latansında uzama bulmuştur. Polat ve ark, kronik migren grubunda kontrol grubuna göre 2000 ms ISI için sağda ve 5000 ms'lik ISI'da solda toparlanmanın anlamlı olarak arttığını izlemiştir. Aurasız migren grubunun, kontrollerle yapılan karşılaştırmasında ise, sol tarafta 500 ve 1000 ms'lik ISI'larda istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artmış toparlanma gözlemlenmiştir. Jong-Hee ve ark, çalışmalarını sol supraorbital sinir üzerinden yaparak R2 amplitüd ve alanda düşüklük saptamışlardır (130,131,135).

Göz kırpma refleksinde asimetriyi değerlendirmek amacıyla İris S.Kessen ve Craig Evinger, ortalama yaşı 29 ± 10 yıl olan 10 erkek ve 8 kadının dahil olduğu sağlıklı gönüllüler üzerinde göz kırpma hareketini araştırmıştır (136). İstemli göz kırpma ve trigeminal sinirin stimülasyonu sonucu oluşan reflektör göz kırpma hareketleri değerlendirilmiştir. Katılımcıların bir göz kapağının 2 saat boyunca yukarı fiks edildiği bu çalışmada, fiksasyon uygulamadan önce ve uygulandıktan sonraki 18 ay içinde göz kırpma hareketi yanıtları ölçülmüş ve istemli göz kırpma sırasında bir gözde diğerine kıyasla kırpmanın daha erken ve kırpma hareketinin daha yüksek amplitüdü

olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde trigeminal sinirin stimulasyonu sonucu oluşan göz kırpmada hareket amplitüdü her iki gözde farklılık göstermiştir. Orbikularis oris kasının motonöronlarının eşit olmayan uyarılabilirliğinin göz kırpmada asimetriye neden olduğu, bu uyarılabilirlikteki eşitsizliğin kortikal etkilerden bağımsız olduğu düşünülmüştür. Diğer alternatif açıklama kortikal girdilerin sağ ve sol fasiyal sinir nöronlarına asimetric etkisi sonucu bu farklılığın oluştuğu yönündedir. İstemli göz kırpmada oluşan kırpmada hareketi asimetrisi bununla açıklansa da, trigeminal sinir stimulasyonu sonucunda oluşan kırpmada hareketleri arasındaki amplitüd farkını açıklamamaktadır. Bunun nedeni trigeminal sinirin stimulasyonu sonucunda oluşan reflektör kırpmada yanıtının bir beyin sapı refleksi olmasıdır ve kortikal girdilerden bağımsızlığıdır. Öte yandan artan trigeminal sinir stimulasyonu sonucu göz kırpmada hareketi arasındaki asimetri azalması kortikal girdilerin etkileri ile değil, motonöronların eksitabilitesi ile açıklanmaktadır (136).

Drummond P. tarafından 20 sağlıklı gönüllü üzerinde yapılan çalışmada dönen bir optokinetik tambura maruz kalma sırasında uyarılan GKR incelenmiştir. Optokinetik tambura maruz kalma, sağlıklı gönüllülerde taşıt tutması ve migren sırasında görülen başağrısı, baş dönmesi, bulantı, kusma gibi bulguların gelişmesine neden olmuştur. R2 yanıtları optokinetik stimülasyondan önce, aynı anda ve sonra incelenmiştir. Ağrı şiddeti ve GKR'nin R2 yanıtının eğrisinin altındaki alan, optokinetik stimülasyon sırasında ve sonrasında önemli ölçüde azalmıştır. Optokinetik stimülasyon sırasında düşük uyarı şiddeti ile R2 en çok taşıt tutması semptomları geliştirmeyen bireylerde baskılanmış, buna karşılık, optokinetik stimülasyondan sonraki iyileşme döneminde, orta ve yüksek uyarı şiddeti ile R2'nin baskılanması mide bulantısı olan bireylerde en yüksek düzeyde görülmüştür. Bu bulgular, elektriksel uyarı ve optokinetik stimülasyonun birlikte kullanılması sırasında taşıt tutması semptomlarını baskılayan bir mekanizmanın, trigeminal spinal nukleüs kaudalisteki geniş dinamik aralıktaki nöronlardaki aktiviteyi de engellediğini düşündürmektedir. Optokinetik uyarı yokluğunda bulantının, yüksek şiddette elektriksel stimülasyon ile R2 yanıtının baskılanmasına katkıda bulunabileceğini akla getirmektedir (137). Bu bulguların, harekete tahammülsüzlük, bulantı gibi yoğun semptomların yaşandığı VM

hastalarında R2 yanıtının baskılanma mekanizmaları ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

6. SONUÇ

Sonuç olarak, çalışmamız VM hastalarında sağlıklı gruba göre göz kırpma refleksinde elektrofizyolojik farklılıkları ortaya koymuştur. İstatistiksel olarak anlamlı bulgularımız olan hasta grubunda her iki gözde R2 yanıt amplitüdlerindeki ve R2 yanıt alanlarındaki düşüklüğün VM hastalarında oluşan baş dönmesi ataklarını ve ilişkili semptomlarını baskılamaya çalışan mekanizmaların trigeminal spinal çekirdek pars kaudalisteki geniş dinamik aralıktaki nöronlardaki aktiviteyi de engellemesi ile ilişkili olabileceği akla gelmektedir. Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da sağ gözde hasta grupta özellikle düşük ISI'larda toparlama eğrisinin yüksek seyrettiği dikkati çekmektedir. Hasta sayısının daha fazla olması halinde istatistiksel anlamlılığın saptanabileceğini düşünmekteyiz. Mevcut bulguların özellikle sağda izlenmesi, asimetri göstergesi olup, beyin sapında sağ ve sol fasial nukleus motor nöron eksitabilitesinde de asimetri olabileceğini düşündürmüştür. Vestibüler migren yeni bir tanımlama olup patofizyolojisi konusunda yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamız vestibüler migrenli hastalarda ilk göz kırpma refleksi çalışması olup beyin sapı işlevlerinin sağlıklı grup ile elektrofizyolojik farklılıklarını ortaya koymuştur ve ileri dönem çalışmalara ışık tutacağı kanaatindeyiz.

7.KAYNAKLAR

1. Stovner LJ, Nichols E, Steiner TJ, et al. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2018; 17: 954–976.
2. Bösner S, Schwarm S, Grevenrath P, et al. Prevalence, aetiologies and prognosis of the symptom dizziness in primary care – a systematic review. *BMC Fam Pract* 2018; 19: 33. DOI: 10.1186/s12875-017-0695-0.
3. Newman-Toker DE, Hsieh Y-H, Camargo CA, et al. Spectrum of dizziness visits to US emergency departments: Cross-sectional analysis from a nationally representative sample. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 765–775.
4. Calhoun AH, Ford S, Pruitt AP, et al. The point prevalence of dizziness or vertigo in migraine – and factors that influence presentation. *Headache* 2011; 51: 1388–1392.
5. Cass SP, Ankerstjerne JKP, Yetiser S, et al. Migraine-related vestibulopathy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997; 106: 182–189.
6. Cutrer FM and Baloh RW. Migraine-associated dizziness. *Headache* 1992; 32: 300–304.
7. Dieterich M and Brandt T. Episodic vertigo related to migraine (90 cases): Vestibular migraine? *J Neurol* 1999; 246: 883–892.
8. Johnson GD. Medical management of migraine-related dizziness and vertigo. *Laryngoscope* 1998; 108: 1–28.
9. Kayan A and Hood JD. Neuro-otological manifestations of migraine. *Brain* 1984; 107: 1123–1142.
10. Kuritzky A, Ziegler DK and Hassanein R. Vertigo, motion sickness and migraine. *Headache* 1981; 21: 227–231.
11. Neuhauser H, Leopold M, Von Brevern M, et al. The interrelations of migraine, vertigo, and migrainous vertigo. *Neurology* 2001; 56: 436–441.
12. Neuhauser HK, Radtke A, Von Brevern M, et al. Migrainous vertigo prevalence and impact on quality of life. *Neurology* 2006; 67: 1028–1033.
13. Oh AK, Lee H, Jen JC, et al. Familial benign recurrent vertigo. *Am J Medical Genetics* 2001; 100: 287–291.
14. Reploeg MD and Goebel JA. Migraine-associated dizziness: Patient characteristics and management options. *Otol Neurotol* 2002; 23: 364–371.

15. Vukovic' V, Plavec D, Galinovic' I, et al. Prevalence of vertigo, dizziness, and migrainous vertigo in patients with migraine. *Headache* 2007; 47: 1427–1435.
16. Akdal G, Özge A and Ergör G. The prevalence of vestibular symptoms in migraine or tension-type headache. *J Vestib Res: Equilib Orient* 2013; 23: 101–106.
17. Eggers SDZ, Staab JP, Neff BA, et al. Investigation of the coherence of definite and probable vestibular migraine as distinct clinical entities. *Otol Neurotol* 2011; 32: 1144–1151.
18. Neuhauser H and Lempert T. Vertigo and dizziness related to migraine: A diagnostic challenge. *Cephalalgia* 2004; 24: 83–91.
19. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38: 1–211.
20. Lempert T, Olesen J, Furman J, et al. Vestibular migraine: Diagnostic criteria. *J Vestib Res* 2012; 22: 167–172.
21. Radtke A, Neuhauser H, von Brevern M, et al. Vestibular migraine – validity of clinical diagnostic criteria. *Cephalalgia* 2011; 31: 906–913.
22. Bisdorff A, Von Brevern M, Lempert T, et al. Classification of vestibular symptoms: Towards an international classification of vestibular disorders. *J Vestib Res* 2009; 19: 1–13.
23. Newman-Toker DE, Cannon LM, Stofferahn ME, et al. Imprecision in patient reports of dizziness symptom quality: A cross-sectional study conducted in an acute care setting. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 1329–1340.
24. Radtke A, von Brevern M, Neuhauser H, et al. Vestibular migraine: Long-term follow-up of clinical symptoms and vestibulo-cochlear findings. *Neurology* 2012; 79: 1607–1614.
25. To-Alemanji J, Ryan C and Schubert MC. Experiences engaging healthcare when dizzy. *Otol Neurotol* 2016; 37: 1122–1127.
26. L. S. Basser, “Benign paroxysmal vertigo of childhood: a variety of vestibular neuronitis,” *Brain*, vol. 87, no. 1, pp. 141–152, 1964.
27. E. Lardreau, “A curiosity in the history of sciences: the words ‘megrim’ and ‘migraine’,” *Journal of the History of the Neurosciences*, vol. 21, no. 1, pp. 31–40, 2012.
28. A. Kayan and J. D. Hood, “Neuro-otological manifestations of migraine,” *Brain*, vol. 107, no. 4, pp. 1123–1142, 1984.)

29. E. R. Bickerstaff, "Impairment of consciousness in migraine," *The Lancet*, vol. 278, no. 7211, pp. 1057–1059, 1961
30. J. Olesen, "The international classification of headache disorders," *Headache*, vol. 48, no. 5, pp. 691–693, 2008.
31. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) and C. Road, "The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version)," *Cephalalgia*, vol. 33, no. 9, pp. 629–808, 2013.
32. Boenheim F. Über familiäre Hemicrania vestibularis. *Neurol Centralbl* 1917;36:226-229.
33. Dieterich M, Brandt T. Episodic vertigo related to migraine (90 cases): vestibular migraine? *J Neurol* 1999;246:883-892.
34. Kayan A, Hood JD. Neuro-otological manifestations of migraine. *Brain* 1984;107:1123-1142.
35. Neuhauser H, Leopold M, von Brevern M, Arnold G, Lempert T. The interrelations of migraine, vertigo and migrainous vertigo. *Neurology* 2001;56:436-441.
36. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The international classification of headache disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013;33:629-808.
37. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The international classification of headache disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018;38:1-211.
38. Dikmen Yalınay P. Diagnosis and treatment in Vestibular Migraine. *Turk J Neurol* 2020;260-268
39. M. Dieterich and T. Brandt, "Episodic vertigo related to migraine (90 cases): vestibular migraine?" *Journal of Neurology*, vol. 246, no. 10, pp. 883–892, 1999.
40. H. Neuhauser, M. Leopold, M. Von Brevern, G. Arnold, and T. Lempert, "The interrelations of migraine, vertigo, and migrainous vertigo," *Neurology*, vol. 56, no. 4, pp. 436–441, 2001.
41. A. Van Ombergen, V. Van Rompaey, P. Van de Heyning, and F. Wuyts, "Vestibular migraine in an otolaryngology clinic: prevalence, associated symptoms, and prophylactic medication effectiveness," *Otology & Neurotology*, vol. 36, no. 1, pp. 133–138, 2015.
42. O. Sabra, M. M. Ali, M. Al Zayer, and S. Altuwaijri, "Frequency of migraine as a chief complaint in otolaryngology outpatient practice," *BioMed Research International*, vol. 2015, Article ID 173165, 6 pages, 2015.

43. V. Tungvachirakul, H. Lisnichuk, and S. J. O'Leary, "Epidemiology of vestibular vertigo in a neuro-otology clinic population in Thailand," *Journal of Laryngology and Otology*, vol. 128, supplement 2, pp. S31–S38, 2014.
44. R. Geser and D. Straumann, "Referral and final diagnoses of patients assessed in an academic vertigo center," *Frontiers in Neurology*, vol. 3, article 169, 2012.
45. V. Vuković, D. Plavec, I. Galinović, A. Lovrenčić-Huzjan, M. Budišić, and V. Demarin, "Prevalence of vertigo, dizziness, and migrainous vertigo in patients with migraine," *Headache*, vol. 47, no. 10, pp. 1427–1435, 2007.
46. S. J. Cho, B. K. Kim, B. S. Kim et al., "Vestibular migraine in multicenter neurology clinics according to the appendix criteria in the third beta edition of the International Classification of Headache Disorders," *Cephalalgia*, vol. 36, no. 5, pp. 454–462, 2016.
47. H. K. Neuhauser, A. Radtke, M. von Brevern et al., "Migrainous vertigo: prevalence and impact on quality of life," *Neurology*, vol. 67, no. 6, pp. 1028–1033, 2006.
48. M. Dieterich, M. Obermann, and N. Celebisoy, "Vestibular migraine: the most frequent entity of episodic vertigo," *Journal of Neurology*, vol. 263, supplement 1, pp. S82–S89, 2016.
49. Neuhauser H, Leopold M, Brevern M, Arnold G, Lempert T. The interrelations of migraine, vertigo, and migrainous vertigo. *Neurology*. 2001;56(4):436–41.
50. Furman JM, Marcus DA, Balaban CD. Migrainous vertigo: development of a pathogenetic model and structured diagnostic interview. *Curr Opin Neurol*. 2003;16(1):5–13.
51. Neuhauser HK, Radtke A, Brevern M, Feldmann M, Lezius F, Ziese T et al. Migrainous vertigo: prevalence and impact on quality of life. *Neurology*. 2006;67:1028.
52. Hsu LC, Wang SJ, Fuh JL. Prevalence and impact of migrainous vertigo in mid-life women: a community-based study. *Cephalalgia*. 2011;31(1):77–83.
53. Dieterich M, Brandt T. Episodic vertigo related to migraine (90 cases): vestibular migraine? *J Neurol*. 1999;246(10):883–92.
54. Murdin L, Davies RA, Bronstein AM. Vertigo as a migraine trigger. *Neurology*. 2009;73(8):638–42.
55. Abu-Arafeh I, Russell G. Paroxysmal vertigo as a migraine equivalent in children: a population-based study. *Cephalalgia*. 1995;15(1):22–5.

56. R. A. Ophoff, G. M. Terwindt, M. N. Vergouwe et al., "Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4," *Cell*, vol. 87, no. 3, pp. 543–552, 1996.
57. J. M. Furman, D. A. Marcus, and C. D. Balaban, "Vestibular migraine: clinical aspects and pathophysiology," *The Lancet Neurology*, vol. 12, no. 7, pp. 706–715, 2013.
58. F. M. Cutrer and R. W. Baloh, "Migraine-associated dizziness," *Headache*, vol. 32, no. 6, pp. 300–304, 1992.
59. K. M. Sauro and W. J. Becker, "The stress and migraine interaction," *Headache*, vol. 49, no. 9, pp. 1378–1386, 2009.
60. M. Dieterich and T. Brandt, "Functional brain imaging of peripheral and central vestibular disorders," *Brain*, vol. 131, no. 10, pp. 2538–2552, 2008.
61. E. Marano, V. Marcelli, E. Di Stasio et al., "Trigeminal stimulation elicits a peripheral vestibular imbalance in migraine patients," *Headache*, vol. 45, no. 4, pp. 325–331, 2005.
62. Z. Vass, P. S. Steyger, A. J. Hordichok, D. R. Trune, G. Jancso, and A. L. Nuttall, "Capsaicin stimulation of the cochlea and electric stimulation of the trigeminal ganglion mediate vascular permeability in cochlear and vertebro-basilar arteries: a potential cause of inner ear dysfunction in headache," *Neuroscience*, vol. 103, no. 1, pp. 189–201, 2001.
63. J.-W. Koo and C. D. Balaban, "Serotonin-induced plasma extravasation in the murine inner ear: possible mechanism of migraine-associated inner ear dysfunction," *Cephalalgia*, vol. 26, no. 11, pp. 1310–1319, 2006.
64. R. F. Lewis, A. J. Priesol, K. Nicoucar, K. Lim, and D. M. Merfeld, "Dynamic tilt thresholds are reduced in vestibular migraine," *Journal of Vestibular Research*, vol. 21, no. 6, pp. 323–330, 2011.
65. L. Murdin, P. Premachandra, and R. Davies, "Sensory dysmodulation in vestibular migraine: an otoacoustic emission suppression study," *The Laryngoscope*, vol. 120, no. 8, pp. 1632–1636, 2010.
66. C. Iadecola, "From CSD to headache: a long and winding road," *Nature Medicine*, vol. 8, no. 2, pp. 110–112, 2002.
67. M. Emri, M. Kisely, Z. Lengyel et al., "Cortical projection of peripheral vestibular signaling," *Journal of Neurophysiology*, vol. 89, no. 5, pp. 2639–2646, 2003.
68. C. H. McCandless and C. D. Balaban, "Parabrachial nucleus neuronal responses to off-vertical axis rotation in macaques," *Experimental Brain Research*, vol. 202, no. 2, pp. 271–290, 2010.

69. M. von Brevern, N. Ta, A. Shankar et al., “Migrainous vertigo: mutation analysis of the candidate genes CACNA1A, ATP1A2, SCN1A, and CACNB4,” *Headache*, vol. 46, no. 7, pp. 1136–1141, 2006.
70. A. May, R. A. Ophoff, G. M. Terwindt et al., “Familial hemiplegic migraine locus on 19p13 is involved in the common forms of migraine with and without aura,” *Human Genetics*, vol. 96, no. 5, pp. 604–608, 1995.
71. Cass SP, Ankerstjerne JKP, Yetiser S, et al. Migraine-related vestibulopathy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997; 106: 182–189.
72. Neuhauser H, Leopold M, Von Brevern M, et al. The interrelations of migraine, vertigo, and migrainous vertigo. *Neurology* 2001; 56: 436–441.
73. Cha Y-H and Cui Y. Rocking dizziness and headache: A two-way street. *Cephalalgia* 2013; 33: 1160–1169.
74. Andress-Rothrock D, King W and Rothrock J. An analysis of migraine triggers in a clinic-based population: September 2010. *Headache* 2010; 50: 1366–1370.
75. Baier B, Winkenwerder E and Dieterich M. “Vestibular migraine”: Effects of prophylactic therapy with various drugs: A retrospective study. *J Neurol* 2009; 256: 436–442.
76. Zhang Y, Kong Q, Chen J, et al. International Classification of Headache Disorders 3rd edition beta-based field testing of vestibular migraine in China: Demographic, clinical characteristics, audiometric findings and diagnosis statues. *Cephalalgia* 2016; 36: 240–248.
77. Johnson GD. Medical management of migraine-related dizziness and vertigo. *Laryngoscope* 1998; 108: 1–28.
78. Kayan A and Hood JD. Neuro-otological manifestations of migraine. *Brain* 1984; 107: 1123–1142.
79. Cohen JM, Bigal ME and Newman LC. Migraine and vestibular symptoms – identifying clinical features that predict “vestibular migraine.” *Headache* 2011; 51: 1393–139
80. Kirkim G, Mutlu B, Olgun Y, et al. Comparison of audiological findings in patients with vestibular migraine and migraine. *Turk Arch Otorhinolaryngol* 2017; 55: 158–161.
81. Neff BA, Staab JP, Eggers SD, et al. Auditory and vestibular symptoms and chronic subjective dizziness in patients with Me´nie`re’s disease, vestibular migraine, and Me´nie`re’s Disease with concomitant vestibular migraine. *Otol Neurotol* 2012; 33: 1235–1244.
82. Lempert T, Olesen J, Furman J, et al. Vestibular migraine: Diagnostic criteria. *J Vestib Res* 2012; 22: 167–172.

83. Cutrer FM and Baloh RW. Migraine-associated dizziness. *Headache* 1992; 32: 300–304.
84. Teggi R, Colombo B, Albera R, et al. Clinical features, familial history, and migraine precursors in patients with definite vestibular migraine: The VM-Phenotypes projects. *Headache* 2018; 58: 534–544.
85. Dieterich M and Brandt T. Episodic vertigo related to migraine (90 cases): Vestibular migraine? *J Neurol* 1999; 246: 883–892.
86. Beh SC, Masrour S, Smith SV, et al. The spectrum of vestibular migraine: Clinical features, triggers, and examination findings. *Headache* 2019; 59: 727–740.
87. Dieterich M, Staab JP and Brandt T. Functional (psychogenic) dizziness. *Handb Clin Neurol* 2016; 139: 447–468.
88. Neuhauser HK, Radtke A, Von Brevern M, et al. Migrainous vertigo prevalence and impact on quality of life. *Neurology* 2006; 67: 1028–1033.
89. Dieterich M, Obermann M and Celebisoy N. Vestibular migraine: The most frequent entity of episodic vertigo. *J Neurol* 2016; 263: 82–89.
90. Waterston J. Chronic migrainous vertigo. *J Clin Neurosci* 2004; 11: 384–388.
91. Radtke A, von Brevern M, Neuhauser H, et al. Vestibular migraine: Long-term follow-up of clinical symptoms and vestibulo-cochlear findings. *Neurology* 2012; 79: 1607–1614.
92. Kuritzky A, Ziegler DK and Hassanein R. Vertigo, motion sickness and migraine. *Headache* 1981; 21: 227–231.
93. Drummond PD. Triggers of motion sickness in migraine sufferers. *Headache* 2005; 45: 653–656.
94. Marcus DA, Furman JM and Balaban CD. Motion sickness in migraine sufferers. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 2691–2697
95. Vitkovic J, Paine M and Rance G. Neuro-otological findings in patients with migraine- and nonmigraine-related dizziness. *Audiol Neurotol* 2008; 13: 113–122
96. Beh SC, Masrour S, Smith SV, et al. The spectrum of vestibular migraine: Clinical features, triggers, and examination findings. *Headache* 2019; 59: 727–740.
97. Bath AP, Walsh RM, Ranalli P, et al. Experience from a multidisciplinary “dizzy” clinic. *Am J Otol* 2000; 21: 92–97.
98. Ishiyama A, Jacobson KM and Baloh RW. Migraine and benign positional vertigo. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000; 109: 377–380.

99. Lempert T, Leopold M, von Brevern M, et al. Migraine and benign positional vertigo. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000; 109: 1176.
100. Gurkov R, Jerin C, Flatz W, et al. Clinical manifestations of hydropic ear disease (Meniere's). *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2019; 276: 27–40.
101. Brantberg K and Baloh RW. Similarity of vertigo attacks due to Meniere's disease and benign recurrent vertigo, both with and without migraine. *Acta Otolaryngol* 2011; 131: 722–727
102. Cha Y-H, Kane MJ and Baloh RW. Familial clustering of migraine, episodic vertigo, and Meniere's disease. *Otol Neurot* 2008; 29: 93–96.
103. Staab JP, Eckhardt-Henn A, Horii A, et al. Diagnostic criteria for persistent postural-perceptual dizziness (PPPD): Consensus document of the committee for the Classification of Vestibular Disorders of the Bárány Society. *J Vestib Res* 2017; 27: 191–208.
104. Best C, Tschan R, Eckhardt-Henn A, et al. Who is at risk for ongoing dizziness and psychological strain after a vestibular disorder? *Neuroscience* 2009; 164: 1579–1587.
105. Çelebisoy N, Gökcay F, Sirin H, et al. Migrainous vertigo: Clinical, oculographic and posturographic findings. *Cephalalgia* 2008; 28: 72–77.
106. Whitney SL, Wrisley DM, Brown KE, et al. Physical therapy for migraine-related vestibulopathy and vestibular dysfunction with history of migraine. *Laryngoscope* 2000; 110: 1528–1534.
107. Radtke A, von Brevern M, Neuhauser H, et al. Vestibular migraine: Long-term follow-up of clinical symptoms and vestibulo-cochlear findings. *Neurology* 2012; 79: 1607–1614.
108. von Brevern M. Acute migrainous vertigo: Clinical and oculographic findings. *Brain* 2004; 128: 365–374.
109. Polensek SH and Tusa RJ. Nystagmus during attacks of vestibular migraine: An aid in diagnosis. *Audiol Neurotol* 2010; 15: 241–246.
110. Bolding MI, Ljøstad U, Mygland A°, et al. Comparison of interictal vestibular function in vestibular migraine vs migraine without vertigo. *Headache* 2013; 53: 1123–1133.
111. Jeong S-H, Oh S-Y, Kim H-J, et al. Vestibular dysfunction in migraine: Effects of associated vertigo and motion sickness. *J Neurol* 2010; 257: 905–912
112. Furman JM, Sparto PJ, Soso M, et al. Vestibular function in migraine-related dizziness: A pilot study. *J Vestib Res* 2005; 15: 327–332

113. Bir LS, Ardic FN, Kara CO, et al. Migraine patients with or without vertigo: Comparison of clinical and electronystagmographic findings. *J Otolaryngol* 2003; 32: 234–238.
114. Baier B, Stieber N and Dieterich M. Vestibular-evoked myogenic potentials in vestibular migraine. *J Neurol* 2009; 256: 1447–1454.
115. Boldingh MI, Ljostad U, Mygland A, et al. Vestibular sensitivity in vestibular migraine: VEMPs and motion sickness susceptibility. *Cephalalgia* 2011; 31: 1211–1219.
116. Zuniga MG, Janky KL, Schubert MC, et al. Can vestibular-evoked myogenic potentials help differentiate Meniere disease from vestibular migraine? *Otolaryngol Head Neck Surgery* 2012; 146: 788–796
117. Kandemir A, Çelebisoy N and Köse T. Cervical vestibular evoked myogenic potentials in primary headache disorders. *Clin Neurophysiol* 2013; 124: 779–78
118. Taylor RL, Zagami AS, Gibson WP, et al. Vestibular evoked myogenic potentials to sound and vibration: Characteristics in vestibular migraine that enable separation from Meniere's disease. *Cephalalgia* 2012; 32: 213–225.
119. Zaleski A, Bogle J, Starling A, et al. Vestibular evoked myogenic potentials in patients with vestibular migraine. *Otol Neurotol* 2015; 36: 295–302.
120. Gorski LP, da Silva AM, Cusin FS, et al. Body balance at static posturography in vestibular migraine. *Braz J Otorhinolaryngol* 2019; 85: 183–192.
121. Battista RA. Audiometric findings of patients with migraine-associated dizziness. *Otol Neurotol* 2004; 25: 987–992.
122. Overend W: Preliminary note on a new cranial reflex. *Lancet* 1896;1:619.
123. Schott JM, Rossor MN: The grasp and other primitive reflexes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:558–560.
124. Esteban A. A neurophysiological approach to brainstem reflexes. Blink reflex. *Neurophysiol Clin* 1999 ; 29 : 7-38
125. Esteban A. Gimenez-Roldan S. Blink reflex in Huntington's chorea and Parkinson's disease. *Acta Neurol Stand* 1975 ; 52 : 145-57
126. Bratzlavsky M, VanDer Eecken H. Altered synaptic organization in facial nucleus following facial nerve regeneration: an electrophysiological study in man. *Ann Neurol* 1977; 2: 71-3.

127. Aramideh M, Ongerboer de Visser BW, Koelman CBL, Majoie CBL, Holstege G. The late blink reflex response abnormality due to lesion of the lateral tegmental field. *Brain* 1997 ; 120 : 1685-92.
128. Briellman RS, Rosler KM, Hess ChW. Blink reflex excitability is abnormal in patients with periodic leg movements in sleep. *Mov Disord* 1996; 11: 710-4. Broggi G, Caraceni T, N
129. Güney F., Genç E. Migrende göz kırpma reflekside değişiklikler *Selçuk tıp derg* 2007; 23:121-125
130. Unal Z. et all, Blink reflex in migraine headache, *North Clin Istanbul* 2016;3(1):1-8 2016; 3(1): 1-8
131. Polat B ve ark , Epizodik ve Kronik migrende blink refleksi, *Arch Neuropsychiatry* 2018;55:146–151
132. Aktekin B. et all, Recovery cycle of the blink reflex and exteroceptive suppression of temporalis muscle activity in migraine and tension-type headache. *Headache* 2001;41:142 – 149.
133. Joseph Bruno Bidin Brooks , Yara Dadalti Fragoso, [The blink reflex test does not show abnormalities in a large group of patients with chronic migraine](#) *Arq. Neuro-Psiquiatr.* 71 (11) • Nov 2013
134. Coppola et al. Habituation and sensitization in primary headaches. *The Journal of Headache and Pain* 2013
135. Jong-Hee Sohn et all, Differences in central facilitation between episodic and chronic migraineurs in nociceptive-specific trigeminal pathways, *The Journal of Headache and Pain* (2016)
136. Iris S. Kassem and Craig Evinger, Asymmetry of Blinking, *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006 January; 47(1): 195–201.
137. Drummond P. Suppression of pain and the R2 component of the blink reflex, © Blackwell Publishing Ltd *Cephalalgia*, 2004, 24, 44–51