

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

UZMANLIK TEZİ

**MİGREN VE KÜME TİPİ BAŞAĞRISI OLAN HASTALARDA
ALLODİNİ VE KORTİKAL EKŞİTABİLİTE İLİŞKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Esme EKİZOĞLU

**Danışman
Prof. Dr. Betül BAYKAN BAYKAL**

İstanbul, 2012

Bu alışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Fonunun 5148 numaralı projesi ile desteklenmiştir.

ÖNSÖZ

“Migren ve Küme Tipi Baş ağrısı Olan Hastalarda Allodini ve Kortikal Eksitabilite İlişkisinin Araştırılması” başlıklı bu çalışma, İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı’nda uzmanlık tezi olarak hazırlanmıştır.

Tez çalışmam ve uzmanlık eğitimim boyunca yol gösterici olan, bu süreçte özverili desteğini ve katkılarını esirgemeyen çok değerli hocam ve danışmanım Prof. Dr. Betül Baykan Baykal’a içtenlikle teşekkür ederim.

Ayrıca bu çalışmanın her aşamasında görüş, öneri ve olumlu eleştirileriyle tezimin oluşumuna katkı sağlayan değerli hocam Prof. Dr. Ali Emre Öge’ye teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, hekimlik mesleğime yön veren, Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Feza Deymeer başta olmak üzere Nöroloji Anabilim Dalı’nın saygıdeğer öğretim üyelerine teşekkür etmek isterim.

Çalışmam sırasında bana destek olarak, bilgi birikimini benimle paylaşan değerli meslektaşım Uzm. Dr. Nejla Sözer Topçular’a teşekkürü bir borç bilirim.

Tez çalışmalarım süresince gösterdikleri her türlü yardım ve destek için, uzmanlık eğitimlerine devam etmekte olan tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür etmek isterim.

Bu çalışmanın hazırlanmasına içtenlikle destek olan tüm EEG ve EMG laboratuvarları çalışanlarına teşekkür ederim.

İstanbul, 2012

Dr. Esme Ekizoğlu

İÇİNDEKİLER

ŞEKİL LİSTESİ.....	vii-viii
TABLO LİSTESİ.....	ix
EKLER.....	x
KISALTMA LİSTESİ.....	xi
ÖZET.....	xii
SUMMARY.....	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. ALLODİNİ	4
2.1.1. Ağrı Yollarının Basit Anatomisi ve Trigeminoservikal Kompleks.....	4
2.1.2.Sensitizasyon.....	5
2.1.2.1. Periferik Sensitizasyon.....	5
2.1.2.2. Santral Sensitizasyon.....	6
2.1.2.2.1. Santral Sensitizasyonun Moleküler Süreci.....	6
2.1.2.2.2. Santral Sensitizasyon ve Trigeminoservikal Kompleks	7
2.1.2.3. Disinhibitör Sensitizasyon.....	8
2.1.3. Allodini Varlığının Araştırılması ve Tipleri.....	8
2.2. MİGREN.....	10
2.2.1. Migrenin Epidemiyolojisi ve Önemi.....	10
2.2.2. Migren Patofizyolojisi.....	10
2.2.3. Migren Atağı	12
2.2.3.1. Prodrom Dönemi.....	12
2.2.3.2. Aura Dönemi	12
2.2.3.3. Baş ağrısı Dönemi.....	12
2.2.3.4. Postdrom Dönemi.....	12
2.2.4. Migren Tanısı.....	13
2.2.5. Migrende Tedavi	13
2.2.5.1. Migrende Atak Tedavisi	13
2.2.5.2. Migrende Atak Önleyici Tedavi.....	13
2.3.KÜME BAŞAĞRISI.....	15
2.3.1. Küme Baş ağrısının Epidemiyolojisi.....	15
2.3.2. Küme Baş ağrısının Patofizyolojisi.....	15
2.3.2.1. Küme Baş ağrısında Genetik Faktörler.....	16
2.3.2.2. Semptomatik Küme Baş ağrısı.....	16
2.3.3. Küme Atağı.....	17
2.3.4. Küme Baş ağrısında Tedavi.....	17
2.3.4.1. Küme Baş ağrısında Atağın Akut Tedavisi.....	17
2.3.4.2. Küme Baş ağrısında Atak Önleyici Tedavi.....	18
2.3.4.3. Cerrahi Yaklaşımlar.....	18

2.4. PRİMER BAŞAĞRISI GRUPLARINDA ALLODİNİ.....	19
2.4.1. Migren Hastalarında Allodini.....	19
2.4.2. Küme Başağrısı Hastalarında Allodini.....	20
2.4.3. Allodininin Migren Tedavi Stratejileri Üzerindeki Önemi	20
2.5. TRANSKRANYAL MANYETİK UYARIM (TMU).....	21
2.5.1. Temel İlkeler.....	21
2.5.2. Motor Uyarılmış Potansiyeller (MEP) ve Motor Eşik.....	22
2.5.3. Sessiz Süre.....	22
2.5.4. Çift Uyarı	22
2.5.5. Tekrarlayıcı Transkranyal Manyetik Uyarım (tTMU) ve Tedavide Kullanımı.....	23
2.5.6. TMU'nun Başağrısı Hastalarında Kullanımı.....	24
2.5.7. tTMU'nun Başağrısı Hastalarında Kullanımı.....	24
2.6. GÖZ KIRPMA REFLEKSİ ve BAŞAĞRISI HASTALARINDA YAPILAN ÇALIŞMALAR.....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1. DENEKLERİN SEÇİMİ ve GRUPLAMA.....	27
3.2. ALLODİNİ SORGULAMA YÖNTEMLERİ.....	28
3.3. DİNAMİK ve STATİK ALLODİNİNİN ARAŞTIRMASI.....	29
3.4. ELEKTROFİZYOLOJİK ÇALIŞMALAR.....	29
3.4.1. Göz Kırpma Refleksi ve Toparlanması.....	29
3.4.2. TMU Çalışması.....	30
3.4.2.1. TMU ile Uyarılacak Anatmik Yapıların Saptanması	30
3.4.2.2. Kortikal Eksitabilite Çalışmaları	30
3.4.2.3. tTMU Çalışması	31
3.5. ALLODİNİ ALGISINDA tTMU SONRASI DEĞİŞİMLERİN GÖSTERİLMESİ.....	31
3.6. İSTATİSTİK YÖNTEMLER.....	31
4. BULGULAR.....	32
4.1. HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ ve SAĞLAM DENEK GRUBU.....	32
4.2. EKSİTABİLİTE ÇALIŞMALARI	32
4.2.1. TMU Testleri	32
4.2.2. Göz Kırpma Refleksi ve Toparlanması	35
4.2.3. Eksitabilite Sonuçlarının Semptomatik ve Asemptomatik Taraflar Arasında Karşılaştırılması.....	38
4.2.4. Allodini Varlığı ve Eksitabilite Çalışmaları.....	41
4.2.4.1. Allodinik Hastaların Klinik Özellikleri.....	41
4.2.4.2. Allodini Olan ve Olmayan Hastalarda Kortikal Eksitabilite ve Göz Kırpma Refleksi Eksitabilitesi Çalışmaları	42
4.2.4.3. Migrenli Hastalar İçinde (Küme Hastaları Hariç Tutularak) Allodini Olan ve Olmayanların Kortikal Eksitabilite ve Göz Kırpma Refleksi Eksitabilitesi Çalışmaları.....	49
4.2.4.4. İnteriktal Allodini Varlığı Enstrümantasyonla Saptanan Hastalarda Klinik Özellikler ve tTMU Uygulaması	51
4.2.4.4.1. İnteriktal Allodini Olan Hastaların Klinik Özellikleri.....	51
4.2.4.4.2. İnteriktal Allodini Varlığında tTMU İle Elde Edilen Sonuçlar.....	56

4.2.4.4.2.1. Sahte Uyarım ve 10 Hz tTMU Sonrası Elde Edilen Klinik Bulgular.....	56
4.2.4.4.2.2. Sahte Uyarım ve 10 Hz tTMU Sonrası Göz Kırpma Refleksindeki Değişimler.....	60
5. TARTIŞMA.....	63
5.1.MİGREN ve KÜME BAŞAĞRISINDA EKSİTABİLİTE ÇALIŞMALARI.....	63
5.2. ALLODİNİK HASTALARDA EKSİTABİLİTE ÇALIŞMALARI.....	65
5.3. İNTERİKTAL ALLODİNİ ÜZERİNE tTMU’NUN ETKİLERİ	68
5.4. PRİMER BAŞAĞRISI HASTALARINDA EKSİTABİLİTE ÇALIŞMALARI İLE ELDE EDİLEN BULGULARIN GENEL DEĞERLENDİRMESİ ve SONSÖZ.....	68
KAYNAKLAR.....	70
EKLER.....	80
ÖZGEÇMİŞ.....	89

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 2.1** : Trigeminoservikal Kompleks
- Şekil 2.2** : Fırça allodini kaydında kullanılan yumuşak tüylü fırça
- Şekil 2.3** : Von Frey filamanları
- Şekil 2.4** : Başağrısı alt tiplerinde allodini sıklığı ve şiddetinin dağılımı
- Şekil 2.5** : Göz kırpma refleksi incelemesi ile alınan yanıtlar
- Şekil 4.1** : Olgu gruplarında çift transkranyal manyetik uyarım: Semptomatik taraf
- Şekil 4.2** : Olgu gruplarında çift transkranyal magnetik uyarım: Semptomatik tarafta intrakortikal inhibisyon ve fasilitasyon için birleştirilmiş veriler
- Şekil 4.3** : Olgu gruplarında çift transkranyal manyetik uyarım: Asemptomatik taraf
- Şekil 4.4** : Olgu gruplarında çift transkranyal manyetik uyarım: Asemptomatik tarafta intrakortikal inhibisyon ve fasilitasyon için birleştirilmiş veriler
- Şekil 4.5** : Olgu gruplarında çift transkranyal manyetik uyarım: Sağ/sol taraf birleştirilmiş
- Şekil 4.6** : Olgu gruplarında göz kırpma refleksi toparlanması: Uyarım ve kayıt semptomatik taraftan (SS)
- Şekil 4.7** : Olgu gruplarında göz kırpma refleksi toparlanması: Uyarım ve kayıt semptomatik taraftan (SS): Erken ve geç toparlanma dönemi bulguları birleştirilmiş olarak
- Şekil 4.8** : Olgu gruplarında göz kırpma refleksi toparlanması: Uyarım ve kayıt asemptomatik taraftan (ASAS)
- Şekil 4.9** : Olgu gruplarında göz kırpma refleksi toparlanması: Uyarım ve kayıt asemptomatik taraftan (ASAS): Erken ve geç toparlanma dönemi bulguları birleştirilmiş olarak
- Şekil 4.10** :Başağrısı gruplarında çift transkranyal manyetik uyarım: Semptomatik ve asemptomatik taraflar arasında alan oranlarının karşılaştırılması
- Şekil 4.11** :Başağrısı gruplarında göz kırpma refleksi toparlanması. Semptomatik taraftan uyarım ve kayıt; asemptomatik taraftan uyarım ve kayıt değerleri
- Şekil 4.12** : Allodini olan ve olmayan gruplarda çift transkranyal manyetik uyarım: Semptomatik tarafta amplitüd oranlarının karşılaştırılması
- Şekil 4.13** : Allodini olan ve olmayan gruplarda çift transkranyal manyetik uyarım: Semptomatik tarafta alan oranlarının karşılaştırılması
- Şekil 4.14** : Allodini olan ve olmayan gruplarda çift transkranyal manyetik uyarım: Asemptomatik tarafta amplitüd oranlarının karşılaştırılması
- Şekil 4.15** : Allodini olan ve olmayan gruplarda çift transkranyal manyetik uyarım: Asemptomatik tarafta alan oranlarının karşılaştırılması
- Şekil 4.16** : Allodini olan ve olmayan gruplarda göz kırpma refleksi toparlanması. Uyarım ve kayıt semptomatik taraftan (SS)

- Şekil 4.17** : Allodinisi olan ve olmayan gruplarda göz kırpma refleksi toparlanması. Uyarım semptomatik, kayıt asemptomatik taraftan (SAS)
- Şekil 4.18** : Allodinisi olan ve olmayan gruplarda göz kırpma refleksi toparlanması. Uyarım asemptomatik, kayıt semptomatik taraftan (ASS)
- Şekil 4.19** : Allodinisi olan ve olmayan gruplarda göz kırpma refleksi toparlanması. Uyarım ve kayıt asemptomatik taraftan (ASAS)
- Şekil 4.20** : Allodinisi olan ve olmayan migren hastalarında çift transkranyal manyetik uyarım: Semptomatik tarafta amplitüd oranlarının karşılaştırılması
- Şekil 4.21** : Allodinisi olan ve olmayan migren hastalarında çift transkranyal manyetik uyarım: Semptomatik tarafta alan oranlarının karşılaştırılması
- Şekil 4.22** : Allodinisi olan ve olmayan migren hastalarında çift transkranyal manyetik uyarım: Asemptomatik tarafta amplitüd oranlarının karşılaştırılması
- Şekil 4.23** : Allodinisi olan ve olmayan migren hastalarında çift transkranyal manyetik uyarım: Asemptomatik tarafta alan oranlarının karşılaştırılması
- Şekil 4.24** : Allodinisi olan ve olmayan migren hastalarında göz kırpma refleksi toparlanması. Uyarım ve kayıt semptomatik taraftan (SS)
- Şekil 4.25** : Allodinisi olan ve olmayan migren hastalarında göz kırpma refleksi toparlanması. Uyarım semptomatik, kayıt asemptomatik taraftan (SAS)
- Şekil 4.26** : Allodinisi olan ve olmayan migren hastalarında göz kırpma refleksi toparlanması. Uyarım asemptomatik, kayıt semptomatik taraftan (ASS)
- Şekil 4.27** : Allodinisi olan ve olmayan migren hastalarında göz kırpma refleksi toparlanması. Uyarım ve kayıt asemptomatik taraftan (ASAS)
- Şekil 4.28** : Allodinik hastaların uygulama öncesi ve sonrası allodini algılarını tanımladıkları 10 ile 20 arasındaki değerlerde gelişen değişimlerin grafik üzerinde gösterilişi
- Şekil 4.29** : Allodinik hastaların uygulama öncesi ve sonrası allodini algılarında oluşan değişimlerin bar grafik üzerinde gösterilişi
- Şekil 4.30** : Fırça ve gazlı bez kullanılarak saptanan interiktal allodinide sahte uyarım ve 10 Hz TMU sonrası izlenen değişimlerin renk skalasında gösterilişi
- Şekil 4.31** : Üç farklı kalınlıktaki von Frey filamanı kullanılarak interiktal allodinide sahte uyarım ve 10 Hz TMU sonrası izlenen değişimlerin renk skalasında gösterilişi

TABLO LİSTESİ

- Tablo 2.1** : Uluslararası Başağrısı Derneği'nin 2004'te belirlediği aurasız ve auralı migren tanısı için geçerli kriterler
- Tablo 3.1** : Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri
- Tablo 3.2** : Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri
- Tablo 3.3** : Allodini Soru Listesi
- Tablo 4.1** : Çalışmaya Katılan Grupların Klinik Özellikleri
- Tablo 4.2** : Çalışma Gruplarında Ölçülen Çeşitli Eşik Değerlerinin Tarafına Göre Sonuçlarının Karşılaştırılması
- Tablo 4.3** : Başağrısı Gruplarında Semptomatik ve Asemptomatik Tarafın Çift Transkranyal Manyetik Uyarım ve Göz Kırpma Refleksi Toparlanması Verilerinin Karşılaştırılması
- Tablo 4.4** : Allodini Olan ve Olmayan Hasta Gruplarının Klinik Özellikleri
- Tablo 4.5** : Allodini Olan ve Olmayan Gruplarda Çift Transkranyal Manyetik Uyarım ve Göz Kırpma Refleksi Toparlanması
- Tablo 4.6** : Allodini Olan Hastalarda, Olmayanlarla Karşılaştırıldığında Anlamlı Artış Saptanan İntrakortikal Fasilitasyon Göstergesi Parametrelerin Lojistik Regresyon Analizi
- Tablo 4.7** : Allodini Olan Hastalarda, Olmayanlarla Karşılaştırıldığında Anlamlı Artış Saptanan Göz Kırpma Refleksi Parametrelerin Lojistik Regresyon Analizi
- Tablo 4.8** : Allodini Olan ve Olmayan Migren Hastalarında, Semptomatik ve Asemptomatik Tarafından Kaydedilen Çift Transkranyal Manyetik Uyarım ve Göz Kırpma Refleksi Toparlanması Değerlerinin Karşılaştırılması
- Tablo 4.9** : İnteriktal Allodini Saptanan ve Saptanmayan Hasta Gruplarının Klinik Özellikleri
- Tablo 4.10** : İktal Allodini Şiddetinin Tanılara Göre Dağılımı ve İnteriktal Allodini Varlığı
- Tablo 4.11** : Fırça ve Gazlı Bez İle İnteriktal Allodini Saptanan Hasta Sayıları. Uygulamalardan Sonra Allodinideki İyileşme Düzeyine Göre Hasta Sayılarının Dağılımı
- Tablo 4.12** : Üç Farklı Kalınlıktaki Von Frey Filamanları İle İnteriktal Allodini Saptanan Hasta Sayıları. Uygulamalardan Sonra Allodinideki İyileşme Düzeyine Göre Hasta Sayılarının Dağılımı
- Tablo 4.13** : Allodinik Hastaların Uygulama Öncesi ve Sonrası Allodini Algılarını Tanımladıkları 10 İle 20 Arasındaki Değerlerde Oluşan Değişimler
- Tablo 4.14** : Sahte Uyarım ve 10Hz tTMU Öncesi ve Sonrasında, Göz Kırpma Refleksindeki Toparlanma Değerleri
- Tablo 4.15** : Göz Kırpma Refleksi Eksitabilitesinde Sahte Uyarım Öncesi ve Sonrası Oluşan Değişimler İle 10Hz tTMU Öncesi ve Sonrası Oluşan Değişimlerin Karşılaştırılması
- Tablo 4.16** : Kortikal Eksitabilite ve Göz Kırpma Refleksi Eksitabilitesi Veri Dökümleri

EKLER LİSTESİ

- Ek 1** : Başağrısı Sorgu Formu
- Ek 2** : Etik Kurul Onayı
- Ek 3** : Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu
- Ek 4** : 3cm çapında yumuşak tüylü fırça
- Ek 5** : Von Frey filamanları: 8, 14 ve 16 numara
- Ek 6** : TMU Emniyet Çizelgeleri
- Ek 7** : Allodini Algısındaki Değişimlerin Belirtilmesinde Kullanılan Renk Skalası
- Ek 8** : Dermatomal Ayırımın Basit Gösterilişi

KISALTMA LİSTESİ

AME	: Aktivasyonda Motor Eşik
AS	: Aseptomatik Taraftan Alınan Yanıtlar
ASAS	: Aseptomatik Taraftan Uyarımla Aseptomatik Taraftan Alınan Yanıtlar
ASL	: Allodini Soru Listesi
ASS	: Aseptomatik Taraftan Uyarımla Semptomatik Taraftan Alınan Yanıtlar
BDNF	: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
C2-3	: 2. ve 3. Servikal Dermatolar
CCA	: Ortak Karotid Arter
CGRP	: Kalsitonin Geni İle İlişkili Peptid
FHM	: Ailesel Hemiplejik Migren
GABA	: Gamma-aminobutirik Asit
GP120	: Rekombinan Glikoprotein 120
ISI	: İnterstimulus İnterval
İKF	: İntakortikal Fasilitasyon
İKi	: İntakortikal İnhibisyon
İME	: İstirahat Motor Eşiği
KDT	: Kantitatif Duyu Testi
KCI	: Potasyum Klorür
M1	: Primer Motor Korteks
MEP	: Motor Uyarılmış Potansiyel
NGF	: Sinir Büyüme Faktörü
NMDA	: N-metil-D-aspartik Asit
NOM	: N.Occipitalis Major (Büyük oksipital sinir)
NSAİ	: Nonsteroid Antienflamatuar İlaçlar
PAG	: Periaquaduktal Gri Cevher
PGE2	: Prostaglandin E2
P2X3	: ATP Bağımlı P2X Sınıfı Purinerjik
S	: Semptomatik Taraftan Alınan Yanıtlar
SAS	: Semptomatik Taraftan Uyarımla Aseptomatik Taraftan Alınan Yanıtlar
SS	: Semptomatik Taraftan Uyarımla Semptomatik Taraftan Alınan Yanıtlar
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TMU	: Transkranyal Manyetik Uyarım
tTMU	: Tekrarlayıcı Transkranyal Manyetik Uyarım
TNK	: Trigeminal Nukleus Kaudalis
TRPV1	: Geçici Reseptör Potansiyel Katyon Kanalı V Alt Ailesi 1 Proteini (Kapsaisin reseptörü)
TrkB	: Tirozinkinaz Reseptörü
TSK	: Trigeminoservikal Kompleks
VIP	: Vazoaktif İntestinal Peptit

Tez Tanıtımı: Ekizoğlu E, Migren ve Küme Tipi Başağrısı Olan Hastalarda Allodini ve Kortikal Eksitabilite İlişkisinin Araştırılması, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2012.

Özet:

Giriş: Primer başağrılı hastalarda, başlıca trigeminal çekirdek ve ilişkili yapılarda nöronal hipereksitabiliteye neden olan merkezi duyarılma sonrası geliştiği kabul edilen “allodini” olgusu sıkça saptanmıştır. Merkezi duyarılma sonrası değerlendirilmek amacıyla; serebral kortekse yönelik transkranyal manyetik uyarm (TMU), trigeminal yapılara yönelik göz kırpma refleksi çalışmaları yapılmaktadır. Sözü edilen santral sinir sistemi yapılarının eksitabilitesini değiştirmek için ise tekrarlayıcı TMU (tTMU) uygulanmaktadır.

Amaç: Bu çalışmanın amacı, primer başağrısı olarak gruplandırılan migren veya küme başağrısı tanılı hastalarda korteks ve trigeminal yapıların eksitabilitesini değerlendirmek, allodinik olgularda bu yapılarda gelişen değişiklikleri araştırmaktır. İkinci amaç da, interiktal allodini gelişmiş hastalarda tTMU sonrası allodini kliniğinde ve göz kırpma refleksi eksitabilitesindeki değişimlerin, bunun yanında olası tedavi edici etkinliğin araştırılmasıdır.

Yöntem: Çalışmaya, tanıları Uluslararası Başağrısı Topluluğu’nun 2004 kriterlerine göre konmuş, migren veya küme başağrılı hastalar alınmıştır. Hastaların iki yanlı primer motor korteksi üzerine TMU uygulanarak çift uyarı testleri ile kortikal eksitabilite, göz kırpma refleksi toparlanması ile trigeminal yapıların eksitabilitesi değerlendirilmiştir. Allodini soru listesi kullanılarak allodinik hastalar belirlenmiş, dinamik ve/veya statik mekanik interiktal allodini saptanan hastaların allodinik bölgesinin karşı tarafında motor korteks üzerinde sahte veya 10 Hz frekansında tTMU uygulanmıştır. Uygulama öncesi ve sonrası allodini algısı kantitatif olarak kaydedilip, göz kırpma refleksi çalışması tekrarlanmıştır.

Bulgular: Auralı, aurasız migren veya küme başağrısı tanılı otuz dokuz hastanın 19’unda allodini saptanmıştır. Kortikal eksitabilitenin sadece auralı migrende semptomatik tarafta, göz kırpma refleksi eksitabilitesinin incelenen tüm başağrısı gruplarında iki yanlı arttığı belirlenmiştir. Öte yandan allodinik grupta bulgularımız iki yanlı korteks ve trigeminal yapıların hipereksitabilitesini desteklemektedir. Bu hastaların 13’ünde enstrümantasyonla interiktal allodini tespit edilmiştir. Sahte uyarımla karşılaştırıldığında tTMU uygulanan hastalarda, allodinik semptomların daha yüksek oranda düzeldiği, geç dönemde bu etkinin belirginleştiği görülmüştür. Ancak bu klinik bulgular, göz kırpma refleksi ile elde edilen bulgularda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadığı için elektrofizyolojik verilerle desteklenememiştir.

Sonuç: Bu çalışmada farklı primer başağrısı gruplarında farklı merkezi sinir sistemi yapılarında hipereksitabilite geliştiği, allodinik hastalarda trigeminal yapıların yanı sıra kortekste de iki yanlı eksitabilite artışı olduğu görülmüştür. Ayrıca, TMU’nun başağrısı ve allodini mekanizmalarının araştırılmasının yanında tedavisinde de kullanılabilecek bir yöntem olduğu kanısına varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Başağrısı, migren, küme başağrısı, eksitabilite, transkranyal manyetik uyarm

Presentation of the study: Ekizoglu E, Investigation Of The Relation Between Allodynia and Cortical Excitability In Patients Diagnosed With Migraine And Cluster Headache, Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Neurology, residency thesis, Istanbul, 2012.

Summary:

Introduction: Allodynia phenomenon, recognized as a result of central sensitization causing neuronal hyperexcitability mainly in trigeminal nucleus and related structures, is reported frequently in patients experiencing primary headaches. Transcranial magnetic stimulation (TMS) and blink reflex studies allow analysis of the excitability changes in the cortex and trigeminal structures, respectively. Thus these studies could be used to evaluate central sensitization. Furthermore, repetitive TMS (rTMS) is performed to modulate central nervous system (CNS) excitability.

Objective: The aim of this study was to assess the excitability of motor cortex and trigeminal structures and to explore possible changes in the presence of allodynia in patients diagnosed with migraine or cluster headache, grouped as primary headaches. Our second aim was to investigate the alterations in clinical allodynia and blink reflex excitability after rTMS in patients developing interictal allodynia and also a possible therapeutic effect of this procedure.

Methods: Patients with migraine or cluster headache diagnosed according to the criteria of International Headache Society (2004) were included in this study. Paired pulse TMS was delivered bilaterally on primary motor cortex to assess cortical excitability and blink reflex recovery was studied to investigate the excitability of trigeminal structures. Allodynia Symptoms Checklist was used to detect allodynic patients, moreover 10Hz or sham rTMS was applied on the motor cortex contralateral to allodynic side in patients with interictal dynamic or static mechanical allodynia. Allodynic symptoms were registered quantitatively and blink reflex study was performed before and after these trials.

Results: Allodynia was present in 19 of 39 patients diagnosed with migraine with or without aura, or cluster headache. Cortical excitability was increased at the symptomatic side only in migraineurs with aura and blink reflex excitability was found to be high bilaterally in all studied groups of headache. On the other hand, our findings favored bilateral hyperexcitability of both cortical and trigeminal structures in allodynic group. Interictal allodynia was detected in 13 of the allodynic patients with instrumental testing. Allodynic symptoms showed more improvement with rTMS when compared to sham stimulation, and this effect appeared to be more evident in late period. However these clinical findings could not be supported by electrophysiological data as we did not find any statistical significance between the findings of blink reflex studies.

Conclusions: Our study showed hyperexcitability in different parts of the CNS in various headache groups and bilateral increase of the cortical as well as trigeminal excitability in allodynic patients. Furthermore rTMS may be used for the investigation of the mechanisms of headache and allodynia as well as for their treatment.

Key Words: Headache, migraine, cluster headache, excitability, transcranial magnetic stimulation.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnsanları etkileyen ağrılı durumlardan en yaygın olanı baş ağrısıdır. Herhangi bir tip baş ağrısı için toplum tabanlı çalışmalarda tahmin edilen hayat boyu prevalans erkeklerde %90, kadınlarda %95'ten fazladır (1). Öykü, fizik ve nörolojik muayene veya gerektiğinde ileri tetkikler ile ağrının nedeni olarak yapısal bir değişiklik veya sistemik bir hastalık veya geçirilmiş kafa travması söz konusu değil ise, primer baş ağrısı olarak kabul edilmektedir. Uluslararası Baş ağrısı Derneği 2004 sınıflamasında, migren ve küme baş ağrıları primer baş ağrıları grubunda yer almaktadır (2).

Migren baş ağrısının karakteristik özellikleri; tekrarlayıcı olması, atağın ilaçsız olarak 4 saatten uzun sürmesi, tek yanlı, zonklayıcı, orta şiddette veya şiddetli olması, atak sırasında fiziksel eylemlerde ağrıya artış, sıklıkla ışıktan ve sestten rahatsızlık, ağrıya bulantı veya kusmanın eşlik etmesidir. Bu ağrı çoğu kez öncesinde bir nörolojik defisit olmaksızın ortaya çıkar ve aurasız migren olarak adlandırılır. Bir grup hastada ise ağrıların hemen öncesinde aura adı verilen, 5-60 dakika süren, geçici nörolojik belirtiler görülebilir. Bu belirtilerin eşlik ettiği migren tipi, auralı migren başlığı altında; görsel, dilde-yüzde-kolda uyuşma, konuşmada bozulma gibi bulgularının birkaçının olduğu tipik-nonhemiplejik; güçsüzlüğün de görüldüğü hemiplejik; vertigo gibi arka sistem bulguları ve hatta uyanıklık kusurunun olabildiği baziler migren gruplarına ayrılmaktadır (3).

Sözü edilen migren ağrısının patofizyolojisi, genellikle serotoninerjik ve adrenerjik ağrı modüle eden sistemleri içine alan nörovasküler teoriye göre açıklanmaya çalışılmıştır. Burada atakların ortaya çıkışının beynin aşırı duyarlılığı (kortikal eksitabilite) ile ilişkili olabileceği ve olasılıkla beyinsapındaki bazı yapıların atak sürecini başlattığı öne sürülmektedir. Santral sinir sisteminde (SSS) paroksizmal olarak ortaya çıkan bu duyarlılığın genetik kökenli olduğu ve bir kanalopati ile açıklanabileceği yönünde yoğunlaşan kanıtlar bulunmaktadır. Ancak şu an için sadece otozomal dominant geçiş gösteren bazı genlerdeki mutasyonlardan kaynaklandığı kesin olarak kanıtlanmış ve genel migren için genetik patogeneze henüz açıklanamamıştır (4). Bu süreçte geliştiği kabul edilen kortikal yayılan depresyonun migren aurası ve baş ağrısı için patofizyolojik tetikleyici olduğu, bu sırada başta eksitatör ve inhibitör nörotransmitterlerin salınımının gerçekleştiği; tüm bu olayların kortikal eksitabilitede değişimlere neden olduğu düşünülmektedir (5). Özetle migren, genetik faktörlerin çevresel faktörlerle etkileşim gösterdiği, kortikal eksitabilitenin rol aldığı poligenik bir hastalık olarak kabul edilmektedir (4).

Küme baş ağrısı ise tipik olarak tek taraflı, retroorbital, supraorbital ya da temporal yerleşimli, şiddetli bir ağrıdır. Bu ağrı hızla şiddetlenir, ani şekilde sonlanır; 15-180 dakika sürebilir, gün içinde tekrarlayabilir. Ayrıca, başta göz yaşarması ve konjonktival kızarıklık olmak üzere kranyal otonom bulgular eşlik edebilir. Burada ataklar, alışıldık biçimde aylar ya da yıllar süren düzelme dönemleri ile ayrılmış olan, haftalarca ya da aylarca süren diziler (küme dönemleri) biçiminde ortaya çıkabilmektedir (6).

Küme başağrısının patofizyolojisi, tam anlaşılmış değildir. Konu ile ilgili yapılan deneysel çalışmalar, insanda fonksiyonel görüntüleme incelemeleri ile oluşan bilgi birikimi, bu başağrısı tipinde fizyolojik trigeminal parasempatik refleksin aktive olarak sekonder kranyal sempatik disfonksiyona neden olduğunu düşündürmekte ve hipotalamusun nosiseptif ve otonom yollara modülatör rolü üzerinde durulmaktadır. Bunun yanısıra geçiş tipi henüz belirlenememekle birlikte monozigotik ikizlerde ve kümeli hastaların birinci derece akrabalarında artmış insidans saptanmış (6) olup, migrende olduğu gibi küme başağrısında da genetik faktörlerin rol aldığı düşünülmektedir. Bu hastalarda da elektrofizyolojik çalışmalar yapılmış ve trigeminal beyinsapı fonksiyonlarının etkilendiğini gösterilmiştir (7).

Allodini ise hastanın genellikle başında bazen de taraflarında normalde ağrılı olmayan bir uyarının ağrılı veya rahatsız edici olarak algılanmasıdır, başağrısı patofizyolojisinde santral sensitizasyon sonucu gerçekleştiği kabul edilmektedir. Bu süreçte gelişen periferik sensitizasyon sonrası trigeminal nükleus kaudalinde nöronal hipereksitabilite oluşmaktadır. Medüller arka boynuz hücrelerinin duyarlılaşması ve periakvaduktal gri cevheri çevreleyen beyinsapı yapılarından inen yolların da pro-nosiseptif etkiye katkıda bulunmasıyla santral sensitizasyon gelişerek, ipsilateral fasyal kutanöz allodiniye neden olmaktadır. Sonrasında talamustan kortekse giden üst sıra nöronların aktivasyonu ile tüm beden alanlarına ait talamik nöronların sensitizasyonu, böylelikle yaygın kutanöz- ekstraselüler- allodini gelişmektedir (8, 9). Yukarıda değinilen migren ve küme başağrısı patofizyolojisinde allodini oluşumunun gerçekleştiği gösterilmiş (8, 10), allodini gelişimi atak sıklığı, atak şiddeti ve hastalık süresi gibi özelliklerle ilişkilendirilmiştir (9).

Ayrıca, tüm primer başağrıların tek bir patofizyolojik sürecin belirtisi olduğu görüşü öne sürülmektedir. Bu görüş, primer başağrıları arasında semptomların örtüşmesi, zaman içinde başağrısı tiplerinin birbirine dönüşebilmesi, ara formların varlığı, bireylerde çoğul primer başağrılarına rastlanmasına dayandırılmaktadır (11). Migren ve küme başağrısı ayrı klinik tablolar olarak ele alınmasına rağmen, klinik bulgular açısından bu iki durum arasında belirgin örtüşme gözlenmiştir. Bunun yanısıra, yapılan çalışmalarda her iki başağrısı tipinin de patofizyolojik olarak, ortak genetik faktörler ve fonksiyonel değişimlerle ilişkili olabildiği, birincil olarak SSS'deki değişikliklere bağlı olduğu yönünde görüş bildirilmiştir (7).

Bu değişiklikleri göstermeye yönelik kullanılan yöntemlerden biri transkranyal manyetik uyarımdır (TMU). TMU, serebral korteks, spinal kökler, kranyal ve periferik sinirler gibi nöral dokuların elektriksel uyarımını sağlayan noninvazif bir yöntemdir. Bu yöntem kullanılarak, tek uyarı ile nöronlarda depolarizasyon oluşturularak, oluşan etki ölçülebilmektedir. Ayrıca, tekrarlayıcı TMU ile uyarılan bölgede ve fonksiyonel anatomik bağlantılarla ilişkili yapılar boyunca serebral korteksin eksitabilitesinin niteliği ve niceliği değiştirilebilmektedir (12).

Sözü edilen TMU kullanılarak, migren hastalarında patofizyolojide yer alan değişimleri göstermek için yapılan çalışmalarda saptanan kortikal eksitabilite sonuçları değişkenlik

göstermektedir (13). Bunun yanısıra kortikal eksitabilitede değişiklik elde etmek için uygulanan bir tekrarlayıcı TMU çalışmasında, auralı migren hastalarında motor korteks üzerine uygulanan yüksek frekanslı TMU sonrası, düşük frekanslı uyarım ile (sağlıklı grupta elde edilen etkiye zıt şekilde) gelişen eksitator etkinin tersine çevrildiği ve inhibisyon sağlandığı belirtilmiştir (14). Öte yandan küme hastalarının kortikal eksitabilitesini araştıran bir çalışma incelediğimiz literatür kapsamında henüz yapılmamıştır.

Trigeminal sinir aktivasyonunun, migren ve küme baş ağrısında ağrının oluşumunda rol oynadığı pek çok çalışmada bildirilmiştir (15). Göz kırpma refleksi, trigeminal aktivasyondaki bu değişimleri göstermede oldukça duyarlı elektrofizyolojik bir inceleme yöntemidir. Kortikal etkinliğine ek olarak, motor korteks üzerine uygulanan 1Hz tekrarlayıcı TMU'nun sağlıklı kişilerde, trigeminal sistemle doğrudan ilişkili olan göz kırpma refleksi eksitabilitesini azalttığı görülmüştür (16). Bir diğer çalışmada ise, göz kırpma refleksinin normal cevabı olan habituasyon fenomeninin aurasız migreni ve küme baş ağrısı olan kişilerde sağlıklı popülasyona göre bozulmuş olduğu saptanmış, bu bulguların spinal trigeminal kompleks nöronlarında artmış eksitabilitenin göstergesi olduğu öne sürülmüştür. Ayrıca, kortikal seviyeden kaynaklanan bir etki ya da trigeminal yolaklar seviyesinde gelişen duyarlılaşmanın, küme baş ağrısının patogenezinde rol aldığı belirtilmiştir (15).

Bu çalışmada primer baş ağrılarından auralı, aurasız migren ve küme baş ağrısı gruplarında, TMU yöntemi kullanılarak motor korteks eksitabilitesinin; göz kırpma refleksi ile beyinsapı eksitabilitesinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Böylelikle her üç baş ağrısı durumuna ilişkin veriler gruplar arasında ve sağlıklı bireylerle karşılaştırılarak ortak ve ayrılan patofizyolojik süreçler aydınlatılmaya çalışılacaktır.

Bunun yanı sıra, trigeminal kompleks nöronları başta olmak üzere santral sensitizasyonun bir göstergesi olan allodini varlığında korteks ve beyinsapında gelişmiş eksitabilite değişikliklerini araştırmak hedeflenmiştir.

Bir başka amaç, interiktal allodini olan hastalarda, migren grubunda inhibitör etkisi bilinen 10 Hz yüksek frekanslı TMU'nun, özellikle beyinsapı yapılarının sensitizasyonun klinik göstergesi olan allodini olgusuna ve göz kırpma refleksi eksitabilitesine etkisini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ALLODİNİ

Allodini normalde ağrı vermemesi beklenen bir uyarının ağrılı veya rahatsız edici olarak algılanmasıdır (17). Primer baş ağrıları, idyopatik intrakranyal hipertansiyon, nöropatik ağrı ve fibromyalji gibi pek çok patolojik durumda sıklıkla görülen bir semptomdur (8, 18). Tüm bu hastalık gruplarında allodininin, nosiseptörlerden spinal korda uzanan ağrı yollarının farklı seviyelerindeki aksaklıklar nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir (19).

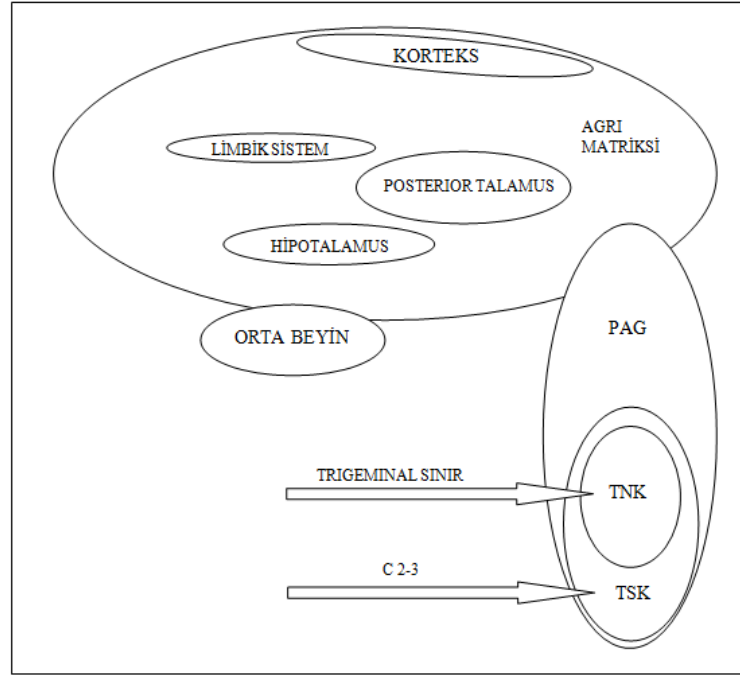
Allodininin nörofizyolojik olarak sensitizasyonla ilişkili olduğu belirtilmiştir. Sensitizasyon değişmeyen periferik uyarın için artmış aferent yanıtılık olarak tanımlanmış, periferik ya da santral tipleri olabileceği bildirilmiştir (20).

2.1.1. Ağrı Yollarının Basit Anatomisi ve Trigeminoservikal Kompleks

Birinci sıra duysal nöronlar arasında fasyal bölgeden gelen A δ lifleri periferik korpüsküler nosiseptörlerle bağlantılı olup, dura ve intrakranyal damarlardan gelen C lifleri ise serbest sonlanırlar. Bu duysal lifler trigeminal sinir içerisinde beyinsapına ulaşarak trigeminal nukleus kaudalisteki (TNK) 2. sıra nöronlarla sinaps yaparlar (21, 22). Spinal seviyeden yükselen trigeminal nöronlar talamusa ulaşır. Orta beyin retiküler formasyon, periaquaduktal gri cevher (PAG) ve hipotalamusa (ön beyin limbik yapılarına olan diğer projeksiyonlar ile birlikte) giden kollateraller, inen yollar aracılığıyla refleks yanıtların emosyonel işlenmesi ve ağrı modülasyonunu sağlamaktadır. İkinci sıra nöronlar talamusta 3. sıra nöronlar ile sinaps yapmakta, bu nöronların uzantıları ise parietal lobdaki somatosensoryel kortekse ulaşmaktadır (22).

Beyinsapı seviyesinde, trigeminal aferentler; posterior kranyal fossa, başın arka kısmı, boynun kas ve iskelet yapılarından gelen duysal bilgiyi taşıyan 2. ve 3. servikal sinirlerden gelen aferentler ile birleşmektedir. Beyinsapındaki TNK ile spinal kordun 2. ve 3. servikal (C2 ve C3) segmentlerine kadar olan alan “trigeminoservikal kompleks” olarak adlandırılmaktadır (21). Bu özelleşmiş nöronal ağ, bazı primer baş ağrılarında bildirilen boyun ağrısının da anatomik temelini oluşturmaktadır (Şekil 2.1). C2 ve C3 segmentlerine giden lifleri taşıyan başlıca somatik sinir N.occipitalis major (büyük oksipital sinir, NOM)’dur. Bu sinirin blokajı sonrasında ağrı, allodini ve fotofobinin azalabilmesi, ortak bazı santral mekanizmaların bu semptomların gelişimi ile ilişkili olduğunu göstermektedir (23).

Şekil 2.1: Trigeminoservikal Kompleks (9)



TNK: Trigeminal nukleus kaudalis, TSK: Trigeminoservikal kompleks, PAG: Periakuaduktal gri cevher, C2-3: 2. ve 3. servikal dermatomlar

2.1.2. Sensitizasyon

Sensitizasyon üç primer yolla gerçekleşmektedir. Bunları şu şekilde sıralayabiliriz:

- Periferik sensitizasyon
- Santral sensitizasyon
- Disinhibitör sensitizasyon

2.1.2.1. Periferik Sensitizasyon

Periferik sensitizasyon; bazı bölgesel aktive edici süreçlere bağlı oluşan, sabit bir uyarana karşı gelişen artmış primer aferent aktiviteyi temsil eder. Fasyal bölgeden gelen A δ lifleri ile dura ve intrakranyal damarlardan gelen C liflerinin aktivasyonu, sensitizasyona neden olmaktadır. Bu durumun en bilinen formu güneş yanığıdır. Bu süreçte güneşe bağlı hasar, olasılıkla proton salınımına neden olmakta, TRPV1 (geçici reseptör potansiyel katyon kanalı V alt ailesi 1 proteini; ayrıca kapsaisin reseptörü olarak da bilinir) ısıya duyarlı reseptörlerini aktive etmektedir (24). Bu kapsaisine duyarlı reseptörlerin C lifleri üzerinde lokalize olduğu ve insanda trigeminal ganglion nöronlarında bulunduğu gösterilmiştir (25). Benzer şekilde makrofajlar, dendritik hücreler, mast hücreleri ve fibroblastlar gibi meningeal immüniteyle ilişkili hücrelerden salınan proinflamatuvar ve nöroeksitatör maddelerin de bu bölgede ağrıya duyarlı yapıların uyarımına neden olduğu düşünülmüştür (26). Hayvan deneylerinde prostaglandin E2 (PGE2), serotonin, bradikinin ve histaminden oluşan inflamatuvar bir karışımın veya rekombinan

glikoprotein 120 (GP120) solüsyonunun, meningeal bölgeye uygulanmasıyla immünojenik bir yanıtı neden olduğu, böylelikle dural nosiseptörler başta olmak üzere bölgesel ağrıya duyarlı yapıların kimyasal ve mekanik uyarımının gerçekleştiği gösterilmiştir (27). Bu lokal süreç başağrısını açıklayabilirken, ekstremitelerdeki ağrıyı ve huzursuzluğu açıklamamaktadır (20).

2.1.2.2. Santral Sensitizasyon

Santral sensitizasyon; reseptif alanı genişlemiş, spontan ateşlenmesi artmış, ateşlenme hızı uyarılmış ve önceden aktivasyona neden olmayan yeni bir uyarı ile uyarılabilir hale gelmiş nöronların davranışsal değişimi olarak tanımlanabilir. Woolf ve Wall tarafından yaralanma sonrası gelişen ağrı durumlarının olası mekanizması olarak kabul edilmiştir (28). Periferik sensitizasyon sonucunda devamlı hale gelen aferent uyarım başta TNK olmak üzere SSS'de kimyasal değişikliklere neden olmaktadır (26).

2.1.2.2.1. Santral Sensitizasyonun Moleküler Süreci

Ağrının modülasyonunda hem glutamat, hem de gamma-aminobutirik asit (GABA) ile ilişkili iletim rol almaktadır. Kronik ağrıda nöronal eksitasyonda artış, inhibitör kontrol mekanizmasında ise azalma olduğu gösterilmiştir (29).

Santral sinir sisteminin temel eksitator nörotransmitteri glutamattır. Glutamat reseptörleri, iyon kanalı olarak görev yapan iyonotropik reseptörler (N-metil-D-aspartik asit-NMDA, AMPA, kainat reseptörleri) ile G proteini kenetli metabotropik reseptörler arasında gruplandırılmaktadır (26). Trigeminal sistem glutamaterjik sinapslardan zengindir ve glutamat-NMDA reseptörü aktivasyonunun dural nöronlarda, santral sensitizasyonun indüklenmesinde temel rolü oynadığı düşünülmektedir (30). Migrende iyonotropik glutamat reseptörlerinin NMDA reseptörleri ile birlikte kortikal yayılan depresyonun gelişiminde kritik öneme sahip olduğu öne sürülmüştür (31). İn vivo mikrodializ deneylerinde TNK'de hücre dışı glutamat düzeyindeki artışın, migren ve nöronal sensitizasyonda ağrının yayılımını destekleyebileceği gösterilmiştir (32). Hücre dışı glutamat, aynı zamanda inflamasyon bölgesinin dışındaki reseptif alanlarla ilişkili nöronların da sensitizasyonuna neden olarak değişmiş duysal algının alanını genişletebilmektedir (26).

Ayrıca, beyinsapındaki ağrı ayar devresi önemli düzeyde bir sinaptik değişim özelliği göstermektedir (33). Örneğin nöropatik ağrıda periferik nöronların artmış uyarımı, spinal projeksiyon nöronlarını aktive ederek beyinsapındaki glutamaterjik nöronların uyarımına, böylelikle sinaptik gücün artmasına neden olmaktadır. Benzer mekanizmanın, migren atağı sırasında intrakranyal damarlardan kaynaklanan artmış ateşlenmeye yanıt veren TNK'deki GABAerjik nöronlarda da olduğu öne sürülmüştür. Serotoninerjik modülasyonun ise ağrı üzerinde hem kolaylaştırıcı hem de inhibitör etkisi vardır (29).

Bunun yanı sıra BDNF (beyin kaynaklı nörotrofik faktör), sinaptik plastisitenin iyi yapılandırılmış bir düzenleyicisi ve inen ağrının fasilitasyonunda rol alan önemli moleküllerden

biridir. Doku hasarı sonrası BDNF ve TrkB (tirozinkinaz reseptörü) sinyalleri hızlıca beyinsapını aktive ederek, NMDA reseptörlerinde fosforilasyona neden olmakta, bu olay hiperaljezi ve allodininin gelişmesinden sorumlu çıkan yollar üzerindeki kolaylaştırıcı etkiyi güçlendirmektedir (33). Bundan da anlaşılacağı üzere santral sensitizasyon, çevresel değişimlere yanıt olarak gelişen bir nöronal plastisite durumudur (26).

Yukarıda değinilenlere ek olarak CGRP (kalsitonin geni ile ilişkili peptid) ve NGF (sinir büyüme faktörü), ATP bağımlı P2X sınıfı purinerjik (P2X3) reseptörler ve dopaminerjik iletim de santral sensitizasyonla ilişkisi tartışılan diğer maddelerdir (34).

2.1.2.2.2. Santral Sensitizasyon ve Trigeminoservikal Kompleks

Ağrının asıl inervasyon alanları dışındaki bölgelere yayılması yani trigeminal sinirin duysal alanı dışına çıkarak, özellikle başın arka bölümünde (posterior kranyal fossa, üst servikal spinal kord da dahil olmak üzere) 2. servikal spinal sinirinin duysal dalı olan NOM ile inerve olan bölgelerde de hissedilmesi ile sıkça karşılaşılmaktadır (20). Duramaterden gelen ağrı bilgisi, trigeminal sinirin oftalmik dalının aferent A ve C lifleriyle trigeminoservikal kompleks içinden medüller arka boynuzun yüzeyel ve derin yapılarındaki 2. sıra nöronlara iletilmektedir (21). Trigeminoservikal kompleks, hayvan modellerinde TNK'den servikal spinal kordun 1. ve 2. servikal segmentlerine kadar uzanmakta (35), bu yapılardan çıkan ağrı yolları, spinotalamik traktustan talamus ve yüksek kortikal yapılara kadar ulaşmaktadır (36).

Sözü edilen trigeminal ve servikal aferentlerin bu özel anatomik yapısı; nosiseptif spinal kord nöronlarının küçük çaplı aferent lifler yoluyla güçlü bir aferent uyarıya duyarlılaştırılmasını sağlamaktadır (19). Spinal kordda aferent sinaptik girdiye olan aşırı duyarlılık, CGRP veya glutamat gibi çeşitli nöropeptitlerin uyarım sonrası tetiklenen salınımı ile ilişkilendirilmiştir. Bu durum, bölgesel spinal segmental inhibisyonda azalmaya da bağlı olabilmektedir (37).

Bununla birlikte NOM'dan ve dura materden gelerek konverjans gösteren sinaptik girdinin TNK'deki nöronlarda neden olduğu değişiklikler incelendiğinde; dura materin ağırlı uyarımının NOM yanıtlarını kolaylaştırarak, elektriksel uyarıma artmış yanıt gösterdiği, servikal reseptif cilt bölgelerinde genişlemeye yol açtığı, derin paraspinal yapıların mekanik ağırlı uyarıma olan duyarlılığında artışa neden olduğu (38) ve NOM uyarımının da dural uyarım yanıtında artışa neden olarak santral sensitizasyona yol açtığı izlenmiştir (21).

Ayrıca hayvan deneylerinde, kortekse uygulanan potasyum klorür (KCl) enjeksiyonunu, kortikal yayılan depresyonu takiben TNK'da FOS ekspresyonunda artışa ve taktıl allodiniye neden olmuş; duraya uygulanan KCl enjeksiyonu ise kortikal yayılan depresyonu tetiklememekle birlikte benzer mekanizmayla allodiniye yol açmıştır. Bu bulgularla trigeminal afferentlerin uyarımının allodini gelişimi için gerekli olduğu, öte yandan kortikal yayılan depresyonu izlemeyebileceği öne sürülmüştür (39).

Söz konusu santral sensitizasyon ve konverjans mekanizmaları, ağrının yayılımına ve yansımalarına neden olmakta, böylelikle asıl etkilenmiş dokudan kaynaklanan ağrının, periferik bir patoloji olmaksızın farklı bir reseptif bölgeden kaynaklanıyormuş gibi algılanmasını açıklamaktadır (40).

2.1.2.3. Disinhibitör Sensitizasyon

Disinhibitör sensitizasyon, trigeminoservikal aferent sinyallerin ayarının bozulması anlamına gelmektedir. Trigeminal nukleustaki durasensitif nöronlar, SSS'nin çeşitli seviyelerinden kaynaklanan modülasyonun etkisinde kalmaktadır. Sensitizasyonun bir diğer olası açıklayıcı mekanizması, bu subkortikal trigeminal modülatör nukleusların disfonksiyonudur (20). Bu inhibitör sistemlerden başlıcaları; PAG, N. raphe magnus, rostroventral medulla gibi beyinsapı yapılarından gelen projeksiyonlar olup, trigeminal nöronlar üzerinde antinosiseptif etki yapmaktadırlar (41). Bu sisteme hipotalamus, talamus ve kortikal bölgelerin de katkısı olduğu düşünülmektedir (42).

Ayrıca epizodik başağrılarından kronik günlük başağrısına geçiş süreci, özellikle migrende, bu beyinsapı yapılarında gelişen dengesizlikle ilişkili görünmektedir. Bu nedenle santral sensitizasyonun, yalnızca allodiniye neden olmakla kalmayıp, başağrısı sıklığı ile ağrılı bölgenin genişlemesine neden olduğu düşünülmektedir (43). De Marinis ve ark. kronik migren hastalarında göz kırpmaya refleksi habitüasyonu üzerinde çalışmış, bu hastalarda kontrol grubuna oranla habitüasyon fenomeninde anlamlı olarak azalmanın yanı sıra, artmış atak sıklığı ile habitüasyondaki azalmayı ilişkili bulmuştur (44).

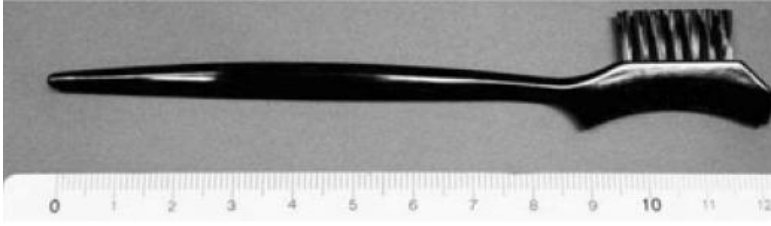
Böylece santral sensitizasyonda devam eden trigeminal aferent uyarı ile TNK'de 2. sıra nöronlar duyarlılaşarak, aktivasyon eşiği düşmekte, hipereksitabilite oluşmakta, medüller arka boynuz hücrelerinin duyarlılaşması, inhibitör inhibisyonun da gerçekleşmesiyle ipsilateral ekstrakranyal allodini gelişmektedir. Bu dönem ağrı başladıktan sonra ortalama 60 dk içinde oluşarak ve 10 saate kadar uzayabilmektedir. Santral sensitizasyon, 2. sıra trigeminal nöronlardan talamustaki 3. sıra trigeminal nöronlara yayıldığında, yaygın ekstrakranyal ve ekstraserebral allodini gelişir, tüm beden alanlarına ait talamik nöronların sensitizasyonu söz konusudur. Santral sensitizasyonun, allodininin gelişme döneminde periferik nosiseptörlerden gelen uyarılara bağlı, allodini oluşuktan sonra ise duradan gelen uyarılardan bağımsız olarak geliştiği düşünülmektedir (45).

2.1.3. Allodini Varlığının Araştırılması ve Tipleri

Allodini olgusunun, termal, dinamik mekanik ve statik mekanik olmak üzere 3 farklı tipi tanımlanmıştır. Bunlardan C tipi nosiseptif ve Aδ liflerinin aracılık ettiği termal allodini, kantitatif duyu testi (KDT) uygulanarak; sıcak ve soğuk algısının ağrı eşiklerinin belirlenmesi ile değerlendirilmektedir (28, 46). Aβ mekanoreseptif ve kapsaisine duyarlı Aβ liflerinin aracılık ettiği dinamik mekanik allodini ya da sık kullanılan diğer adıyla fırça allodini ise yumuşak tüylü

bir fırça ya da gazlı bez kullanılarak incelenmektedir (Şekil 2.2). Son tip olan Aδ nosiseptif liflerinin rol aldığı statik mekanik allodini (basınç allodini) ise von Frey Filamanları (Şekil 2.3) olarak da bilinen tel yapılı monofilamanlar kullanılarak araştırılmaktadır (47). Lo Pinto ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada basınç allodini, fırça allodinisinden daha yaygın bulunmuş, bu durumun benzer ancak özdeş olmayan nöronal grupların santral sensitizasyonları ile ilintili olduğu düşünülmüştür (47). Bir diğer çalışmada tek yanlı baş ağrısı olan hastalarda, iki yanlı ağrısı olan hastalardan daha sık olarak fırça allodini saptanmış, bundan yola çıkılarak iki yanlı baş ağrısı gelişiminin farklı mekanizmalarla oluşabileceği öne sürülmüştür (48).

Şekil 2.2: Fırça allodini kaydında kullanılan yumuşak tüylü fırça (49)



Şekil 2.3: Von Frey filamanları



Allodini olgusunun değerlendirmesinde altın standart olarak kabul edilen, ancak uygulaması zahmetli ve zaman alıcı olan kantitatif duyu testine alternatif olarak, rutin hasta ziyaretlerinde daha hızlı ve kolay uygulanabilir olan bir “Allodini Soru Listesi (ASL)” geliştirilmiştir (8). Bu listedeki özgül sorular, ağrısız ve allodinisiz dönemdeki hastalara da yönlendirilmesi nedeniyle daha çok hastada allodini tespitine olanak vermektedir. Ancak, 12 sorudan oluşan bu listede bazı sorular cinsiyete özel olup, bazıları ise her hastaya uygulanamamakta ya da sorunun hedef aldığı eylem, hasta tarafından atak sırasında yapılmamış olabilmektedir. Öte yandan allodini varlığının sıklığına göre puanlama yapılarak, allodini şiddeti (hafif, orta, ciddi olmak üzere) belirlenebilmektedir. Jakubowski ve arkadaşlarının migrenli hastalarda yaptığı çalışmada, altın standart olarak kabul edilen kantitatif duyu testi ile karşılaştırıldığında ASL’nin duyarlılığı %84,8, özgüllüğü %52,2 olarak belirlenmiştir (46). Bahsedilen ASL, sefalik ve

ekstrasefalik allodiniyi de sorgulamaya olanak sağlamaktadır. Sefalik allodini sıklıkla mekanik, ekstrasefalik allodini ise sıklıkla termal allodini ile ilişkilendirilmiştir. Bu bulgu da allodini tiplerinin beynin farklı seviyelerinde, farklı mekanizmalarla oluştukları görüşünü desteklemektedir (50).

2.2. MİGREN

Migren, SSS'nin artmış eksitabilitesine bağlı gelişen, sık rastlanılan bir baş ağrısı bozukluğudur. Tanısı, baş ağrısının karakterine ve ilişkili semptomlara dayanılarak konmaktadır. Uluslararası Baş ağrısı Derneği 1988'de migren tanı kriterlerini belirlemiş (51), 2004'de yeniden gözden geçirerek migren alt tiplerini tanımlamıştır (2).

2.2.1. Migrenin Epidemiyolojisi ve Önemi

Değişik toplumlarda görülme sıklığı değişmekle birlikte migren, her toplumda kadınlarda daha sık görülmektedir. Ülkemizde görülme sıklığı kadınlar için % 24,6, erkekler için % 8,5 olarak bildirilmiştir (52). Migren prevalansı puberte öncesi %4 civarında saptanmıştır. 40 yaş civarına doğru artış izlenirken, bu yaştan sonra azalma görülmüştür. Beyaz ırkta migren baş ağrısına daha sık rastlanmaktadır (53).

Migren yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemekte ve ciddi kısıtlılığa neden olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir.

2.2.2. Migren Patofizyolojisi

Günümüzde migrenin nörojenik kökenli bir hastalık olduğu, atakların ortaya çıkışının korteksin aşırı duyarlılığı veya uyarılma eşiğinde düşme ile ilişkili olabileceği, olasılıkla beyinsapındaki bazı yapıların atak sürecini başlattığı öne sürülmektedir. SSS'de paroksizmal olarak ortaya çıkan bu duyarlılığın genetik kökenli olduğu ve bir kanalopati ile açıklanabileceği yönünde yoğunlaşan görüşler bulunmaktadır.

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda migrenle ilişkili olarak otozomal dominant geçişli olduğu gösterilmiş ailesel hemiplejik migren (FHM) alt tipinde 3 farklı gen mutasyonu tanımlanmıştır. FHM tip 1'de mutasyona uğrayan 19p13 kromozomunda yer alan CACNA1A geni, voltaja bağımlı P/Q tipi kalsiyum kanallarının $\alpha 1A$ alt ünitesini kodlamaktadır (54). FHM tip 2'de Na/K ATPaz enziminin $\alpha 2$ alt ünitesini kodlayan, 1q23 kromozomunda yer alan ATP1A2 geninde mutasyon gösterilmiştir (55). FHM tip 3'te ise voltaj bağımlı sodyum kanallarının $\alpha 1$ alt ünitesini kodlayan 2q24 kromozomunda yer alan SCN1A geninde mutasyon saptanmıştır (56). Ailesel hemiplejik migren grubunda ortak özellik sinaptik glutamat ve ekstraselüler potasyum artışı ile gelişen ve kortikal yayılan depresyona öncülük eden hipereksitabilite halidir (57).

Bunun yanısıra migren baş ağrısının bir alt tipi olan auralı migrende semptomların, karşı serebral hemisferin ilgili bölgelerinde arkadan öne doğru yayılan, olasılıkla nöronal hipereksitabilite hali ve ardından gelişen nöronal metabolik gereksinimlerde azalma ile şekillenen reaktif bir depresyon sonucu geliştiği düşünülmektedir. Bu kortikal yayılan

depresyonun migren aurasının tipik formlarının altında yatan temel mekanizma olduğu öne sürülmektedir (58). İnsanda spontan atakları başlatan faktörlerle ilgili bulgular az olmakla birlikte, kortikal yayılan depresyonun, kortikal travma, eksitator maddeler ya da deneysel olarak lokal fizyolojik potasyum seviyesinin artırılmasıyla gelişen küçük bir beyin dokusunun depolarizasyonu ile başlayabildiği bildirilmiştir (5). Bu olgu, bir kez başlatıldığında 2-3mm/dk hızla yayılım göstermektedir (59). Olasılıkla bu duruma ikincil olarak beyin kan akımında dalgalanmalar (oligemi, hiperemi ve ardından 1-72 saat sürebilen oligemi dönemleri) gelişebilmektedir. Ancak iskemi dönemi normal beyinde hipoksik hasara yol açacak eşiğe ulaşmamaktadır (58). Baş ağrısı, kortikal iskeminin azaldığı bu dönemde gelişmektedir. Yine kortikal yayılan depresyon ile matriks metalloproteinazları tetiklenerek kan beyin bariyerinde yıkıma ve proenflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olmakta, ayrıca intrinsik beyin aktivitesi ile trigeminal meningeal afferentler tetiklenmektedir (60). Sonuç olarak kortikal yayılan depresyon migren aurası ve baş ağrısı için patofizyolojik tetikleyici olarak kabul edilmektedir.

Bu süreçte plazma proteinlerinin damar dışına çıkışı ile oluşan homojen steril enflamasyon başlı başına ağrıya neden olabilmektedir. Bununla birlikte kortikal yayılan depresyonun trigeminal nöronları aktive etmekte tek başına yeterli olmadığı öne sürülmektedir. Aminerjik beyinsapı çekirdekleri (locus coeruleus ve raphe çekirdekleri), serebral kan akımını düzenlemekte, kortikal nöronal uyarılabilirliği etkileyebilmekte ve endojen ağrı kontrol merkezlerini kontrol etmektedir. Adı geçen yapıların etkisiyle trigeminovasküler sistemin dolaylı veya doğrudan etkilenmesiyle de ağrının ortaya çıkabileceği olası gözükmemektedir. Ekstrakraniyal ağırlıklı nörojenik enflamasyon ve vasküler bir dilatasyonun ortaya çıkışı ile birlikte merkezi ağrı iletim sistemlerinin baskılanmasında bir yetersizlik ve ağrı eşiğinde düşme, ağrının periferik ve merkezi oluşum mekanizmaları arasında kabul gören görüşlerdendir. Baş ağrısının olasıyla meningeal ve damarsal nosiseptörlerin uyarılması ile santral ağrı modülasyonundaki değişiklikler sonucu olduğu, bu nörovasküler değişikliklerin ise trigeminal sistem yoluyla gerçekleştiği öne sürülmüştür (61). Özetle ağrının oluşumunda, bölgesel enflamatuvar sitokin salınımının ardından gelişen periferik bir duyarılma süreci ile esas olarak trigeminoservikal bölge ve talamusun etkilendiği santral bir duyarılma sürecinin rol oynadığı düşünülmektedir (4).

Ayrıca, aurasız migrenlilerle yapılan bir PET çalışmasında tek yanlı migren ağrısı olan hastalarda karşı beyinsapında artmış bölgesel kan akımı izlenmiştir (62). Bazı görsel ve beyinsapı uyandırılmış potansiyelleri çalışmaları SSS'de hipereksitabilite hali göstermiştir (63).

Sonuç olarak günümüzdeki bilgiler ışığında migrenin, nöronal hipereksitabiliteye ve/veya artmış disinhibisyona bağlı geliştiği düşünülmektedir. Ancak patofizyoloji tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir ve yeni araştırmalara gereksinim bulunmaktadır.

2.2.3. Migren Atağı

Migren atağı; prodrom, aura, başağrısı ve postrom dönemi alt başlıkları altında incelenecektir.

2.2.3.1. Prodrom Dönemi

Prodrom dönemi, ağrının başlamasından saatler, bazen günler önce başlamaktadır, hastaların %20-40'ı tarafından bildirilmiştir. Bu dönem nöropsikolojik, sistemik, otonom belirtilerden oluşmakta; aşırı duygusallık, tepkisellik, depresif duygu durumu, öfori, konsantrasyon ve dikkatte azalma, kelime bulma güçlüğü, halsizlik, açlık, tatlı yeme isteği, iştah artışı, diyare, konstipasyon, sık idrara çıkma gibi çeşitli belirtiler görülebilmektedir (64).

2.2.3.2. Aura Dönemi

Aura, ağrının öncesinde (nadiren sonrasında) gelişen, ağrıya eşlik edebilen, bazen tek başına da görülebilen kortikal ve beyinsapı disfonksiyonu ile uyumlu fokal nörolojik belirtileri tanımlar. Genellikle 5-20 dakika sürmekte ve 60 dakikayı geçmemektedir (51). Aura, pozitif veya negatif belirtilerle gidebilmekte; nonhemiplejik (görsel, duysal, disfazik), hemiplejik ve baziler aura olarak da gruplandırılabilir (65).

Bunlardan en sık tanımlanan şekil olan görsel bulgular çoğunlukla hemianopik özellikte olup, negatif belirtiler grubunda değerlendirilmektedir. Pozitif bulgular ise ışık parlamaları, geometrik şekiller gibi basit auralar ile takopsiya veya fortifikasyon spektrumu, metamorfopsi, mikropsi, makropsi gibi komplike auralar olarak gruplandırılmaktadır. Paresteziler genellikle keiro-oraldir (66). Motor belirtiler sıklıkla tek taraflı gelişmektedir (67). Aura döneminde apraksi, afazi, agnozi, bilinç değişiklikleri, deja-vu ya da jamais-vu de görülebilmektedir (64).

2.2.3.3. Başağrısı Dönemi

Migren ağrısının ortalama sıklığı ayda 1-5 kez olarak bildirilmiştir. Tipik ağrı kademeli olarak başlar, tek yanlı ve zonklayıcıdır (68), orta şiddette olup hareketle artar. Ağrı süresi erişkinlerde 4-72 saat, çocuklarda ise 1-72 saat sürebilmektedir (51). Ağrıya eşlik eden bulantı olguların %90'ında, kusma 1/3'ünde bildirilmiştir (69). Ayrıca bu dönemde, ilişkili nöronal yapıların katkısıyla depresyon, yorgunluk, sinirlilik, iritabilite ve konsantrasyon güçlüğü gelişebilmektedir (70).

2.2.3.4. Postdrom Dönemi

Yorgunluk, bitkinlik, duygu durum değişikliği veya konsantrasyon güçlüğü ile atağın yükünün giderek azaldığı ve ağrının yerini zamanla rahatlama hissine bıraktığı dönemdir.

2.2.4. Migren Tanısı

Uluslararası Baş ağrısı Derneği (International Headache Society-IHS) 2004'te aurasız ve auralı migren tanısı için geçerli kriterleri belirlemiştir (Tablo 2.1). Burada 3 günü aşan migren ağrısı migren statusu olarak tanımlanmıştır (2).

2.2.5. Migrende Tedavi

Migrenin şu an için ideal bir tedavisi bulunmamakta olup, yaklaşımlar semptomatiktir. Burada söz konusu olan ilaçla tedavisi, atak tedavisi ve önleyici tedaviyi içermektedir. Uygun ilaç seçimi, atak şiddetine, sıklığına, eşlik eden belirtilere, önceki tedaviye yanıtı ve ilacın etkinliğine göre yapılmaktadır.

2.2.5.1. Migrende Atak Tedavisi

Akut tedavide nonspesifik ajanlar (basit analjezikler, nonsteroid antienflamatuar ilaçlar (NSAI) ve opioidler) veya spesifik ajanlar (triptanlar ve ergot türevleri) tek başına veya birlikte kullanılabilir. Bazı ataklarda basit analjezikler, şiddetli ataklarda ise NSAI etkili olmaktadır. NSAI'lere yanıtı olmayan ataklarda triptan grubu ilaçlar uygun seçeneklerdir (71). Triptanlar, intrakraniyal kan damarları ve SSS'de nöronlar ve trigeminal sinir sonlanımlarında bulunan serotonin reseptörleri (5HT) üzerinden etki gösterirler (72).

2.2.5.2. Migrende Atak Önleyici Tedavi

Atak önleyici tedavi atak sıklığını, süresini ve şiddetini azaltmayı hedeflemektedir (66). Genel yaklaşım, ayda 2 veya daha seyrek migren atağı olanlarda yalnızca atak tedavisi uygulanması, ayda 2-4 arası sıklıkta atağı olanlarda ağrı şiddeti, süresi ve hastanın kısıtlılığı göz önünde tutularak atak ve profilaktik tedavi, ayda 4 kezden sık atağı olanlara ise önleyici tedavi vermek yönündedir. Her tedavi ajanı, düşük dozda başlanarak tedavi yanıtına göre doz artırımına gidilmektedir. Burada amaç, 6-8 hafta sonrasında ağrı sıklığı ve şiddeti üzerinde %50 veya üzerinde bir yarar sağlanmasıdır. Söz konusu tedavinin ortalama süresi 2-6 aydır. Önleyici tedavide beta adrenerjik blokerler, antidepresan, kalsiyum kanal antagonisti, serotonin antagonisti ve bazı antikonvülsan ilaçlar kullanılmaktadır (72).

Öte yandan günümüzde mevcut tedavi seçenekleriyle yeterli yaşam kalitesi yükselmesi sağlanamayan ve gereksinimleri karşılanamayan migrenli hasta oranı yüksektir. Bu da yeni tedavi yaklaşımlarının ve patofizyolojiyi araştırmaya yönelik çalışmaların önemini arttırmaktadır.

Tablo 2.1: Aurasız ve Auralı Migren Tanısı İçin Geçerli Kriterler (2)

2.1.1. Aurasız Migren

Tanım: 4 – 72 saat süren ataklarla kendini gösteren tekrarlayan baş ağrısı. Baş ağrısının tipik özellikleri; unilateraldir, zonklayıcı tarzdadır, orta şiddette ya da şiddetlidir, rutin fiziksel aktiviteyle kötüleşme izlenir ve mide bulantısı ve/veya fotofobi ve fonofobi eşlik eder. **Tanısal kriterler:**

- A. B - D kriterlerine uyan en az 5 atak
B. 4 - 72 saat arası süren baş ağrısı atakları (tedavi edilmeyen ya da tedavisi başarısız olan)
C. Baş ağrısı aşağıdaki özelliklerin en az ikisini taşımaktadır:
i. unilateral lokalizasyon
ii. zonklayıcı karakter
iii. orta şiddette ya da şiddetli ağrı
iv. rutin fiziksel aktiviteyle kötüleşme ya da rutin fiziksel aktiviteden kaçınmaya neden olma
D. Baş ağrısı sırasında aşağıdakilerden en az biri görülür:
a. mide bulantısı ve/veya kusma b. fotofobi ve fonofobi
E. Başka bir hastalıkla ilişkili değildir.

2.1.2. Auralı Migren

Tanım: Genelde 5-20 dakikada yavaş gelişen ve 60 dakikadan az süren geri dönüşümlü, fokal nörolojik semptom ataklarıyla kendini gösteren tekrarlayan durum. Sıklıkla aura semptomlarını takiben aurasız migrende görülene benzer baş ağrısı izler. Daha az sıklıkla, baş ağrısında migren özellikleri görülmez veya baş ağrısı hiç yoktur.

2.1.2.1. Migren Baş ağrılı Tipik Aura

- A. B - D kriterlerine uyan en az 2 atak
B. Aşağıdakilerden en az birini taşıyan aura görülür, ancak motor güçsüzlük görülmez: (not: görüldüğü durumda hemiplejik migren söz konusudur)
i. pozitif belirtiler (titreşen ışıklar, spotlar, çizgiler) veya negatif belirtiler içeren (örn, görme kaybı) tam düzelen görsel semptomlar
ii. pozitif belirtiler (örn, karıncalanma) ve/veya negatif belirtiler içeren (örn, uyuşma) tam düzelen duysal semptomlar
iii. tam düzelen disfazik konuşma bozukluğu
C. Aşağıdakilerden en az ikisi:
i. homonim görsel semptomlar ve/veya unilateral duysal semptomlar
ii. 5 dakika ya da daha uzun sürede yavaş yavaş gelişen en az bir aura semptomu ve/veya 5 dakikadan uzun sürede görülen birbirini izleyen farklı aura semptomları
iii. her bir semptom 5 dakikadan uzun ve 60 dakikadan kısa sürer
D. Aura sırasında veya takip eden 60 dakika içerisinde 1.1'de anlatılan *Aurasız migren* kriterlerinden B - D'ye uyan baş ağrısı başlar
E. Başka bir hastalıkla ilişkili değildir.

2.1.2.2 Non-migren baş ağrılı tipik aura

Tanım: Görsel ve/veya duysal ve/veya konuşma semptomlarından oluşan tipik aura. Yavaş gelişmesi, bir saatten fazla sürmemesi, hem negatif hem de pozitif özellikler barındırması ve tam geri dönme olan ama bölüm 1.1'de anlatılan *Aurasız migren* kriterlerine uymayan farklı baş ağrısının eşlik ettiği auranın belirleyici özellikleridir.

Tanısal kriterler:

- A. B - D kriterlerine uyan en az iki atak
B. Aura aşağıdakilerden en az birini taşır, fakat motor güçsüzlük yoktur:
i. pozitif (örn, titreşen ışık, spotlar veya çizgiler) ve/veya negatif (örn, görme kaybı) belirtilerin de içinde olduğu tam düzelen görsel semptomlar
ii. pozitif (örn, karıncalanma) ve/veya negatif (örn, uyuşma) belirtilerin de olduğu tam düzelen duysal semptomlar
iii. tam düzelen disfazik konuşma bozukluğu
C. Aşağıdakilerden en az ikisi:
i. homonim görsel semptomlar ve/veya unilateral duysal semptomlar
ii. 5 dakika veya daha uzun sürede yavaş yavaş gelişen en az bir aura semptomu ve/veya 5 dakikadan daha uzun sürede birbirini izleyen farklı aura semptomları
iii. her bir semptom 5 dakikadan uzun ve 60 dakikadan kısa sürer
D. Aura sırasında veya takip eden 60 dakika içinde, bölüm 1.1'de anlatılan *Aurasız migren* B-D kriterlerine uymayan baş ağrısı başlar
E. Başka bir hastalıkla ilişkili değildir.

2.3. KÜME BAŞAĞRISI

Küme başağrısı, gerilim tipi başağrısı ve migrenden sonra sık görülen primer başağrılarından. Sendromun özelliği, ağrılı dönemleri ağrısız remisyon dönemlerinin izlemesi ve otonomik belirtilerin eklenmesidir (6).

2.3.1. Küme Başağrısının Epidemiyolojisi

Küme başağrısı prevalansı 0,5-1/1000 olarak bildirilmiştir (73-75). Sıklıkla erkeklerde görülür, erkek ve kadında görülme oranı 2,5/1-3,5/1 olarak saptanmıştır (76, 77). Her yaşta ortaya çıkabilmekle, genellikle 3. ve 4. on yılda başlamaktadır. Çocuklarda ise nadir görülmekle birlikte az sayıda olgu bildirimi bulunmaktadır (78). Belirtiler çoğu kez 70 yaşından sonra hafiflemektedir (6).

2.3.2. Küme Başağrısının Patofizyolojisi

Küme başağrısının patofizyolojisi halen net olarak bilinmemektedir. Ağrının şekli, sirkadyen özelliği, yerleşimi ve eşlik eden belirtilerden yola çıkılarak çeşitli yaklaşımlar ortaya atılmıştır. Bu yaklaşımlardan biri ağrının gelişimini, dilatatör etkiyle ataklara neden olan, vazokonstriktör etkiyle bu atakları sonlandıran vazoaktif maddelerin rol aldığı nörovasküler teoriye dayandırmıştır (6). Ataklar alkol, histamin veya nitrogliserin gibi maddelerin alımını takiben 30-50 dakika sonra olmaktadır. Nitrogliserin vazodilatatör etkiye sahip bir nitrik oksit vericisi olduğu için küme başağrısının nitrikoksit aşırı duyarlılığına bağlı geliştiği öne sürülmüştür. Ağrının ortaya çıkış yeri ve yayılımı kavernöz sinüs içinde gelişen geçici-tekrarlayıcı bir enflamasyonun gelişimini düşündürmektedir. Bundan yola çıkılarak yapılan çalışmalarda internal karotid arterin kavernöz parçasının proksimalinde vazokonstriksiyon, kendisinde ise vazodilatasyon saptanmıştır. Bu vazodilatasyonun, ağrı başladıktan sonra olduğu gösterilmiştir. Kavernöz sinüs ve ilişkili olduğu venlerde gelişen nörojenik enflamasyon, ağrının birincil nedeni olarak kabul edilmiştir. Oluşan enflamasyonun temel nedeninin trigeminovasküler sistemin aktivasyonu olduğu düşünülmekte, atak sırasında bu sistemin aktivasyonunu gösteren CGRP ve parasempatik sistemin aktivasyonunun belirteci vazoaktif intestinal peptit (VIP)'in artmış olması, buna karşın P maddesi ve nöropeptit Y'nin normal düzeyde saptanması kanıt olarak sunulmaktadır (79).

Ayrıca nörojenik enflamasyona bağlı gelişen venöz staz ve konjesyonun sempatik ağrı kompresyonuna neden olduğu öne sürülmüştür. Atak sırasında gelişen parsiyel Horner Sendromu, ortak karotid arter (CCA) bifurkasyonu hizasındaki sempatik liflerin periferik etkilenmesine bağlanmıştır. Parasempatik aktivasyonun ise beyinsapındaki trigeminal otonomik refleks aracılığı ile gerçekleştiği düşünülmektedir (6).

Öte yandan, küme başağrısında periyodisitenin altında yatan temel mekanizma olarak hipotalamusun fonksiyonu üzerinde durulmaktadır. Küme atağı sırasında hipotalamusun aktivasyonu ve posterior hipotalamusun gri madde hacminde artış saptanmıştır (80). Küme

hastalarında rastlanan anormal serum prolaktin, testosteron, tiroid stimulan hormon ve kortizol seviyeleri, hipotalamo-pitüiter-adrenal yolak aktivitesindeki bozulmaya bağlanmıştır (6). Duramaterin uyarılmasının trigeminal nöronları uyardığı ve aynı zamanda hipotalamustaki nöronları aktive ettiği, ayrıca TNK'den kaynaklanan ve hipotalamustaki hücrelerde sonlanan direkt bazı projeksiyonların varlığı gösterilmiştir. Bundan başka sıçanlarda sistemik nitrogliserin uygulanmasının hem TNK hem de hipotalamusta Fos ekspresyonuna neden olduğu ortaya konmuştur (81).

Sonuç olarak, orbital ve retroorbital bölgeler, eksternal ve internal karotis sirkülasyonu, kavernoöz sinüs, trigeminovasküler sistem ile bağlantıları, sempatik ve parasempatik sinirler ile hipotalamik ritim düzenleyici bölgeler, küme başağrısına aracı ve neden olan merkezler olarak kabul edilmiştir (79).

Bunun yanı sıra, migren hastalarında tek lif elektromiyografi (EMG) ile nöromüsküler geçişin anormal bulunmasından (82) yola çıkarak, küme başağrılarında da bu patolojinin varlığı araştırılmıştır. Epizodik küme başağrısı tanılı 6 hastanın 3'ünde konsantrik iğne EMG incelemesiyle migrenlilerdekine benzer nöromüsküler geçiş bozukluğu saptanmıştır (83). Bu bulgularla küme başağrısının gelişiminde vasküler mekanizmalara ek olarak sinir-kas bileşkesi düzeyindeki değişimlerin de rol aldığı düşünülmektedir.

2.3.2.1. Küme Başağrısında Genetik Faktörler

Küme başağrısının monozygotik ikizlerde, dizigotik ikizlerden daha sık rastlanmasının gösterilmesiyle, genetik faktörlerin de hastalığın patofizyolojisinde rol aldığı anlaşılmıştır (84). Geçiş tipi halen tanımlanmamış olsa da temelinde muhtemelen kompleks bir genetik bozukluğun, fenotipik ve genetik heterojenitenin yattığı düşünülmektedir (85).

Hipotalamustan salgılanan ve kronobiyolojik ritimlerin düzenlenmesinde, ağır iletiminde yer alan hipokretin molekülü ile ilişkili olarak HCRT2 (hipokretin reseptörü 2) gen polimorfizmi bulunmuştur (86). Öte yandan aktif küme dönemindeki 10 hastanın beyin omurilik sıvısındaki hipokretin seviyeleri normal seviyede bulunmuştur (87). Son yıllarda yapılan bir çalışmada alkol dehidrogenaz enzimini kodlayan genlerden ADH4 geni ile küme başağrısı arasında genetik ilişki varlığı öne sürülmüştür (88). Yine sıçanlarda alkol ve hipokretin arasında sıkı bir ilişki bulunmuştur (89). Bu tabloda yer alan genlerin sayısı ve tipleri halen aydınlatılmayı beklemektedir.

2.3.2.2. Semptomatik Küme Başağrısı

Özellikle 50'li yaşlardan sonra başlayan, daimi ve şiddeti giderek artan, patolojik nörolojik muayene bulgularının eşlik edebildiği küme tipi başağrısı olan hastalarda altta yatan birincil patolojilerin araştırılması uygun görülmektedir. Bu tip hastalarda sıklıkla hipofiz tümörleri bildirilmiştir (90). Trigeminal sinirin vasküler kompresyonuna bağlı gelişen olgu örnekleri de bulunmaktadır (91). Ancak nadiren tipik bir küme başağrısı yaşayan kişiler de semptomatik

küme tanısı almışlardır (92). Orbita tümörleri, enfeksiyonları, sinüzit, anevrizmalar ve arteriovenöz malformasyonlar da küme tipi baş ağrısına neden olabilmektedir.

2.3.3. Küme Atağı

Ağrı tek yanlı, şiddetli, 15-180 dakika gibi kısa sürelidir. Günaşırı bir kez ya da gün içinde 1-8 kez tekrarlayıcı özellikte olabilir. Küme baş ağrısı çoğunlukla trigeminal sinirin ilk dalının duyu alanında, orbital, retroorbital veya temporal bölgelerde, nadiren de kulak bölgesi ile oksipital ve servikal bölgelerde de hissedilebilir. Hastalar kısa sürede şiddetlenerek en şiddetli halini alan saplanıcı, oyucu bir ağrıdan yakınır (93).

Bir aydan uzun süre remisyona giren ve yılın belli dönemlerinde tekrarlama eğilimi gösteren formu, epizodik küme (%80-90), 1 aydan kısa süren remisyon dönemleri olan ya da 1 yıldan uzun süre devam eden hastalık formu kronik küme baş ağrısı (%10-20) olarak tanımlanmıştır (85).

Atak sırasında parasempatik hiperaktivite sonucu ağrı, ağrı ile aynı tarafta göz yaşarması, göz kızarıklığı, burun tıkanıklığı, o yüz yarımında kızarma ve terleme, sempatik hiperaktivite ile aynı tarafta ptöz ve miyozis gelişebilmektedir. Bu otonom belirtiler hastaların çoğunda görülebilmekte olup %3 olguda eksikliği bildirilmiştir (94).

Ayrıca huzursuzluk, sürekli hareket etme dürtüsü, ellerini, başlarını bir yerlere çarpma ihtiyacı hissedilebilir. Bu huzursuzluk hali, küme baş ağrısını migrenden ayırır. Hastalar iritabl ve agresiftir (95).

Sözü edilen atakta, nitrogliserin, sert kokular (sigara dumanı vb.), alkol ve uyku, atakları tetikleyebilmektedir. Ancak bu tetikleyicilerin küme dönemleri dışında ataklara neden olmadıkları gözlenmiştir. Geçici görsel, motor ya da duysal belirtilerden oluşan auralar hastaların %14'ünde bildirilmiştir. Bulantı, kusma, fotofobi, fonofobi ise %50 hastada gözlenmiştir (93).

Küme baş ağrısı yıllık ve sirkadyen döngüsellik gösterir. Ataklar uyku siklusunun belli bir döneminde gelişebilmektedir. Ancak bu özellik tüm hastalarda görülmeyebilir.

2.3.4. Küme Baş ağrısında Tedavi

Küme baş ağrısında tedavi yaklaşımları migrende olduğu gibi, atak tedavisini ve önleyici tedaviyi içermekte, bunun yanı sıra bazı hastalar cerrahi yaklaşımlardan da fayda görmektedir.

2.3.4.1. Küme Baş ağrısında Atağın Akut Tedavisi

Ağrı hızlı bir şekilde en şiddetli halini aldığından, aynı şekilde hızlı etki gösteren ilaçlar tercih edilmesi önerilmektedir. Oral tedaviler yavaş etki ettiği için atak sırasında kullanımı sınırlı görülmektedir (96).

Bu etkili tedavilerden biri triptan grubu ilaçlardır. Subkutan ve intranasal uygulanabilen sumatriptan, intranasal uygulanabilen zolmitriptan ataklarda kullanılabilen ajanlardır (97, 98). İlginç olarak triptan kullanımı bu hasta grubunda ilaç kötüye kullanımına neden olmamaktadır

(99). 18 yaş altı ve 65 yaş üstü olmak, gebelik, emzirme döneminde olmak, koroner arter hastalıkları, iskemik inme ve periferik arter hastalıkları triptan kullanımı için mutlak; kollajen vasküler hastalıklar, Reynaud fenomeni, selektif serotoninerg reseptör antagonistleri tedavisi altında olmak rölatif kontrendikasyon oluşturmaktadır. Triptan kullanımının uygun olmadığı hastalarda 10-15 dakika süreyle %100'lük oksijen inhalasyonu tedavisinin etkili bir seçenek olduğu belirtilmektedir (100). Ergotamin ve dihidroergotamin de bu hastalarda kullanılabilirlikle birlikte, triptanlara benzer kontrendikasyonları olup, ek yararları gösterilmemiştir (101).

2.3.4.2. Küme Baş ağrısında Atak Önleyici Tedavi

Kronik veya epizodik tüm küme baş ağrılarında önleyici tedavi başta gelmektedir. Ağrısız 2-3 haftalık bir dönem sonrasında tedavinin, doz azaltımı ile sonlandırılması uygun bulunmaktadır. Bir kalsiyum kanal blokeri olan verapamilin 240-480 mg/gün dozunda, lityum karbonatın serum seviyesi izlemi yapılarak 600-1200mg/gün dozunda kullanılması yerinde seçeneklerdir. Antiepileptik ilaç grubundan sodyum valproat 500-1000mg/gün, topiramet 25-200mg/gün dozunda kısmi etkinlik göstermişlerdir. Steroid tedavi etkili olabilmekle birlikte kısa sürede kesilmesi önerilmektedir. Metiserjit ise 6-12 mg/gün dozunda kullanılabilirlikle beraber, uzun süreli kullanımı kardiyak, pulmoner, retroperitoneal fibroze neden olabildiği için kullanımı sınırlı bir ajandır (6).

2.3.4.3. Cerrahi Yaklaşımlar

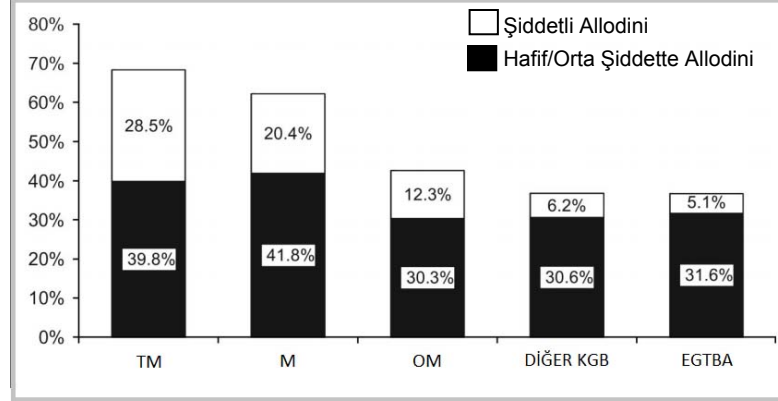
Kronik küme baş ağrısında başvuru yöntemlerinden biri de cerrahi uygulamalardır. Amaç, trigeminal sinirin özellikle oftalmik dalına ya da Gasser ganglionuna yönelik gliserol, alkol enjeksiyonları, radyocerrahi, mikrovasküler dekompresyon girişimleri yaparak atağı önlemektir (102, 103) Hipotalamik derin beyin stimülasyonu da bazı vakalarda mekanizması net anlaşılamamış olmakla birlikte fayda sağladığı ileri sürülmektedir (104). Büyük oksipital sinir stimülasyonu da yeni geliştirilmiş bir cerrahi yöntem olarak bu hastalarda uygulanabilmektedir (105).

Yukarıda verilen önerilere karşın, ciddi bir kısıtlılık nedeni olan ve tedavi ile yeterince kontrol altına alınamayan küme baş ağrısı için de patofizyolojiye yönelik çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

2.4. PRİMER BAŞAĞRISI GRUPLARINDA ALLODİNİ

Allodini en çok primer başağrılarında araştırılmıştır (Şekil 2.4), semptomatik başağrısı formlarında varlığına ilişkin veriler kısıtlıdır. Burada migren ve küme başağrısında araştırılan allodini olgusuna yer verilecektir.

Şekil 2.4: Başağrısı alt tiplerinde allodini sıklığı ve şiddetinin dağılımı (106)



TM: Transforme migren; M: Migren; OM: Olası migren; KGB: Kronik günlük başağrısı; EGTBA: Epizodik gerilim tipi başağrısı.

2.4.1. Migren Hastalarında Allodini

Epizodik migrenlilerde allodininin kadınlarda, siyah ırkta, düşük sosyoekonomik düzey ve eğitim seviyesi olan kişilerde, vücut kitle indeksi yüksek olan ve kronik migren tanılı hastalarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir (107). Bu grup hastalarda yapılan bir çalışmada hastaların %73'ünde allodini saptanmış, bunların %49'u sadece sefalik allodini, %49'u sefalik ve ekstrasefalik allodini, %2'si ise sadece ekstrasefalik allodini tarif etmiştir (50). Bir başka allodini sorgulamasında akut atak sırasında allodini, aurasız migrenlilerde %41,2, auralı migrenlilerde %65 oranında bulunurken; ataklar arasında yani interiktal dönemde allodininin aurasızlarda %15,8, auralılarda %36,5 sıklıkta görüldüğü belirlenmiştir (108).

Kronik migrenlilerde yapılan çalışmalarda allodini varlığının migren atak sıklığı ya da hastalık süresi ile değil, baş ağrısının şiddeti ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (50). Öte yandan kronik migrenlilerde epizodik migrenlilerden daha sık olarak allodini tespit etmiş olan çalışmalar da vardır (47, 108). Akut allodini kronik baş ağrısı formlarında %65,4 hastada saptanmış olup, bunların %84,6' sını kronik migren veya aşırı analjezik kullanımına bağlı başağrısı grupları oluşturmuştur (108). Basınç allodinisi ise kronik migrenlilerin %41-47' sinde bulunmuştur (48, 108).

Bunların yanısıra, epizodik migrenli hastalarda allodininin atak döneminde geliştiği (19), kronik migren hastalarında ise interiktal olarak da görülebildiği gösterilmiş, kronik migrende trigeminovasküler kompleksin kronik olarak duyarlılaştığı düşünülmüştür (109). Epizodik ve

kronik (transforme) migrenli hasta gruplarında yapılan bir çalışmada, basınç allodini ve fırça allodini araştırılmış, transforme migrenlilerde her iki allodini tipi de belirgin olarak sık saptanmıştır. Aynı çalışmada hastaların yarısından fazlasında basınç allodini saptanırken, fırça allodini % 1,8-9,1 oranında saptanmış olup, basınç allodini araştırmanın fırça allodinisine göre, santral sensitizasyon ölçümünde çok daha duyarlı bir yöntem olduğu öne sürülmüştür (47).

Öte yandan migrenle ilişkili allodininin irritabl barsak sendromu, fibromiyalji, kronik yorgunluk sendromu gibi çeşitli kronik ağrı durumları ile de birlikteliği gösterilmiştir (107).

2.4.2. Küme Başağrısı Hastalarında Allodini

Epizodik ve kronik küme hastalarında yapılan bir çalışmada fırça allodini hastaların %40'ında saptanmıştır. Bu çalışmada elde edilen bulgularla küme başağrısında allodini gelişiminin nöronal sensitizasyonun zamansal süreci ile ilişkili olduğu düşünülmüş, trigeminovasküler sistem sensitizasyonunun küme başağrısında da allodiniye neden olabileceği kabul edilmiştir (110). Küme başağrısında yapılan diğer bir çalışmada gazlı bez kullanılarak allodini varlığı araştırılmış, %49 hastada saptanmış, allodininin epizodik küme hastalarında, kronik küme hastalarına göre anlamlı fark saptanmamakla birlikte daha sık geliştiği gözlenmiştir. Burada hastalık süresi ve allodini varlığı arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (10).

2.4.3. Allodininin Migren Tedavi Stratejileri Üzerindeki Önemi

Allodini varlığında tedavi yanıtı ile ilişkili olarak, sıklıkla migren hastalarında araştırma yapılmış ve çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (111, 112). Migren seyrinde santral sensitizasyon gelişiminin triptan tedavisine daha az yanıt alınan dönem olduğu kabul edilen bir görüştür (45). Migren atakları ile yinelenen santral sensitizasyon sürecinin epizodik migrenin sık ataklarla giden migren formlarına dönüşmesinde, diğer bir deyişle kronikleşmede rol alan mekanizmalardan biri olduğu öne sürülmüştür (113).

Burstein ve ark. allodininin gelişiminden sonra yapılan migren tedavisi ile ilişkili olarak santral sensitizasyonun anatomik ve fonksiyonel olarak ayrımlanmış iki evresini tanımlamıştır. Burada gelişme-başlangıç evresinde santral sensitizasyon gelişimi meningeal nosiseptörlerden gelen primer afferent sinyallere bağımlıdır (45). Sürdürme evresinde ise santral sensitizasyonla ilişkili nöronal aktivite periferik afferentlerden gelen girdiden bağımsızlaşmıştır. Bu evrenin yaklaşık 4 saat içinde geliştiği düşünülmektedir (112). Bu görüşlerden yola çıkarak allodininin gelişmiş olduğu migren hastalarında triptan tedavisinin etkin olabilmesi için (terapötik pencere dönemi) bir zaman aralığının söz konusu olduğu, bu sürenin oral tedavide ağrının başlamasından sonraki ilk 1 saat, enjektabl tedavide ise ilk 2 saat olduğu önerilmiştir (114). Yapılan bir çalışmada allodinisiz hastaların, ağrının erken ve geç fazında allodinili hastaların ise erken evrede triptan tedavisinden fayda gördüğü saptanmıştır (45).

Ayrıca, migren gelişiminde erken dönemde triptan kullanımının terapötik olarak santral sensitizasyon gelişimini önlediği, bu durumun triptanların arka boynuzdaki presinaptik meningeal nosiseptör geçişini bloke etmesiyle geliştiği gösterilmiştir (115). Triptanlar dışında TNK'daki nöronlara etkidiği bilinen dihidroergotamin, periferik ve santral sensitizasyonu geri döndürebildiği gösterilen siklooksijenaz inhibitörleri, CGRP antagonistleri tedavide kullanılabilecek diğer ilaçlardır (9).

2.5. TRANSKRANYAL MANYETİK UYARIM (TMU)

TMU, sinir sisteminin spesifik bölgelerine doğrudan, güçlü ancak kısa süreli manyetik uyarılar gönderen bir sarmal yapı aracılığı ile ilgili nöronal dokunun noninvazif olarak uyarılabildiği ya da fonksiyonlarının baskılanabildiği bir yöntemdir. Güvenli oluşu ve kullanılan dalgaların ağrıya neden olmaması nedeniyle bazı temel nöronal mekanizmaları aydınlatmaya yönelik araştırmalarda yoğun olarak kullanılmaktadır. Benzer şekilde obsesif kompulsif bozukluk, şizofreni, Parkinson hastalığı, kronik ağrı ve epilepsi gibi hastalıkların tedavisinde de TMU'nun etkinliği araştırılmaktadır. Günümüzde TMU, SSS işleyişinin anlaşılması, fonksiyonel bazı bozuklukların düzeltilmesi ve hatta mevcut fonksiyonel kapasitenin veya beceri düzeyinin artırılması amacıyla kullanılabilecek bir yöntem olarak görülmektedir (116).

2.5.1. Temel İlkeler

TMU, 1838'de Michael Faraday tarafından keşfedilmiş olan elektromanyetik indüksiyon temeline dayanır. Günümüzdeki kullanılmakta olan şekliyle, ilk olarak 1985'te Barker, Jalinous ve Freeston tarafından ortaya konmuştur (117). Uygulama sırasında kişinin başının üstüne teğet şekilde yerleştirilmiş sarmalın içinden geçen akım, uyarım için gereken güce sahip ve yeterince kısa süre içinde değişim gösteriyorsa, oluşan manyetik akım deri ve kafatasını geçerek beyne ulaşır, beyinde ikincil bir iyonik akım meydana gelmektedir. Sinirin uyarım bölgesi, bu doku içi iyon akımının en fazla yoğunlaşarak membran depolarizasyonu yarattığı yer ya da iyon akımı içinde aksonların yön ve ortam değiştirdiği bölgelerdir. Uyarım, oluşan elektriksel alanın en fazla olduğu yerde gerçekleşmektedir (118). Manyetik alanın odaklandığı nokta, uyarım sarmalının şekli ile ilişkilidir. Sıklıkla bölgesel uyarıma olanak sağlayan 8 şekilli sarmal (119) ya da her iki hemisferi uyaraabilen geniş bir manyetik alan oluşturan halkasal sarmal (120) kullanılmaktadır. Uyarının şiddeti ve etki bölgesinin yanısıra, sıklığının artırılması ya da azaltılması da farklı sonuçlar elde edilmesine neden olabilmektedir.

Özetle TMU, motor korteks eksitabilitesi, intrakortikal nöronal yapılar arasındaki işlevsel bütünlük, kortikospinal ve kortikobulber yapılar arasındaki iletimler ile periferik motor yolların işlevi hakkında bilgi veren bir uygulama yöntemi olarak kullanılmaktadır.

2.5.2. Motor Uyarılmış Potansiyeller (MEP) ve Motor Eşik

Motor korteksin uyarılması ile karşı taraf kaslarından alınan elektromiyografik yanıtlar motor uyarılmış potansiyel olarak tanımlanmaktadır. Burada uyarılan nöron grubu kortikal internöronlardır. Eksitator nöronların uyarımı ile piramidal nöronlarda eksitasyon gelişmesi I (indirekt) dalgalarının oluşumuna; piramidal yolların akson başlangıçlarının uyarılması ise D (direkt) dalgalarının oluşumuna yol açmakta ve bu dalgaların ikisi de alınan yanıtı yansıtmaktadır. Hedef kas istemli olarak kasıldığı durumda, sözü geçen D dalgası ya da ilk I dalgaları ön boynuz hücrelerinin ateşlenmesinde tek başına yeterli olmakta, istirahat halinde ise spinal motor nöronların uyarımı için bu dalgalara artçı I dalgalarının eklenmesi gerekmektedir (121).

İstirahat halinde hedef kasta yukarıda sözü edilen MEP yanıtını, motor kortekse doğru noktadan uygulanan tek uyarı ile oluşturan en düşük TMU uyarım şiddetine, istirahat motor eşik (İME) denilmektedir (122). Bu konuda sağlıklı kişilerde yapılan çalışmalar, istirahat halinde TMU uyarıları için olan EMG eşik değerinin sinapslardaki iletimden çok membran uyarılabilirliğindeki değişiklikleri yansıttığını ortaya koymuştur (123). İstemli kası sırasında, hedef kasın uyarılması ile daha düşük eşik şiddetinde ve daha yüksek bir MEP yanıtı alınmaktadır. Dolayısıyla, aktif motor eşik (AME) olarak tanımlanan bu değer İME'den daha düşüktür. Sözü edilen istemli aktivitenin spinal ve kortikal motor nöronlar üzerindeki membran potansiyelini artırmasıyla belirtilen fasilitasyonun gerçekleştiği kabul edilmektedir (124). En yüksek uyarılabilirliğin olduğu yer ise "sıcak nokta" olarak isimlendirilmektedir (125).

2.5.3. Sessiz Süre

Hedef kasa istemli kasılma yaptırılırken karşı tarafındaki motor kortekse uygulanan tek eşik üstü TMU uyarısının oluşturduğu MEP yanıtının ardından birkaç yüz milisaniye devam eden, istemli kas aktivitesinin durduğu dönem sessiz süre olarak tanımlanmaktadır. Bu dönem MEP yanıtının bitiminden istemli elektromiyografik aktivitenin yeniden oluşmasına dek geçen süredir. Ancak bazı olgularda, disfonksiyon durumlarında MEP'in bitişinin tanımlanmasının zor olması nedeniyle uyarının verilışinden istemli aktivitenin geri dönüşüne kadar olan süre olarak kabul edilmektedir (126). Adı geçen sürenin ilk bölümünün spinal mekanizmalardan, ikinci bölümünün ise GABAB ile ilişkili kortikal inhibisyon sonucu geliştiği; bu sürenin uzunluğunun özellikle kortikal inhibitör mekanizmalarla ilintili olduğu düşünülmektedir (127, 128).

2.5.4. Çift Uyarı

Kortikal eksitabiliteyi araştırmak için pek çok yöntem geliştirilmiştir; sessiz süreden başka en sık kullanılanlardan biri çift uyarı testleridir. Burada, kortekste inhibitor ve kolaylaştırıcı (fasilitator) etkileşimler; aynı sarmaldan çıkan eşikaltı şartlayıcı uyarı ile eşiküstü test uyarının kısa aralıklarla (1-20ms) verilmesi yolu ile incelenilmektedir. Bu yöntem ilk olarak motor korteksin incelenmesi amacıyla kullanılmış (129) olmakla birlikte, motor bölgeler

dışında da uygulanmıştır (130). En yüksek inhibitör etki 1-4 ms'lik kısa interstimulus intervallerde (ISI) ve istirahat motor eşiğın %60-80'ine karşılık gelen şartlayıcı uyaranda gözlenmiştir. Öte yandan, şartlayıcı TMU'nun kolaylaştırıcı etkisi 7-20 ms'lik görece uzun aralıklarda ortaya çıkmıştır (131). Bu şekilde oluşan intrakortikal inhibisyon (İKİ) GABAerjik-inhibitör internöronların aktivasyonu ile ilişkilendirilmiş olup, gelişen intrakortikal fasilitasyonun (İKF) ise glutamaterjik-eksitator nöronlarla ilişkili olduğu kabul edilmektedir (129).

Çift uyarılı TMU çeşitli nörolojik ve psikiyatrik hastalıkların patofizyolojisinin aydınlatılması amacıyla kullanılmıştır. Distoni, Parkinson hastalığı gibi ekstrapiramidal sistem hastalıklarında çift uyarı eğrisinde anormallikler saptandığı gibi, şizofreni, depresyon ya da obsesif kompulsif bozukluk gibi motor korteks ile ilişkisi bilinmeyen hastalıklarda da TMU eğrilerinde değişiklikler saptanmıştır (132-134).

2.5.5. Tekrarlayıcı Transkranyal Manyetik Uyarım (tTMU) ve Tedavide Kullanımı

Tekrarlayıcı transkranyal manyetik uyarım (tTMU) belirli bir beyin bölgesine değişken sıklıklarla, aynı şiddetteki TMU uyarı dizilerinin verilmesidir. Uyarımın frekansına göre, ≤ 1 Hz uyarımlarla inhibitör, özellikle ≥ 5 Hz uyarım ile fasilitator etki gözlenmektedir (135, 136). Örneğın 1 Hz gibi düşük frekanslı tekrarlayıcı TMU motor korteksin eksitabilitesini baskımlarken (137) 20 Hz gibi bir uyarım dizisi kortikal eksitabilitede geçici bir artışa neden olabilmektedir (138). Bu etkiler kişiden kişiye değişkenlik göstermekle birlikte düşük frekanslı tTMU'nun daha uzun ve kalıcı bir etkisi olduğu belirtilmektedir (137, 138). Düşük veya yüksek frekanslı tTMU'nun etkileri, kortikal sinapsların ya da ilişkili nöronal yapıların uzun vadeli olarak güçlendiriliyor ya da baskılanıyor olması ile açıklanmıştır (139).

Sözü konusu tTMU yöntemi ile, kortikal eksitabilitede gelişen değişikliklerin mekanizması halen net olarak anlaşılamamış olsa da bu değişimlerin kortikal seviyede gerçekleştiğine ilişkin kanıtlar vardır. Bu uygulamanın kortikal motor ve motor dışı bölgelerde patolojik olarak artmış veya azalmış kortikal aktiviteyi normale döndürme olasılığından yola çıkılarak tedavi edici uygulamalarda kullanımı önerilmektedir. Örneğın dorsolateral prefrontal kortekse yönelik yüksek frekanslı tTMU ile sağ beyin yarısına yönelik düşük frekanslı tTMU'nun depresyonu iyileştirici etkisi gösterilmiştir (140). Bir diğer çalışmada motor kortekse 5 Hz frekansta tTMU uygulaması ile Parkinson hastalığında karşı taraftaki elin işlevinde iyileşme izlenmiştir (141). Benzer şekilde, tik bozukluğında motor kortekse uygulanan 1 Hz tTMU sonrası tik sıklığında azalma bildirilmiştir (142). Diğer yandan az sayıda hastada gösterilmekle birlikte düşük frekanslı tTMU ile nöbet ve kortikal miyoklonus hastalarında nöbet sıklığı ve hareket bozukluğında azalma olmuştur (143). Ayrıca, iskemik inme hastalarında da tTMU uygulanmış, nörorehabilitasyon sürecinde kortikal aktivitenin iyileşmesinin yanısıra fonksiyonel iyileşme görülmüştür (144). Belirtilen tTMU protokollerinden başka, değişken ritimli uygulamalar da kullanılmaktadır. Bunlardan en sık kullanılanlardan biri "teta burst uyarım (TBS)" olup, uzun bir nörofizyolojik ve klinik etki elde edildiği bildirilmiştir (145).

2.5.6. TMU'nun Başağrısı Hastalarında Kullanımı

Migren hastalarında TMU, kortikal eksitabilitenin değerlendirilmesinde önemli bir noninvazif yöntem olarak kabul edilmektedir (146). Bu hasta grubunda TMU kullanılarak motor korteks eksitabilitesinin araştırıldığı çalışmaların bazılarında kortikal hipereksitabilite (147), bazılarında ise hipoeksitabilite (148-149) saptanmış; bazılarında ise sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında farklılık görülmemiştir (150). Pek çok araştırmacı auralı ve aurasız migren hastalarında MEP aktivasyonu için istirahat eşiğinde değişiklikler bildirmiştir (148-149, 151). Bundan başka, görsel sistemle ilişkili çalışmalarda ataklar arası dönemde kortikal hipereksitabilite olabileceği gösterilmiştir. Ancak görsel kortekse yönelik TMU çalışmalarında da çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bunlardan bazılarında auralı ve aurasız migrenlilerde fosfen eşikleri düşük (yani uyarılma kolaylaşmış) bulunurken (152, 153), diğerlerinde ise görsel kortikal eksitabilitenin tersine azalmış olduğu (yani uyarılma zorlaşmış) gösterilmiştir (146, 154). Bu çelişkili sonuçlar teknik farklılıklara, overyan siklus sürecinde kortikal eksitabilitenin değişebilmesi gibi nedenlere bağlanmıştır (155, 156). Bunun yanı sıra, migren hastalarında görülen bu kortikal elektrofizyolojik paternlerin serotonin geçişindeki değişimlere bağlı olduğu da öne sürmüştür (157). Bu konudaki bir diğer yaklaşım, migren hastalarında saptanan hipereksitabilite durumunun olası GABAerjik nöron hasarı ile ilişkili olduğu yönündedir (158).

2.5.7. tTMU'nun Başağrısı Hastalarında Kullanımı

Sağlıklı kişilerde görsel (159) ve motor korteks bölgesine uygulanan (137, 160) 1 Hz tTMU ile elde edilen MEP amplitüdlerinde düşme ve fosfen eşiğinde yükselme izlenmiş; böylelikle intrakortikal fasilitasyonda azalma ile giden hipoeksitabilite hali gösterilmiştir. Ancak, auralı migren hastalarında primer oksipital kortekse yönelik yapılan düşük frekanslı (1Hz) tTMU çalışmalarında fosfen eşiğinde düşme ile görsel korteks eksitabilitesinde anlamlı artış saptanmıştır (161). Benzer şekilde, auralı migrenlilerde motor korteks üzerine yapılan 1 Hz tTMU sonrasında, sağlıklı kontrol grubuyla alınan sonuçlara ters olarak intrakortikal fasilitasyon artışı saptanmıştır (160, 162). Sözü geçen düşük frekanslı manyetik uyarımın sağlıklı kişilerde, intrakortikal fasilitasyonla ilişkili olan glutamaterjik mekanizmaları etkilediği, intrakortikal inhibisyon düzeyinde anlamlı değişikliğe yol açmadığı belirtilmektedir (163, 164). Bunun yanı sıra auralı migrenlilerde yapılan bir çalışmada bazal intrakortikal inhibisyon düzeylerinin, sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında daha düşük olduğu görülmüştür (14, 160).

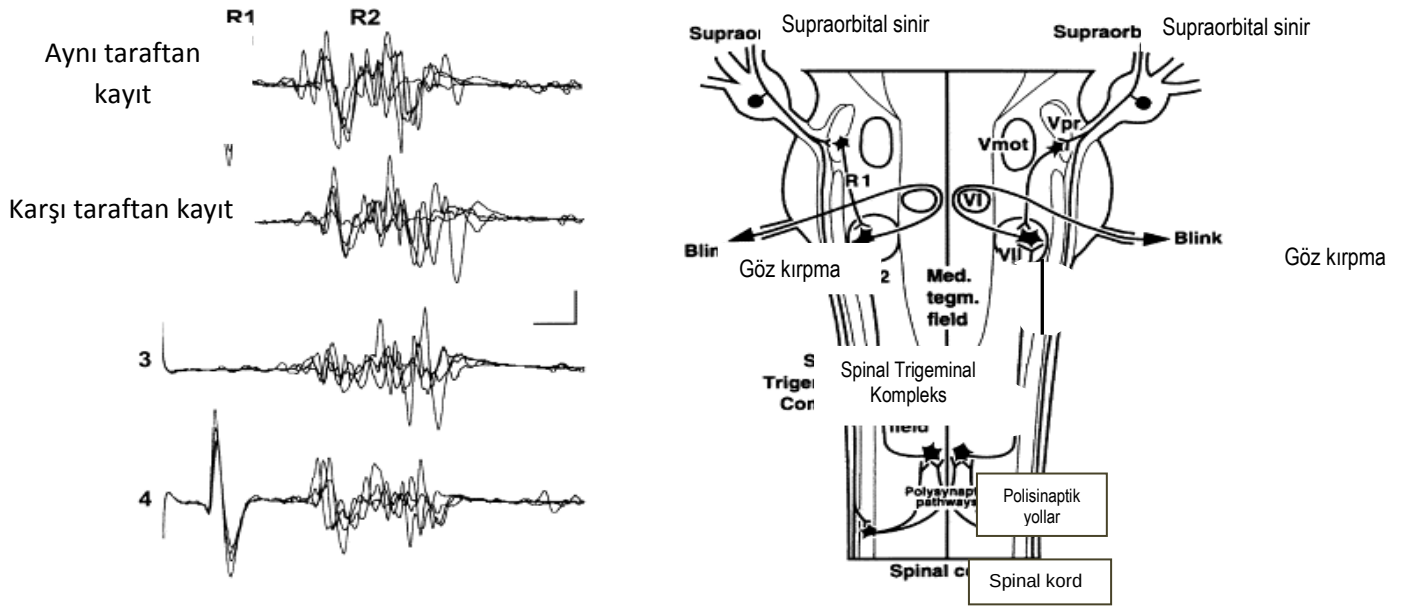
Öte yandan, 10 Hz yüksek frekanslı tTMU uygulanan auralı migrenlilerde ise motor korteks eksitabilitesinde azalma ve buna bağlı olarak eksitabilite düzeyinde normalleşme, intrakortikal inhibisyonunda artış ile 1 Hz tTMU sonrası oluşturulan eksitator etkinin tersine çevrildiği gösterilmiştir (14).

Sonuç olarak TMU ile migren hastalarında hem motor hem duysal kortekste anormal bir kortikal eksitabilitede halinin var olduğu ortaya konmuştur.

2.6. GÖZ KIRPMA REFLEKSİ ve BAŞAĞRISI HASTALARINDA YAPILAN ÇALIŞMALAR

Göz kırpma refleksi, supraorbital sinirin elektriksel uyarımı sonucu orbikularis okuli kasından kaydedilen, uyarım ile aynı taraftan alınan erken oligosinaptik R1 yanıtı ile iki yanlı alınan multisinaptik geç R2 yanıtından oluşur (Şekil 2.5) (16). R1 yanıtı ponsta trigeminal sinirin ana duysal nükleusu, R2 ise medulla oblongatadaki trigeminal sinir traktusu ve spinal nükleusu ile ilintilidir. Göz kırpma refleksi trigeminal yapılardaki düzensizlikleri duyarlı bir biçimde göstermektedir (15).

Şekil 2.5: Göz kırpma refleksi incelemesi ile alınan yanıtlar (165)



R1: Aynı taraftan uyarım ile alınan erken oligosinaptik R1 yanıtı, R2: iki yanlı alınan multisinaptik geç R2 yanıtları, Vmot ve Vpr: 5. kranyal sinirin nükleusları, VI: 6. kranyal sinir nükleusu, VII: 7. kranyal sinir nükleusu.

Bu refleksin uyarılabilirliğinin modülasyonu ikili uyarı (paired stimuli) verilerek incelenebilmektedir. Aynı özellikte ve şiddette verilen iki uyarıdan ilki şartlayıcı (conditioning), ikincisi ise test uyarı olarak tanımlanır (16). İkisi arasındaki süre -interstimulus interval (ISI)- 100ms düzeylerinde ise test uyarıya olan R2 yanıtının baskılandığı, bu süre arttırıldıkça 1sn ISI düzeylerinde şartlayıcı uyarıya yanıtın büyüklüğünün %70'i ve üstüne çıkabilen R2 toparlanmasının gerçekleştiği görülmüştür (166).

Göz kırpma refleksinin, bazal eksitabilitesi ve modülasyon yanıtını pek çok suprasegmental yapının etkilediği (166), anatomik, fizyolojik ve klinik çalışmalarda serebral korteksin göz kırpma refleksi ile ilişkili beyinsapı yapılarında çapraz kolaylaştırıcı etkisi olduğu öne sürülmüştür (16). Bu nedenle düşük frekanslı tTMU sonrası kortikal eksitabilitenin baskılanmasıyla refleksin eksitabilitesinde azalma olabileceği üzerinde durulmuştur. Sağlıklı

kişilerde motor korteks üzerine 1 Hz tTMU uygulaması sonrası göz kırpma refleksinin R2 geç yanıtında anlamlı değişiklik olmazken, ikili uyarımda tTMU'ten 15 sn ve 30 dk sonra R2 toparlanmasının anlamlı olarak baskılandığı görülmüştür (16).

Migren ve küme baş ağrısında beyinsapında yer alan bağlantıların ağrının oluşumunda rolü olduğu kabul edilmektedir (7, 15). Bu nedenle, göz kırpma refleksi baş ağrısı hastalarında da patofizyolojiyi açıklamaya yönelik olarak kullanılmıştır. Migren hastalarında göz kırpma refleksinin değerlendirildiği bir çalışmada, interiktal dönemde aurasız migrenlilerde ve sağlıklı kontrol grubunda ikili uyarı verilerek R2 yanıtının toparlanması karşılaştırılmış, anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bu sonuçlardan yola çıkılarak migrende beyinsapında kalıcı interiktal duyarılılaşma olmadığı öne sürülmüştür (167). Öte yandan başka bir çalışmada, migren hastalarında hipereksitabiliteyi destekler şekilde, R2 toparlanmasında anlamlı artış saptanmıştır (168).

Bundan başka, epizodik ve kronik migren hastalarında ataklar arası dönemde göz kırpma refleksi habituasyonunda azalma saptanmış, bu bulguların beyinsapında hipereksitabilitenin varlığını desteklediği öne sürülmüştür (44, 169). Familial hemiplejik migren hastalarında yapılan bir çalışmada ise, göz kırpma refleksi habituasyonunun sağlıklı kontrollere göre artmış olduğu görülmüştür (170).

Allodini varlığında göz kırpma refleksinin değerlendirildiği araştırmalar da yapılmıştır. Allodinik migrenlilerde yapılan ikili uyarı çalışmalarında, allodinisi olmayan hastalar ve sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında 150 ve 300 ms ISI'da R2 yanıtının daha az baskılandığı saptanmış, allodinik hastalarda trigeminal nöronlarda santral sensitizasyon geliştiği sonucuna varılmıştır (171).

Bu çalışmalardan başka, küme baş ağrısı hastalarında atak döneminde göz kırpma refleksinde habituasyon kusuru gösterilmiş, trigeminal seviyede duysal uyarıların işlenmesinde merkezi kaynaklı disinhibisyon ve trigeminal yolların duyarılılaşması ile ilişkilendirilmiştir (15). Benzer şekilde, göz kırpma refleksi toparlanmasının incelendiği bir çalışmada atak dönemindeki küme hastalarında semptomatik tarafta tek yanlı gözlemlenen inhibisyon azalması, spinal trigeminal nukleusun duyarılılaşmasına bağlanmıştır (172).

Yukarıda belirtilen araştırmalarda görüldüğü üzere, baş ağrısı hastalarında göz kırpma refleksi çalışmaları beyinsapı yapılarındaki değişimleri araştırmaya olanak vermektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. DENEKLERİN SEÇİMİ ve GRUPLAMA

Olgular, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Başağrısı polikliniğinden izlenmekte olan veya çalışma süresince yeni başvuran migren ve küme başağrısı tanılı hastalar arasından seçilmiştir (Tablo 3.1). Olguların tanıları Uluslararası Başağrısı Derneğinin 2004 yılında yayınladığı sınıflamaya uygun şekilde konmuştur (2).

Bu hastalar için başağrısı öyküsü ve özelliklerini içeren ayrıntılı bir sorgu formu oluşturulmuştur (Ek 1). Sözü edilen form, çalışmaya alınan tüm hastalar için doldurularak hastalık süresi, son 6 aya ait başağrısı sıklığı, ortalama atak süresi gibi bilgiler kaydedilmiştir.

Hastalar aurasız, auralı migren ve küme başağrısı grubu olmak üzere üç olgu grubuna ayrılarak incelenmiştir. Kontrol grubunu ise cinsiyet ve yaş olarak benzer, başağrısı yakınması olmayan sağlıklı denekler oluşturmuş, gönüllü grup için çalışmaya alınma ve dışlanma kriterleri Tablo 3.2'de özetlenmiştir.

Çalışma öncesi tüm hastalara, TMU uygulamasının emniyet koşulları gereği dışlanmaya neden olacak bir epileptojenik aktivitenin varlığını araştırmak için EEG incelemesi yapılmıştır.

Çalışmaya İstanbul 2 No'lu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 11.01.2010 tarihinde onay alınarak başlanmıştır (Ek 2). Olgular sözlü ve yazılı bilgilendirilerek, onayları alınarak, bilgilendirilmiş gönüllü olur formu (Ek 3) imzalatıldıktan sonra çalışmaya alınmışlardır.

Tablo 3.1: Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

- IHS 2004 kriterlerine göre tanı almış, tek taraflı atak geçiren aurasız/auralı migren veya küme başağrısı hastası olma -Hastanın araştırmaya katılmayı kabul ettiğine dair yazılı olur vermesi -Hastanın 18 yaşından büyük, 65 yaşından küçük olması -Hastanın atak dışındaki dönemde olması (auralı migren hastalarının ataktan 3 gün önce ve sonrasındaki dönemde olması, küme başağrılı hastaların atağının sonlanmasından 45 gün sonraki dönemde olması) -Doğurganlık çağındaki kadın hastaların midsiklusta olması (menstrual siklusun 12-16.günleri) -Hastanın çalışmadan önceki iki ay içinde antikonvülsan veya kalsiyum kanal blokeri tipi başağrısı profilaksisi kullanmamış ve halen bu tip ilaçları kullanmıyor olması
--

Tablo 3.2: Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

-KİBAS ya da yapısal bir beyin lezyonunun varlığını gösteren belirti ve bulgular
-Kalp ve solunum yetersizliği, ciddi kalp ritmi bozukluğu bulunması
-Hastanın aydınlatılmış onam vermesini engelleyecek ciddi kognitif bozukluğu veya afazisi olması
-Öyküde ciddi kafa travması, epileptik nöbet, majör psikiyatrik hastalık ya da nöroşirurjikal girişim tanımlanması veya hastanın ailesinde epilepsi öyküsü bulunması
-Olguların baş ve çevresinde metal protez, anevrizma klipi, koklea implantı, kalp pili taşıyor olması
-Elektrofizyolojik incelemenin yapılacağı ekstremitelerde daha önce meydana gelmiş ciddi hareket kısıtlılıklarının bulunması
-Hastanın trankilizan, nöroleptik ya da antikonvülsif ilaç kullanıyor olması
-Kas ve periferik sinir sistemi hastalıklarının bulunması
-TMU yapılacak günlerde bir infüzyon pompasına gereksinimi olması ya da intrakardiyak kateter taşıması
-Çocuk doğurma çağında bir kadın hasta ise gebeliğin dışlanamamış olması
-Ailesinde veya kendisinde ağır işitme kaybı ve/veya albinizm öyküsü olması
-Çalışmaya başlamadan önce yapılacak rutin uyanıklık EEG'sinde "epileptojenik bir aktivite" gözlenmesi.

3.2. ALLODİNİ SORGULAMA YÖNTEMLERİ

Tüm hastalar, allodini semptomlarını ve derecesini değerlendirmeye yönelik olarak 2008 yılında "American Migraine Prevalence Prevention Advisory Group" tarafından valide edilen (8) 12 soruluk Allodini Soru Listesini (ASL) yanıtlamış, allodini varlığına göre, allodinik ve allodini olmayan şeklinde alt gruplar oluşturulmuştur. Bu test tarafımızdan Türkçe'ye çevrilmiş ve geçerlilik çalışması (çeviri- ters çeviri yöntemi ile) yapılmıştır (Tablo 3.3).

Tablo 3.3: Allodini Soru Listesi

En şiddetli baş ağrınız sırasında aşağıdakilerden her birini yaparken deriniz üzerinde ne sıklıkla artmış ağrı veya nahoş bir his oluşuyor?	BUNU YAPMADIM-0	HİÇ BİR ZAMAN-0	NADİREN-0	YARISINDAN AZINDA-1	YARISINDAN ÇOĞUNDA-2
1. Saçınızı tarama					
2. Saçınızı toplama (at kuyruğu)					
3. Traş olma					
4. Gözlük takma					
5. Kontakt lens takma					
6. Küpe takma					
7. Kolye takma					
8. Dar giysiler giyme					
9. Duş alma (su yüzünüze çarptığı sırada)					
10. Dinlenirken başınızı ya da yüzünüzü yastığa değdirmeye					
11. Sıcığa maruziyet (yemek yaparken, sıcak suyla yüz yıkama)					
12. Soğuğa maruziyet (soğuk suyla yüz yıkama, buz torbası kullanma gibi)					
TOPLAM					

Burada soruların yanıtları “hiçbir zaman”, “nadiren”, “ağrılı dönemlerin yarısından azında” ve “ağrılı dönemlerin yarısından çoğunda” olarak yapılandırılmıştır. Söz konusu eylemi yerine getiremeyecek kişiler için “bunu yapmadım” seçeneği mevcuttur. Soruların her birinin yanıtı 0 (“hiçbir zaman, nadiren, bunu yapmadım” yanıtlarının karşılığı olarak), 1 (“yarısından azında” yanıtının karşılığı olarak) ya da 2 (“yarısından çoğunda” yanıtının karşılığı olarak) puan almakta olup toplam 0-24 arasında bir sonuç elde edilmiştir. ASL’nin değerlendirilmesi ile allodinisiz (0-2), hafif (3-5), orta (6-8) veya ciddi (≥ 9) allodinik olmak üzere allodini varlığı ve şiddeti belirlenmiştir. Hastalar, allodini olanlar ve olmayanlar şeklinde iki gruba ayrılmıştır.

3.3. DİNAMİK ve STATİK ALLODİNİNİN ARAŞTIRMASI

Hastaların iki yanlı trigeminal ve servikal dermatomları enstrümantasyonla interiktal dönemde mekanik allodini açısından değerlendirilmiştir. Fırça allodini kaydında 10x10cm boyutlarında gazlı bez ve 3cm çapında yumuşak tüylü bir fırça (Ek 4) kullanılmıştır. Bahsedilen gazlı bez ve fırça 50mm’lik bir cilt bölgesine 2/sn frekansla 10 kez uygulanmıştır. Basınç allodini ise 3 farklı ağırlıktaki (0,32g, 8,30g, 24g) von Frey filamanları cilt yüzeyine 1sn bastırılıp çekilerek incelenmiştir. Bu enstrümanlar kullanılarak yapılan allodini araştırmasında hastalardan, uyarım sırasında oluşan ağrı ya da nahoş duyum düzeyini belirlemeye yönelik olarak, allodinik olmayan (normal olarak algıladıkları) cilt bölgelerinin duyu düzeyini 10 değeri kabul ederek, 10 ile 20 arasından bir değer vermeleri istenmiştir.

3.4. ELEKTROFİZYOLOJİK ÇALIŞMALAR

Tüm elektrofizyolojik çalışmalar, Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı elektromiyografi laboratuvarında Nicolet Viking Select EMG cihazı kullanılarak yapılmıştır.

3.4.1. Göz Kırpma Refleksi ve Toparlanması

Olgular yarı yatar pozisyonda, sakin ve sessiz bir odada gözleri açık karşıya bakar şekilde konumlandırılarak inceleme yapılmıştır.

Bu çalışmada, iki yanlı orbikularis okuli kası alt parçasının orta noktasına aktif kayıt elektrodları, orbita laterale referans elektrodlar, supraorbital çentiğe stimülator katodu, superolateral pozisyona ise anodu yerleştirilerek çift kanallı kayıt alınmıştır. Filtre ayarları 10-150kHz arasında, duyarlılık 50µV olacak şekilde ayarlanmıştır. 50µV değerinde sabit bir R2 yanıtı oluşturan en düşük elektriksel uyarı şiddeti R2 eşik değeri olarak kabul edilmiştir. Uyarın şiddeti her defasında 0,4 mA şiddetinde artırılmıştır. R2 eşik değerinin 3 katı şiddetinde 0,1ms süreli 4 çift uyarın 200, 300, 500, 800ms ISI ile verilmiştir. 0,5-1sn süre ve 50µV duyarlılıkta dörder trase kaydedilmiştir. Birinci yanıtın çıkmadığı traseler kayıt dışı bırakılmıştır. Refleksin habituasyonunu önlemek için her uyarı arasında en az 30 sn dinlenme süresi bırakılmıştır.

Baş ağrısının sıklıkla lokalize olduğu taraf semptomatik (S), diğer taraf ise asemptomatik (AS) kabul edilmiştir. Her iki taraftan alınan R2 yanıtlarının eşik değerleri kaydedilmiştir. Aynı ISI ile alınan 4 kayıt rektifiye edilerek averajlanmıştır. Elde edilen her trase çifti için ilk ve ikinci uyarı sonrası oluşan R2 yanıtlarının (1R2 ve 2R2) alanları ölçülmüştür. Göz kırpma refleksi

toparlanma hesapları için esas şartlayıcı uyarı ardından daha çok baskılanan R2 yanıtları kullanılmış, $2R2/1R2$ oranı hesaplanmıştır. Bu oran semptomatik taraftan uyarı verilerek semptomatik taraftan alınan yanıtlarda SS; semptomatik taraftan uyarı verilerek asemptomatik taraftan alınan yanıtlarda SAS; asemptomatik taraftan uyarı verilerek semptomatik taraftan alınan yanıtlarda ASS; asemptomatik taraftan uyarı verilerek asemptomatik taraftan alınan yanıtlarda ASAS olarak tanımlanmıştır. Elde edilen değerler, başağrısı grupları ve sağlıklı kontrol grubu ile allodinisi olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

3.4.2. TMU Çalışması

Tüm olgular olabildiğince gevşemiş olmaları istenerek rahat bir koltuğa oturtulmuş, başlarına uyarım bölgesini ve sarmalın yerleştiği bölgeyi kalemle işaretlemeye olanak veren yüzücü başlığı takılmıştır. Başağrısının sıklıkla lokalize olduğu taraf semptomatik, diğer taraf ise asemptomatik kabul edilmiştir. Kayıtlar 10ms süpürme hızı ve 50-500µV duyarlılıkta yapılmıştır.

3.4.2.1 TMU ile Uyarılacak Anatomik Yapıların Saptanması

Primer motor korteks (M1) uyarımı için her iki hedef kasın korteks üzerindeki sıcak noktaları Magstim 200 tekli manyetik uyarıcıya bağlı sekiz şekilli manyetik uyarım sarmalı (coil 9 cm dış çaplı) sapı arka-aşağı bakacak şekilde baş üzerine yerleştirilerek belirlenmiştir. Sıcak noktada İME ve AME belirlenmiştir. Manyetik uyarımla motor eşik, her iki tarafta istirahat ve orta şiddette istemli kası sırasında İME ve AME 10 uyarının 5'inde İME için en az 50µV, AME için en az 100µV amplitüdü motor yanıtı oluşturan uyarım şiddeti olarak belirlenmiştir.

3.4.2.2. Kortikal Eksitabilite Çalışmaları

Manyetik uyarım sarmalı sıcak nokta pozisyonunda mekanik bir kol ile sabitleyerek iki yanlı dorsal interosseöz kaslardan motor kayıtlamalar yapılmıştır.

Çift TMU ile yapılan kortikal eksitabilite çalışmalarında birbirlerine Bistim modülü ile bağlı iki Magstim 200 manyetik uyarıcı kullanılmış, hedef kas istirahat halindeyken 2, 3, 10, 12 ms ISI'larla intrakortikal inhibisyon (İKİ) ve fasilitasyon (İKF) araştırılmıştır. Bu amaçla eşikaltı şartlayıcı uyarı olarak %70 İME, eşiküstü test uyarısı olarak ise %140 İME şiddetinde tek TMU uygulanmıştır. Her bir ISI değeri için 8 çift uyarımdan oluşan 64 TMU ve sadece test uyarımı yapılan 8 TMU, ISI dağılımı rasgele olacak şekilde her iki hemisfer üzerinde (100ms kayıt süresi ve 500µV duyarlılıkta) yapılmıştır. Bu motor yanıtların her bir ISI için pik-pik amplitüd ve alan değerlerinin ortalamasının, sadece test uyarısı ile elde edilen 8 motor yanıtın aynı parametrelere ait ortalamalarına bölünmesi ile elde edilen oranlar karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırmalar, semptomatik ve asemptomatik taraflar ile semptomatik taraf dikkate alınmadan sağ ve sol M1 üzerine yapılan tüm uyarım bulguları bir araya getirilerek, başağrısı grupları ve sağlıklı kontrol grubu ile allodinisi olan ve olmayan hastalar arasında yapılmıştır.

3.4.2.3. tTMU Çalışması

Enstrümantasyonla allodini tespit edilen hastalarda, allodini gelişen tarafın karşı hemiferinin motor korteksi üzerine rastgele dağılımla tTMU veya sahte uyarım yapılmış olup, Magstim rapid 2 tekrarlayıcı manyetik stimulatöre bağlı sekiz şekilli soğutmalı manyetik uyarım sarmalı kullanılmıştır. Bu uygulama süresince, 10 saniye süreyle 10Hz frekansında İME'nin %90'ı şiddetinde uyarı verilmiş olup, 50 saniye bekleme süresinin ardından bu uyarı dizisi tekrarlanarak toplam 20 dakika süren 2000 ardışık uyarım yapılmıştır. Sahte uyarım, sarmal tek kanadı üzerinde başa dik tutularak aynı frekans ve sürede yapılmıştır. Uygulanacak TMU frekans ve şiddetleri için kabul görmüş TMU emniyet çizelgeleri kullanılmıştır (Ek 6).

Bu şekilde uygulanan sahte uyarım veya tTMU'dan önce, 10 dk ve 1 saat sonra, dinamik ve statik mekanik allodini araştırması tekrarlanarak, hastaların allodini algılarında gelişen sayısal (10-20 arasında değer verilerek elde edilmiş) değişimler karşılaştırılmıştır.

Uygulama öncesinde yapılan göz kırpmı refleksi çalışmaları, 1 saat içinde tekrarlanmış, yukarıda tanımlanan şekilde elde edilen veriler beyinsapında gelişecek olası elektrofizyolojik değişimleri saptamak üzere istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

3.5. ALLODİNİ ALGISINDA tTMU SONRASI DEĞİŞİMLERİN GÖSTERİLMESİ

Enstrümantasyonla interiktal allodini saptanan hastaların sahte uyarım veya tTMU öncesinde ve sonrasında allodini algılarında belirttikleri sayısal değişimler, görsel ifade kolaylığı sağlaması açısından renk skalası üzerinde gösterilmiştir.

Bu amaçla, sağ ve sol taraf birlikte ele alınarak, her bir dermatoma verilmiş olan 10 ile 20 arasındaki değerlerin ortalaması alınmış, bu değerler ortalamadaki her 0,5 birim değişiklik, farklı bir renk değerine karşılık gelecek şekilde renk skalasına yansıtılmıştır (Ek 7). Uygulama öncesi, uygulamadan 10 dakika ve 1 saat sonra elde edilen ortalama değerlerin skalada karşılık geldikleri renk, dermatomal ayırımın basitleştirilerek ifade edildiği şekil (Ek 8) üzerine aktarılmıştır.

3.6. İSTATİSTİK YÖNTEMLER

Verilerin istatistiksel değerlendirmesi SPSS v15.0 ve grafik çizimlerinden yararlanmak amacıyla StataMP.12 programları ile yapılmıştır.

İstatistik yöntem olarak, TMU ve göz kırpmı refleksi ile elde edilen verilerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanılmış, anlamlı bulunan sonuçların ikili gruplar arasında karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi uygulanmıştır. Bunun yanı sıra, klinik özelliklerin, allodini olan ve olmayan hasta gruplarının verilerinin karşılaştırılmasında ki-kare veya t-testi kullanılmıştır. Ayrıca, hasta gruplarının her birinin semptomatik ve asemptomatik taraflarına ait verileri ile tTMU öncesi ve sonrasında elde edilen klinik ve elektrofizyolojik verilerin karşılaştırılması ise Wilcoxon testi ile yapılmıştır. Bütün testlerde istatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1.HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ ve SAĞLAM DENEK GRUBU

Çalışmaya katılan 39 hastanın yaş ortalaması $34 \pm 8,7$ (aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma) yıldır. Tablo 4.1'de üç ayrı primer baş ağrısı alt grubuna ayrılan hastaların bazı demografik ile klinik özellikleri verilmiştir. Hastalarla yaş açısından uyumlu 16 sağlıklı gönüllü denek de çalışmaya katılmıştır.

Tablo 4.1: Çalışmaya Katılan Grupların Klinik Özellikleri

	Aurasız migren n=15*	Auralı migren n=11	Küme baş ağrısı n=14*	Sağlıklı denekler n=16
Yaş ortalaması (yıl) (aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma)	33,43 $\pm$ 10,32	35,64 $\pm$ 9,86	33,79 $\pm$ 6,09	32,13 $\pm$ 9,8
Kadın/erkek	12/3	11/0**	3/11	7/9
Hastalık süresi (yıl)	13,36 $\pm$ 12,13	8,09 $\pm$ 4,50	8,38 $\pm$ 5,7	-
Ailede baş ağrılı olgu	11 (%73,33)	6 (%54,54)	6 (%42,86)	
Baş ağrısının yeri Sağ Sol İki yanlı ya da taraf belirtilemeyen	8 5 2	6 2 3	6 8 -	-
Baş ağrısı şiddeti Orta şiddette Şiddetli ya da çok şiddetli	4 11	3 8	0 14	-
İlaç alınmadığında baş ağrısı süresi (saat)	39,2 $\pm$ 20,7	42,3 $\pm$ 28,4	2,7 $\pm$ 1,6	-
İlaç alındığında b.a. süresi saat (s) dakika (dk)	5s 21,5dk $\pm$ 6s 5,8dk	6s 58,5dk $\pm$ 17s 47,16dk	23dk $\pm$ 22,8dk	-
Otonom bulgular	6 (%42,9)	4 (%36,4)	14 (%100)	-

*Bir hasta hem aurasız migren, hem küme baş ağrısı tanısı almıştır.

**Auralı migren grubunun cinsiyet özelliklerinin, sağlam denek grubundan anlamlı olarak farklı olması nedeniyle, elektrofizyolojik bulguların istatistiksel kıyaslamalarında sağlıklı denek grubundaki erkek deneklerin sayısı azaltılmıştır.

4.2. EKSİTABİLİTE ÇALIŞMALARI

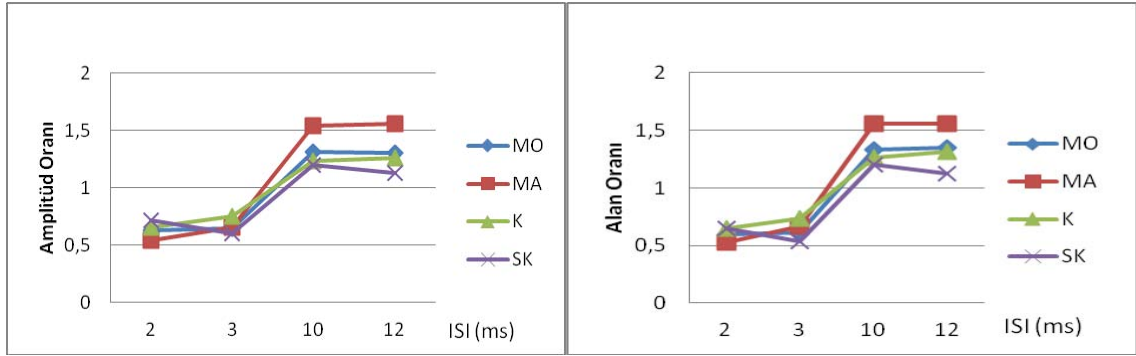
Bu çalışmalar; transkranyal manyetik uyarım testleri, göz kırpma refleksi ve toparlanması, eksitabilite sonuçlarının semptomatik ve asemptomatik taraflar arasında karşılaştırılması ile allodini varlığı ve eksitabilite çalışmaları alt başlıkları şeklinde ele alınacaktır.

4.2.1. TMU Testleri

Baş ağrısı tanı alt grupları ve sağlıklı deneklerde gerek semptomatik ve gerekse asemptomatik tarafların primer motor korteksinin İME ve AME değerleri arasında ortak Tablo 4.2'de (s:38) görüldüğü gibi anlamlı fark bulunmamıştır.

Her üç başağrısı grubunda ve sağlıklı deneklerde 2, 3, 10 ve 12 ms ISI ile yapılan çift uyarım testlerinde kaydedilen yanıtların, test uyarımı şiddetindeki tekli uyarım ile alınan yanıtlara oranları karşılaştırıldığında; semptomatik tarafın M1'inden 10 ve 12 ms ISI ile alınan kayıtlarda auralı migren hastalarında amplitüd ve alan değerleri sağlıklı deneklerden yüksek olmakla birlikte, anlamlı fark saptanmamıştır (Şekil 4.1). Semptomatik taraftan 2 ve 3 ms ISI ile elde edilen yanıtlar İKİ, 10 ve 12 ms ISI ile kaydedilen değerler İKF dönemi olarak bir araya getirildiğinde auralı migren hastalarında sadece İKF döneminde amplitüd ve alan değerlerinde anlamlı düzeyde artış izlenmiştir (Şekil 4.2). Asemptomatik taraftan uyarımla kaydedilen yanıtlar arasında ise aynı şekilde İKİ ve İKF dönemleri olarak birlikte ele alınma ile de anlamlı fark saptanmamıştır (Şekil 4.3; 4.4).

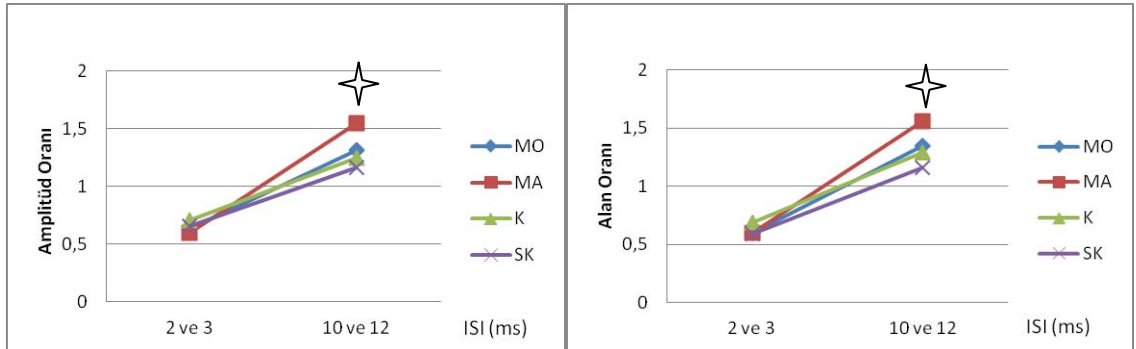
Şekil 4.1: Olgu gruplarında çift transkranyal manyetik uyarım: Semptomatik taraf



MO: Aurasız migren, MA: Auralı migren, K: Küme başağrısı, SK: Sağlıklı Kontrol grubu, ISI: interstimulus interval.

*Y ekseninde verilen oranlar her bir ISI için elde edilen değerlerin aynı tarafta şartlayıcı uyarın olmaksızın verilen test uyarımla kaydedilen değere bölünmesiyle elde edilmiştir. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Şekil 4.2: Olgu gruplarında çift transkranyal magnetik uyarım: Semptomatik tarafta intrakortikal inhibisyon ve fasilitasyon için birleştirilmiş veriler

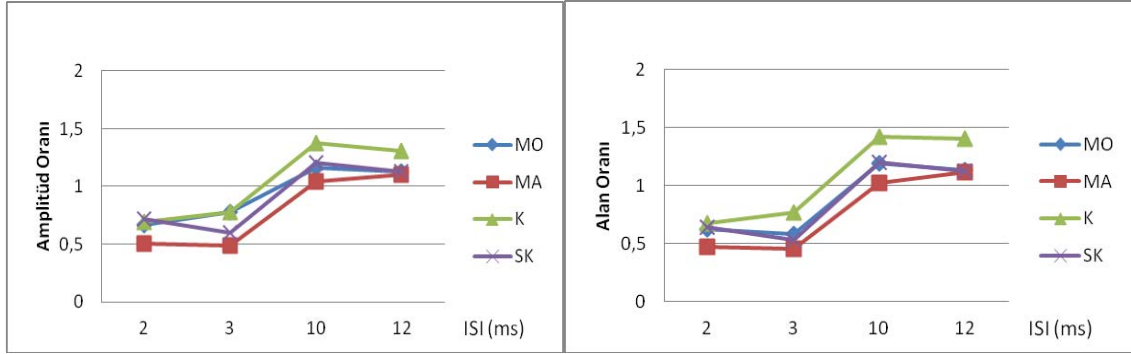


2 ve 3 ms ISI verileri İKİ (intrakortikal inhibisyon) dönemi; 10 ve 12 ms ISI verileri İKF (intrakortikal fasilitasyon) dönemi olarak biraraya getirilmiştir.

☆ işareti MA grubu SK grubu ile karşılaştırıldığında amplitüd için anlamlı $p=0,001$, alan için de anlamlı $p=0,001$ 'ye işaret etmektedir.

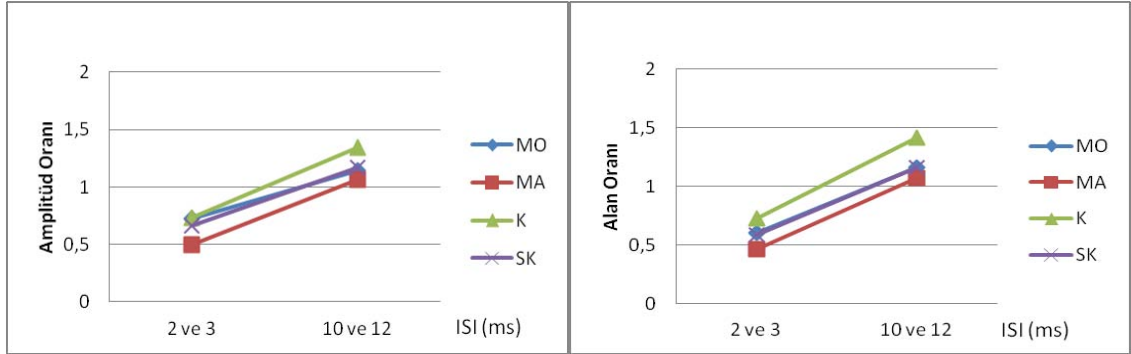
Kısaltma ve açıklamalar Şekil 4.1'deki gibidir.

Şekil 4.3: Olgu gruplarında çift transkranyal manyetik uyarım: Asemptomatik taraf



Gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Kısaltma ve açıklamalar Şekil 4.1'deki gibidir.

Şekil 4.4: Olgu gruplarında çift transkranyal magnetik uyarım: Asemptomatik tarafta intrakortikal inhibisyon ve fasilitasyon için birleştirilmiş veriler

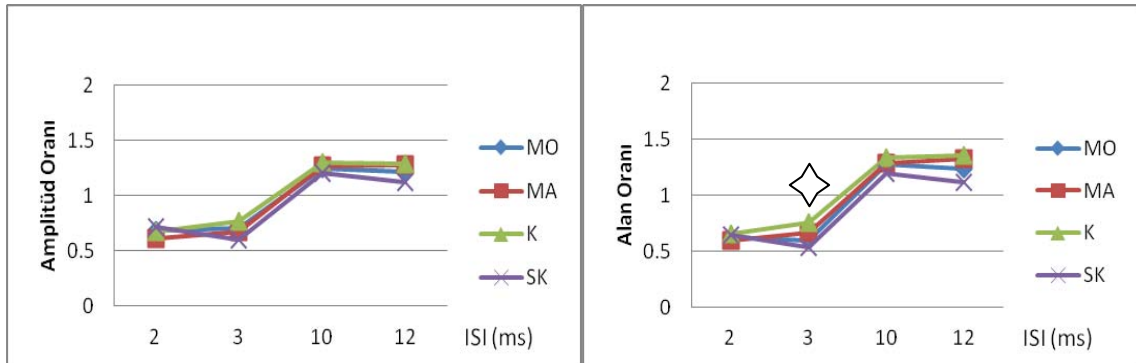


2 ve 3 ms ISI verileri İKİ (intrakortikal inhibisyon) dönemi; 10 ve 12 ms ISI verileri İKF (intrakortikal fasilitasyon) dönemi olarak biraraya getirilmiştir.

Gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Kısaltma ve açıklamalar Şekil 4.1'deki gibidir.

Her üç başağrısı grubunda ve sağlıklı deneklerde semptomatik taraf dikkate alınmadan sağ ve sol M1 üzerine 2, 3, 10 ve 12 ms ISI'larda yapılan tüm çift uyarım bulguları bir araya getirilerek değerlendirildiğinde ise, gruplar arasında amplitüd değerleri açısından anlamlı fark saptanmazken, küme başağrısı hastalarında 3ms ISI ile alınan yanıtların alan değerlerinin kontrol grubuna oranla anlamlı bir yükseklik gösterdiği dikkati çekmiştir ($p=0,002$) (Şekil 4.5).

Şekil 4.5: Olgu gruplarında çift transkranyal manyetik uyarım: Sağ/sol taraf birleştirilmiş



◆ işareti K grubu SK grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı $p=0,002$ 'yi göstermektedir. Kısaltma ve açıklamalar Şekil 4.1'deki gibidir.

4.2.2. Göz Kırpma Refleksi ve Toparlanması

Baş ağrısı grupları ve sağlıklı deneklerde semptomatik (S) ve asemptomatik (AS) tarafların göz kırpmaya refleksinin R2 yanıtlarının eşik değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (ortak Tablo 4.2).

Her üç baş ağrısı grubunda ve sağlıklı deneklerde, semptomatik ve asemptomatik tarafa 200, 300, 500 ve 800ms ISI ile yapılan ikili uyarımlar sonucu alınan yanıtlarda 2. R2 dalgasının 1. R2 dalgasına oranları karşılaştırıldığında, 500ms ISI ile semptomatik taraf uyarılıp semptomatik taraftan alınan yanıtlarda (SS yanıtları), aurasız migren ve küme hastalarında sağlıklı deneklerle karşılaştırıldığında alan değerlerinin oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Şekil 4.6). Öte yandan baş ağrısı grupları birbirleri ile karşılaştırıldığında anlamlı fark izlenmemiştir.

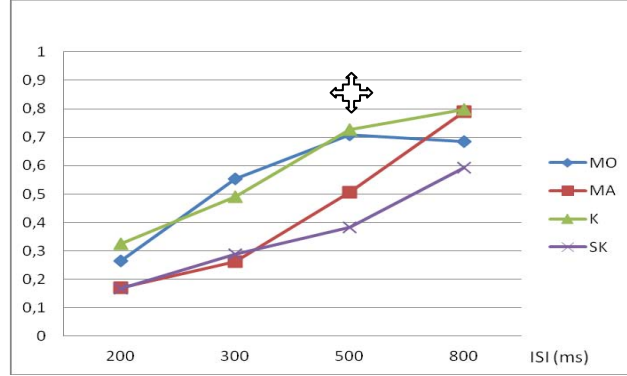
Ayrıca, erken dönemde toparlanmaya işaret eden 200 ve 300ms ISI değerleri ile daha geç dönemde toparlanmayı gösteren 500 ve 800ms ISI değerleri bir araya getirildiğinde, küme baş ağrısı grubunda kontrollere oranla anlamlı derecede erken toparlanma bulgusu izlenmiştir. Sözü edilen geç dönemde, aurasız migren grubunda da toparlanma kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu geç dönemde auralı migren grubuna ait değerler de kontrol grubundan yüksek görünmekle birlikte farklılık anlamlı değere ulaşmamıştır (Şekil 4.7).

Öte yandan, asemptomatik taraftan uyarılıp asemptomatik taraftan alınan yanıtlarda (ASAS yanıtları), sağlıklı deneklere oranla 300 ve 500 ms ISI'larda aurasız ve auralı migren hastalarında, 800ms ISI'da ise sadece aurasız migren hastalarında daha yüksek toparlanma oranları izlenmiştir (Şekil 4.8). Bununla birlikte Şekil 4.8'de görüldüğü üzere küme grubunun ortalama değerleri de kontrol grubuna göre daha yüksek seyretmektedir, ancak dikkati çeken bu farklılık anlamlı düzeye ulaşmamıştır.

Ayrıca, baş ağrısı grupları birbirleri ile karşılaştırıldığında ASAS yanıtlarında 500 ms ISI'da auralı migren olgularının toparlanma oranı küme grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p=0,025$), auralı ve aurasız migren grupları arasında ise anlamlı fark izlenmemiştir.

Söz konusu ASAS yanıtlarının erken ve geç dönem toparlanma bulguları (300 ve 500 ms ile 500 ve 800 ms ISI) bir araya getirilerek karşılaştırma yapıldığında ise her üç baş ağrısı grubunun toparlanma değerleri hem erken hem geç dönem için kontrol grubuna göre anlamlı derece yüksek bulunmuştur (Şekil 4.9).

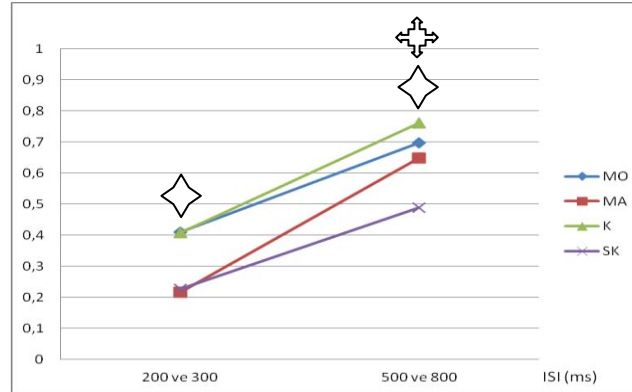
Şekil 4.6: Olgu gruplarında göz kırpmaya refleksi toparlanması: Uyarım ve kayıt semptomatik taraftan (SS)



✚ işareti MO ve K grupları SK grubu ile karşılaştırıldığında sırasıyla anlamlı $p=0,025$ ve $p=0,012$ 'i göstermektedir.

MO: Aurasız migren, MA: Auralı migren, K: Küme baş ağrısı, SK: Kontrol grubu, ISI:interstimulus interval
Y ekseninde verilen oranlar her bir ISI'da ikinci uyarımla elde edilen R2 (2.R2) alan değerinin birinci R2 değerine (1.R2) bölünmesiyle elde edilmiştir

Şekil 4.7: Olgu gruplarında göz kırpmaya refleksi toparlanması: Uyarım ve kayıt semptomatik taraftan (SS): Erken ve geç toparlanma dönemi bulguları birleştirilmiş olarak

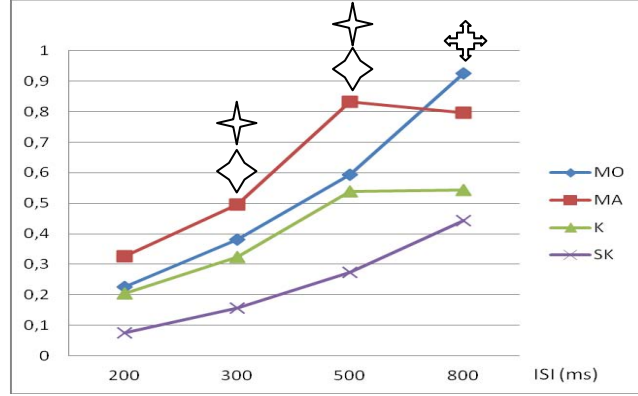


✚ işareti K grubu, SK grubu ile karşılaştırıldığında erken dönemde anlamlı ($p=0,006$) ve yine geç dönemde anlamlı artışı ($p=0,008$) göstermektedir.

✚ işareti MO grubu, SK grubu ile karşılaştırıldığında geç dönemde anlamlı ($p=0,022$) farklılığı göstermektedir.

Kısaltma ve açıklamalar Şekil 4.6'daki gibidir.

Şekil 4.8: Olgu gruplarında göz kırpma refleksi toparlanması: Uyarım ve kayıt asemptomatik taraftan (ASAS)

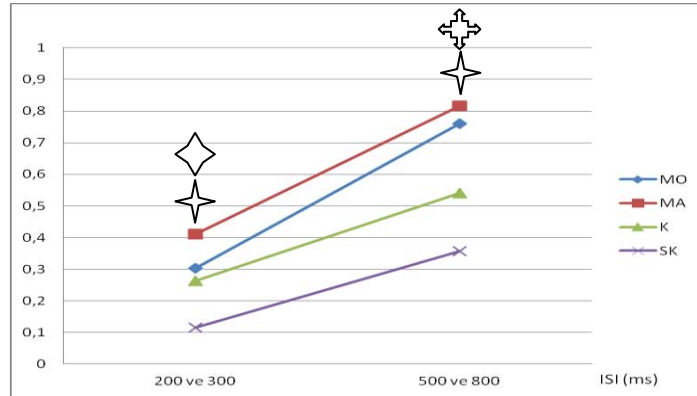


✧ işareti 300 ve 500ms ISI'da MO grubu SK grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı artışı (sırasıyla $p=0,006$ ve $p=0,004$) göstermektedir.

✧ işareti 300 ve 500 ms ISI'da MA grubu SK grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı artışı (sırasıyla $p=0,001$ ve $p<0,001$) göstermektedir.

✧ işareti 800ms ISI'da MO grubu SK grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı artışı gösterir ($p=0,011$)
Kısaltma ve açıklamalar Şekil 4.6'daki gibidir.

Şekil 4.9: Olgu gruplarında göz kırpma refleksi toparlanması: Uyarım ve kayıt asemptomatik taraftan (ASAS): Erken ve geç toparlanma dönemi bulguları birleştirilmiş olarak



✧ işareti MO ve MA grupları SK grubu ile karşılaştırıldığında erken ve geç dönemlerde anlamlı artışı (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$) göstermektedir.

K grubu SK ile karşılaştırıldığında, ✧ işareti anlamlı $p= 0,009$, ✧ işareti anlamlı $p=0,05$ 'i göstermektedir.
Kısaltma ve açıklamalar Şekil 4.6'daki gibidir.

Tablo 4.2: Çalışma Gruplarında Ölçülen Bazı Eşik Değerlerinin Tarafllara Göre Karşılaştırılması

	AURASIZ MİGREN	AURALI MİGREN	KÜME	KONTROL GRUBU	P*
S-İME % (ort±SD) (min-maks)	45,38±8,02 30-54	48,13±7,1 38-58	45,71±7,18 36-58	47,96±7,4 38-76	0,867
AS-İME % (ort±SD) (min-maks)	47,54±7,75 34-60	51,75±15,91 38-88	48±7,69 36-64	47,96±7,4 38-76	0,937
S-AME % (ort±SD) (min-maks)	36,77±6,3 26-48	38,25±5,7 30-48	36,86±5,3 30-48	37,5±4,31 32-52	0,918
AS-AME % (ort±SD) (min-maks)	39,46±4,21 30-46	40,25±10,61 30-64	37,86±6,15 30-48	37,5±4,31 32-52	0,397
S-GK mA (ort±SD) (min-maks)	4,69±1,71 2,3-8,6	5,19±2,26 2,7-9	4,86±2,11 1,9-9,6	3,61±1,84 1,5-9,4	0,126
AS-GK mA (ort±SD) (min-maks)	4,05±1,96 1,9-9	5,15±2,43 1,9-9	4,54±1,96 1,5-7,8	3,61±1,84 1,5-9,4	0,360

S: Semptomatik taraftan kayıt, AS:Asemptomatik taraftan kayıt, İME: İstirahat motor eşiğı, AME: Aktif motor eşik, GK: Göz kırpmma refleksi R2 eşiğı, ort: aritmetik ortalama, SD: standart sapma, min: en düşük değeri, maks: en yüksek değeri.

*Karşılaştırmalar Kruskal Wallis testi ile yapılmıştır.

4.2.3. Eksitabilite Sonuçlarının Semptomatik ve Asemptomatik Taraflar Açısından Karşılaştırılması

Baş ağrısı gruplarının her birinde, çift TMU ve göz kırpmma refleksi toparlanması kaydı ile semptomatik ve asemptomatik taraflardan elde edilen değeri karşılaştırılmıştır.

Bu hastalardan aurasız migrenlilerde semptomatik tarafta AME, asemptomatik tarafta oranla anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p=0,049) (Tablo 4.3). Ayrıca çift TMU testlerinde auralı migren hastalarının semptomatik taraflarından kaydedilen ortalama amplitüd ve alan değeri semptomatik tarafta karşılaştırıldığında yükselme dikkati çekmiş, bu yükseklik 10 ve 12 ms ISI'da anlamlılık kazanmıştır. Diğer baş ağrısı grupları ve allodinisi olan hastalarda iki taraf arasında farklılık görülmemiştir (Tablo 4.3) (Şekil 4.10).

Bunun yanı sıra, göz kırpmma refleksinin toparlanmasına yönelik ölçümlerde auralı migren hastalarında 500ms ISI'da SS yanıtları ASAS yanıtlarıyla karşılaştırıldığında, asemptomatik tarafta toparlanmanın anlamlı olarak arttığı saptanmıştır. Ancak bu hasta grubunda diğer ISI'larda toparlanmada artış eğilimi izlenmemiştir. Öte yandan aurasız migren hastalarında da auralı migren hastalarına benzer bulgular saptanmakla birlikte, anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.3) (Şekil 4.11).

Tablo 4.3: Başağrısı Gruplarında Semptomatik ve Asemptomatik Tarafın Çift Transkranyal Manyetik Uyarım ve Göz Kırpma Refleksi Toparlanması Verilerinin Karşılaştırılması

	ISI (ms)	AURASIZ MİGREN (p*)	AURALI MİGREN (p*)	KÜME (p*)
Çift TMU-Amplitüd	2	0,701	0,575	0,683
	3	0,552	0,123	0,730
	10	0,507	0,017*	0,300
	12	0,345	0,036*	0,975
Çift TMU-Alan	2	0,701	0,674	0,975
	3	0,753	0,123	0,778
	10	0,382	0,017*	0,470
	12	0,152	0,025*	0,730
Göz Kırpma Refleksi-Alan (SS ve ASAS yanıtları)	200	0,463	0,237	0,161
	300	0,657	0,123	0,158
	500	0,239	0,050*	0,136
	800	0,382	0,889	0,382
İME		0,181	0,596	0,120
AME		0,049*	0,546	0,857
GK		0,066	0,893	0,402

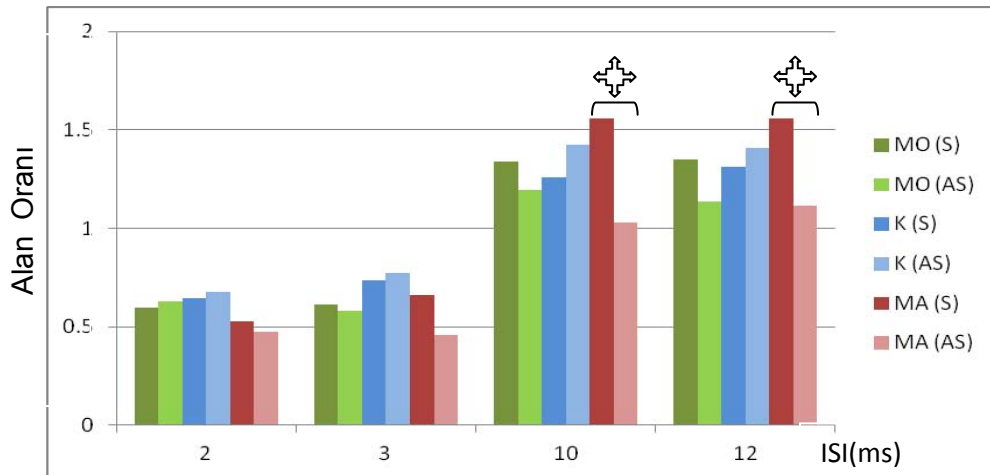
TMU: Transkranyal manyetik uyarım, İME: İstirahat motor eşiği; AME: Aktif motor eşiği; GK: Göz kırpma refleksi R2 eşiği, ISI: interstimulus interval, SS: Uyarım ve kayıt semptomatik taraftan, ASAS: Uyarım ve kayıt asemptomatik taraftan.

Basağrısının sıklıkla olduğu tarafı belirtemeyen hastalar hariç tutulmuştur.

Karşılaştırmalar Wilcoxon testi (*) ile yapılmıştır.

TMU ve göz kırpma refleksi ile elde edilen amplitüd ve alan oranlarını gösteren değerler için bakınız Tablo 4.16 (s:61-62), eşik değerleri için bakınız Tablo 4.2.

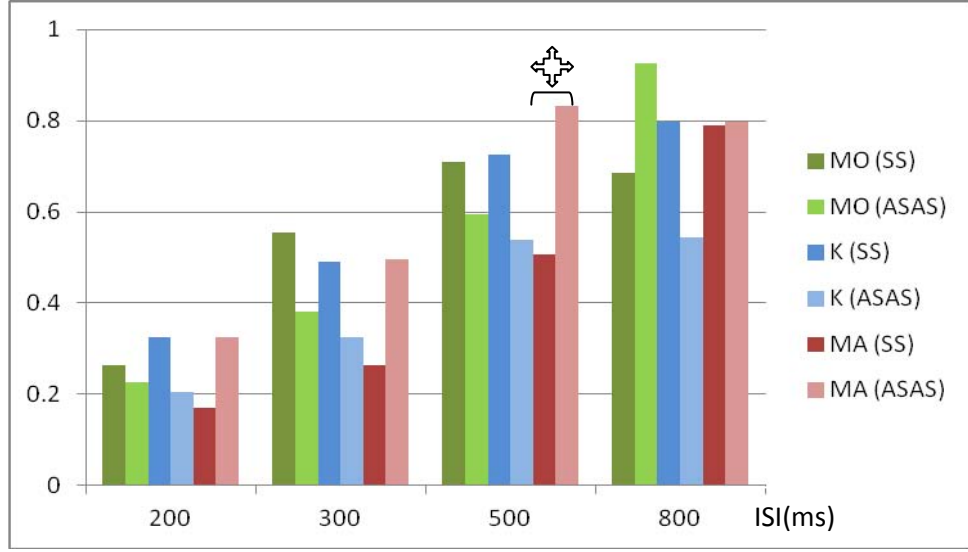
Şekil 4.10: Başağrısı gruplarında çift transkranyal manyetik uyarım: Semptomatik ve asemptomatik taraflar arasında alan oranlarının karşılaştırılması



İşareti altındaki eliptik uçlu çizgi ile gösterilen verilerin karşılaştırılmasında (auralı migren hastalarında 10 ve 12 ms ISI) semptomatik tarafta anlamlı (sırasıyla p=0,017, p=0,025) farklılıkları göstermektedir.

MO: Aurasız migren, MA: Auralı migren, K: Küme başağrısı, SK: Sağlıklı Kontrol grubu, S: Semptomatik taraftan kayıt, AS: Asemptomatik taraftan kayıt, ISI: interstimulus interval.

Şekil 4.11: Başağrısı gruplarında göz kırpmaya refleksi toparlanması. Semptomatik taraftan uyarım ve kayıt; asemptomatik taraftan uyarım ve kayıt değerleri



İşareti altındaki eliptik uçlu çizgi ile gösterilen verilerin karşılaştırılmasında (auralı migren hastalarında 500 ms ISI) asemptomatik tarafta anlamlı ($p=0,050$) farklılığı göstermektedir.

MO: Aurasız migren, MA: Auralı migren, K: Küme başağrısı, SK: Sağlıklı Kontrol grubu, SS: Uyarım ve kayıt semptomatik taraftan, ASAS: Uyarım ve kayıt asemptomatik taraftan, ISI: interstimulus interval.

4.2.4. Allodini Varlığı ve Eksitabilite Çalışmaları

Bu çalışmalarda saptanan bulgular; allodinik hastaların klinik özellikleri, allodini olan ve olmayan tüm hasta grubu ile migrenli olgularda kortikal eksitabilite ve göz kırpmaya refleksi eksitabilitesi çalışmaları, interiktal allodini varlığı enstrümantasyonla saptanan hastalarda klinik bulgular ve tTMU ile elde edilen sonuçlar şeklinde alt gruplara ayrılarak aşağıda sunulmuştur.

4.2.4.1. Allodinik Hastaların Klinik Özellikleri

Allodini soru listesine verilen yanıtlardan, 39 hastanın 19'unda, baş ağrısı ile aynı tarafta allodini olduğu belirlenmiştir. Bu olguların yaş ortalaması 33,48±10,55 yıldır. Sekiz hasta aurasız migren, 6'sı auralı migren ve 5'i küme baş ağrısı tanısı ile izlenmektedir. Bir hastanın hem aurasız migren, hem küme baş ağrısı bulunmaktadır, ancak aurasız migren atakları döneminde allodini tarif etmemiştir. Tablo 4.4'te allodini olan ve olmayan hastaların demografik özellikleri ile çeşitli klinik özellikler verilmiştir. İki grup arasında, bu özellikler açısından yapılan karşılaştırmalarda allodinik hastalarda, sadece ailede baş ağrısı öyküsü anlamlı olarak sık bildirilmiştir (p=0,049).

Tablo 4.4: Allodini Olan ve Olmayan Hasta Gruplarının Klinik Özellikleri

	Allodinik N=19	Allodini Olan N=20	P
Yaş ortalaması (yıl) (aritmetik ortalama±standart sapma)	33,48±10,55	35±6,05	0,592*
Kadın/erkek	14/5	11/9	0,224**
Ailede baş ağrısı olan olgu	14 (%73,7)	9 (%45)	0,049**
Hastalık süresi (yıl) (aritmetik ortalama±standart sapma)	10,94±6,11	9,40±10,19	0,515*
Tanı			0,604**
Aurasız migren	8	6	
Auralı migren	6	5	
Küme baş ağrısı	5	9	
Baş ağrısı şiddeti			0,821**
Orta şiddette	3	3	
Şiddetli	8	10	
Çok şiddetli	8	7	
Baş ağrısının yeri			0,513**
Sağ	6	7	
Sol	5	5	
İki yanlı	1	3	
Genelde sağ	3	3	
Genelde sol	3	2	
Tek yanlı, sağ ya da sol	1	0	
İlaç alınmadığında baş ağrısı süresi (saat)	36,29±28,1	19,64±23,26	0,104*
İlaç alındığında baş ağrısı süresi saat (s) dakika (dk)	7s 53,9dk±15s 57,5dk	5s 14,67dk±6s 29,94dk	0,303*
Atak Önleyici Tedavi Kullanımı	4	5	0,77**
Otonom bulgular	13 (%68,5)	11 (%55)	0,389**

Karşılaştırmalar t-testi (*) veya Pearson ki-kare testleri (**) ile yapılmıştır.

4.2.4.2. Allodini Olan ve Olmayan Hastalarda Kortikal Eksitabilite ve Göz Kırpma Refleksi Eksitabilitesi Çalışmaları

Allodini soru formuna verilen yanıtlarla allodini saptanan ve saptanmayan hastalardan başağrısının sıklıkla lokalize olduğu tarafı belirtebilen hastaların, çift TMU ve göz kırpma refleksi kaydı ile elde edilen değerleri karşılaştırılmıştır. Her grupta 17 hasta bulunmaktadır. Geri kalan 5 hasta, başağrısı iki yanlı olduğu ya da hangi tarafın sıklıkla ağrıdığını belirtmediği için bu gruplamaya dahil edilememiştir.

Kortikal eksitabilite ölçümüne yönelik çift TMU testlerinde, semptomatik ve asemptomatik taraftan 10 ve 12ms ISI ile alınan kayıtlarda, allodinik hastaların ortalama amplitüd ve alan değerlerinin allodini olmayan hastalardan daha yüksek olduğu görülmüştür. Bunlardan semptomatik taraf kayıtlarında 10ms ISI'da (Şekil 4.12; 4.13), asemptomatik taraf kayıtlarında ise 10 ve 12ms ISI'da (Şekil 4.14; 4.15) amplitüd ve alan değerlerinde anlamlı artış bulunmuştur (Tablo 4.5). Allodinik hastalarda İKF'de anlamlı düzeyde artışı gösteren bu parametrelere yönelik lojistik regresyon analizleri yapılmış; istatistiksel açıdan değerlendirmenin uygun olduğu ($\text{prob} > \chi^2 < 0,05$) analizler arasında, yalnız semptomatik tarafın 10ms ISI'da kaydedilen alan değerlerindeki artış anlamlı görülmüştür (Tablo 4.6).

Bundan başka, trigeminal yapıların eksitabilitesine yönelik göz kırpma refleksinin toparlanması çalışmalarında, allodinik hastalarda 300ms ISI'dan itibaren, toparlanmanın daha yüksek olduğu izlenmiştir. Ancak semptomatik taraftan uyarımla asemptomatik taraftan kaydedilen yanıtlarda (SAS) bu yükseklik belirgin bulunmamıştır. Bahsedilen toparlanma artışının allodinik grupta, 800ms ISI ile semptomatik ve asemptomatik taraf uyarılıp semptomatik taraftan kaydedilen yanıtlarda (SS ve ASS), anlamlılık kazandığı görülmüştür (Tablo 4.5) (Şekil 4.16; 4.17; 4.18; 4.19). Öte yandan lojistik regresyon analizlerinde anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4.7).

Tablo 4.5: Allodinisi Olan ve Olmayan Gruplarda Çift Transkranyal Manyetik Uyarım ve Göz Kırpma Refleksi Toparlanması

	Uyarım ve kayıt tarafı	ISI (ms)	Allodinik N=17	Allodinik Olmayan N=17	P*
Çift TMU					
Amplitüd Oranı (ortalama ±standart sapma)	S	2	0,61±0,21	0,63±0,29	0,859
	S	3	0,77±0,28	0,61±0,28	0,109
	S	10	1,5±0,49	1,18±0,38	0,040*
	S	12	1,53±0,64	1,18±0,41	0,063
Alan Oranı (ortalama ±standart sapma)	S	2	0,6±0,23	0,6±0,27	0,987
	S	3	0,75±0,29	0,6±0,25	0,171
	S	10	1,54±0,47	1,18±0,33	0,039*
	S	12	1,56±0,61	1,21±0,42	0,058
Amplitüd Oranı (ortalama ±standart sapma)	AS	2	0,72±0,34	0,56±0,24	0,195
	AS	3	0,81±0,56	0,62±0,27	0,483
	AS	10	1,35±0,36	1,09±0,5	0,027*
	AS	12	1,35±0,4	1,05±0,39	0,003*
Alan Oranı (ortalama ±standart sapma)	AS	2	0,71±0,41	0,52±0,23	0,219
	AS	3	0,65±0,33	0,61±0,28	0,987
	AS	10	1,39±0,38	1,11±0,5	0,017*
	AS	12	1,39±0,49	1,1±0,41	0,006*
Göz Kırpma Refleksi Toparlanmasının Alan Oranları (ortalama ±standart sapma)	SS	200	0,33±0,4	0,2±0,29	0,501
	SS	300	0,57±0,51	0,35±0,33	0,146
	SS	500	0,75±0,43	0,59±0,36	0,185
	SS	800	0,88±0,47	0,62±0,36	0,042*
	SAS	200	0,15±0,26	0,15±0,28	0,983
	SAS	300	0,30±0,41	0,24±0,49	0,463
	SAS	500	0,48±0,64	0,34±0,34	0,833
	SAS	800	0,52±0,38	0,49±0,34	0,523
	ASS	200	0,16±0,33	0,07±0,21	0,337
	ASS	300	0,40 0,43	0,29 0,34	0,445
	ASS	500	0,43 0,36	0,45 0,36	0,899
	ASS	800	0,68 0,42	0,41 0,33	0,047*
	ASAS	200	0,28 0,41	0,20 0,48	0,585
	ASAS	300	0,43 0,35	0,34 0,44	0,506
	ASAS	500	0,63 0,36	0,63 0,52	0,979
	ASAS	800	0,83 0,57	0,67 0,47	0,370

S: Semptomatik taraftan kayıt, AS:Asemptomatik taraftan kayıt, SS: Uyarım ve kayıt semptomatik taraftan, SAS: Uyarım semptomatik, kayıt asemptomatik taraftan, ASS: Uyarım asemptomatik, kayıt semptomatik taraftan, ASAS: Uyarım ve kayıt asemptomatik taraftan, ISI:interstimulus interval.
Baş ağrısının sıklıkla olduğu tarafı belirtemeyen hastalar hariç tutulmuştur.
Karşılaştırmalar t-testi (*) ile yapılmıştır.

Tablo 4.6: Allodinisi Olan Hastalarda, Olmayanlarla Karşılaştırıldığında Anlamlı Artış Saptanan İntrakortikal Fasilitasyon Göstergesi Parametrelerin Lojistik Regresyon Analizi

Çift TMU	Uyarım ve Kayıt	ISI (ms)	Odds Oranı	Standart Hata	%95 Güvenlik Aralığı	P değeri (Ki-kare)
Amplitüd Oranı	S	10	0,0824122	0,2395923	0,0002763-24,58341	0,391
Alan Oranı	S	10	117,3421	376,2204	0,21895-0,6577485	0,137

Çift TMU	Uyarım ve Kayıt	ISI (ms)	Odds Oranı	Standart Hata	%95 Güvenlik Aralığı	P değeri (Ki-kare)
Amplitüd Oranı	S	10	5,942752	5,45024	0,9847596-35,86286	0,052

Çift TMU	Uyarım ve Kayıt	ISI (ms)	Odds Oranı	Standart Hata	%95 Güvenlik Aralığı	P değeri (Ki-kare)
Alan Oranı	S	10	9,147989	9,084341	1,306311-64,06265	0,026

Çift TMU	Uyarım ve Kayıt	ISI (ms)	Odds Oranı	Standart Hata	%95 Güvenlik Aralığı	P değeri (Ki-kare)
Amplitüd Oranı	AS	12	8,066598	8,813217	0,9477729-68,65569	0,056

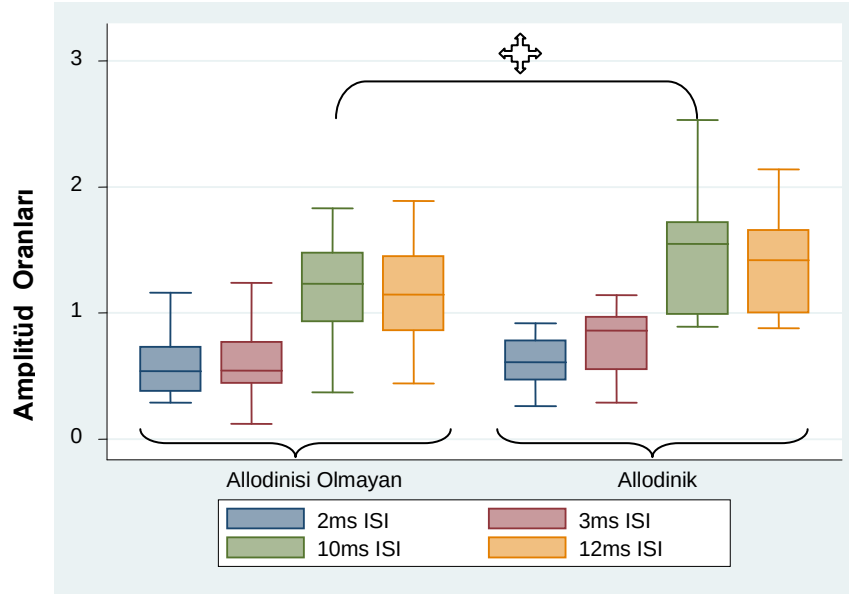
TMU: Transkranyal manyetik uyarım, S: Semptomatik taraftan kayıt, AS:Asemptomatik taraftan kayıt, ISI:interstimulus interval.

Tablo 4.7: Allodinisi Olan Hastalarda, Olmayanlarla Karşılaştırıldığında Anlamlı Artış Saptanan Göz Kırpma Refleksi Parametrelerin Lojistik Regresyon Analizi

Göz kırpma refleksi toparlanması alan oranı	Uyarım ve Kayıt	Odds Oranı	Standart Hata	%95 Güvenlik Aralığı	P değeri (Ki-kare)
800 ms ISI	SS	3,85027	3,590745	0,6189628-23,95068	0,148
800 ms ISI	ASS	5,706109	5,850544	0,7648788-42,56842	0,089

SS: Uyarım ve kayıt semptomatik taraftan, ASS: Uyarım asemptomatik, kayıt semptomatik taraftan, ISI:interstimulus interval.

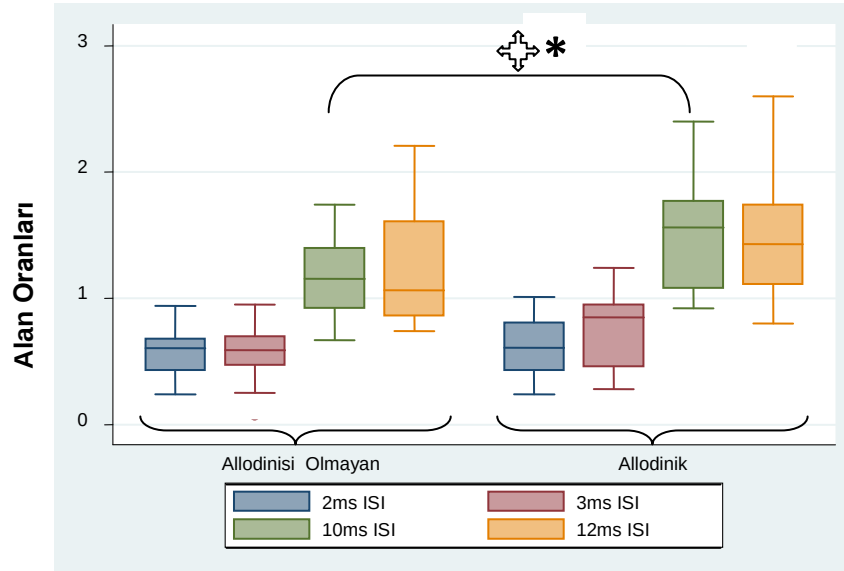
Şekil 4.12: Allodinisi olan ve olmayan gruplarda çift transkranyal manyetik uyarm: Semptomatik tarafta amplitüd oranlarının karşılaştırılması



Y ekseninde verilen oranlar her bir ISI için elde edilen değerlerin aynı tarafta şartlayıcı uyaran olmaksızın verilen test uyaranla elde edilen değere bölünmesiyle elde edilmiştir. ISI:interstimulus interval.

✚ işareti, altındaki eliptik uçlu çizgi ile gösterilen verilerin karşılaştırılmasında (allodinik ve allodinisi olmayan gruplarda 10 ms ISI) allodinik grupta anlamlı ($p=0,040$) farklılığı göstermektedir.

Şekil 4.13: Allodinisi olan ve olmayan gruplarda çift transkranyal manyetik uyarm: Semptomatik tarafta alan oranlarının karşılaştırılması



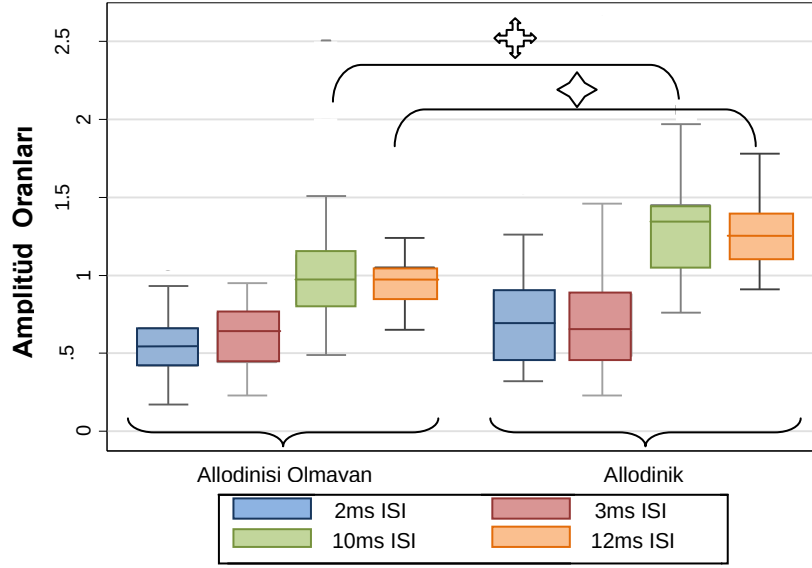
✚ işareti altındaki eliptik uçlu çizgi ile gösterilen verilerin karşılaştırılmasında (allodinik ve allodinisi olmayan gruplarda 10 ms ISI) allodinik grupta anlamlı ($p=0,039$) farklılığı göstermektedir.

* işareti lojistik regresyon analizinde de anlamlı farklılığı ($p=0,026$) göstermektedir.

ISI:interstimulus interval.

Açıklamalar Şekil 4.12'deki gibidir.

Şekil 4.14: Allodinisi olan ve olmayan gruplarda çift transkranyal manyetik uyarım: Aseptomatik tarafta amplitüd oranlarının karşılaştırılması

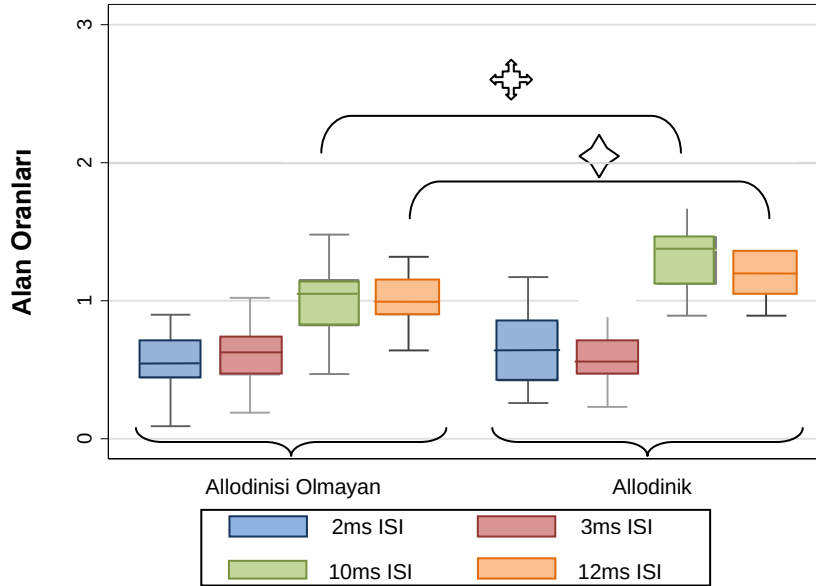


✚ işareti altındaki eliptik uçlu çizgi ile gösterilen verilerin karşılaştırılmasında (allodinik ve allodinisi olmayan gruplarda 10 ms ISI) allodinik grupta anlamlı ($p=0,027$) farklılığı göstermektedir.

◇ işareti altındaki eliptik uçlu çizgi ile gösterilen verilerin karşılaştırılmasında (allodinik ve allodinisi olmayan gruplarda 12 ms ISI) allodinik grupta anlamlı ($p=0,003$) farklılığı göstermektedir.

ISI:interstimulus interval. Açıklamalar Şekil 4.12'deki gibidir.

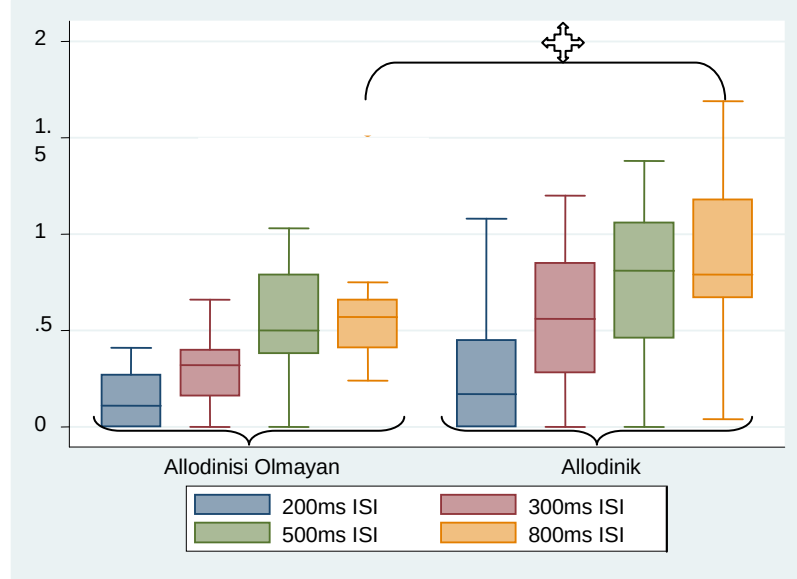
Şekil 4.15: Allodinisi olan ve olmayan gruplarda çift transkranyal manyetik uyarım: Aseptomatik tarafta alan oranlarının karşılaştırılması



✚ işareti altındaki eliptik uçlu çizgi ile gösterilen verilerin karşılaştırılmasında (allodinik ve allodinisi olmayan gruplarda 10 ms ISI) allodinik grupta anlamlı ($p=0,017$) farklılığı göstermektedir.

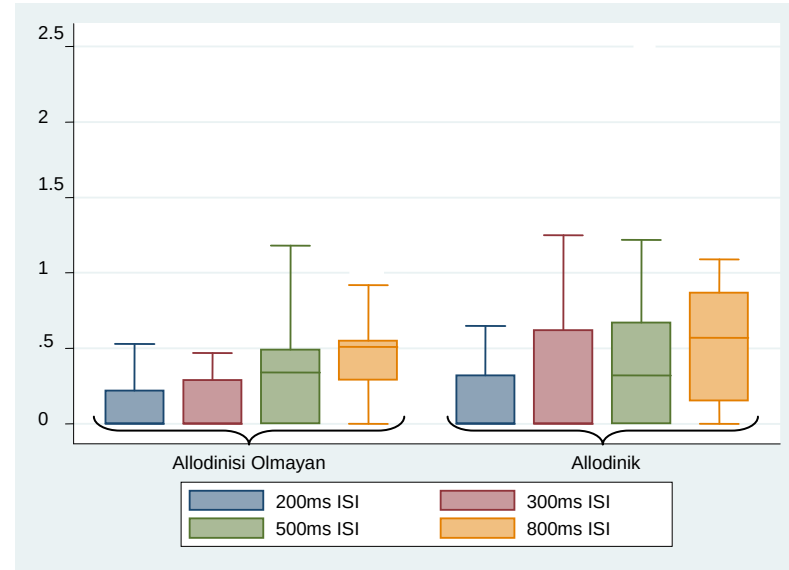
◇ işareti altındaki eliptik uçlu çizgi ile gösterilen verilerin karşılaştırılmasında (allodinik ve allodinisi olmayan gruplarda 12 ms ISI) allodinik grupta anlamlı ($p=0,006$) farklılığı göstermektedir. ISI:interstimulus interval. Açıklamalar Şekil 4.12'deki gibidir.

Şekil 4.16: Allodinisi olan ve olmayan gruplarda göz kırpma refleksi toparlanması. Uyarım ve kayıt semptomatik taraftan (SS)



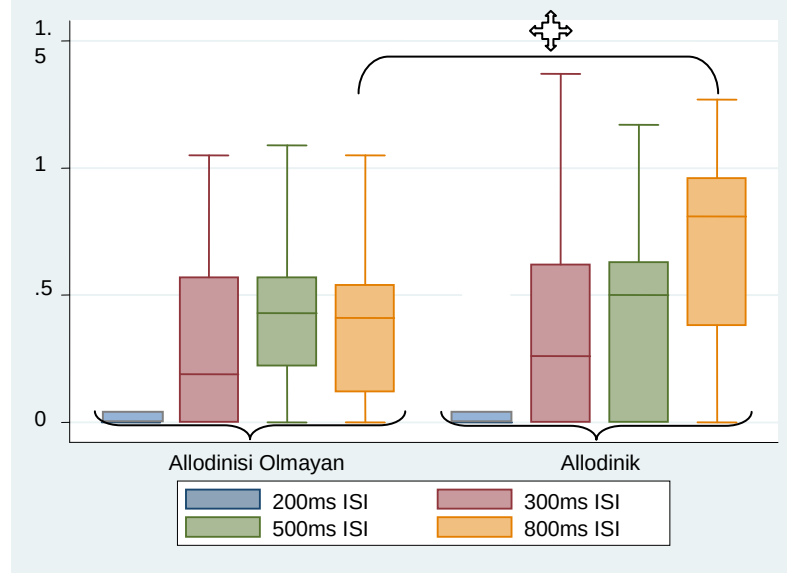
İşareti altındaki eliptik uçlu çizgi ile gösterilen verilerin karşılaştırılmasında (allodinik ve allodinisi olmayan gruplarda 800 ms ISI) allodinik grupta anlamlı ($p=0,042$) farklılığı göstermektedir. ISI:interstimulus interval.

Şekil 4.17: Allodinisi olan ve olmayan gruplarda göz kırpma refleksi toparlanması. Uyarım semptomatik, kayıt asemptomatik taraftan (SAS)



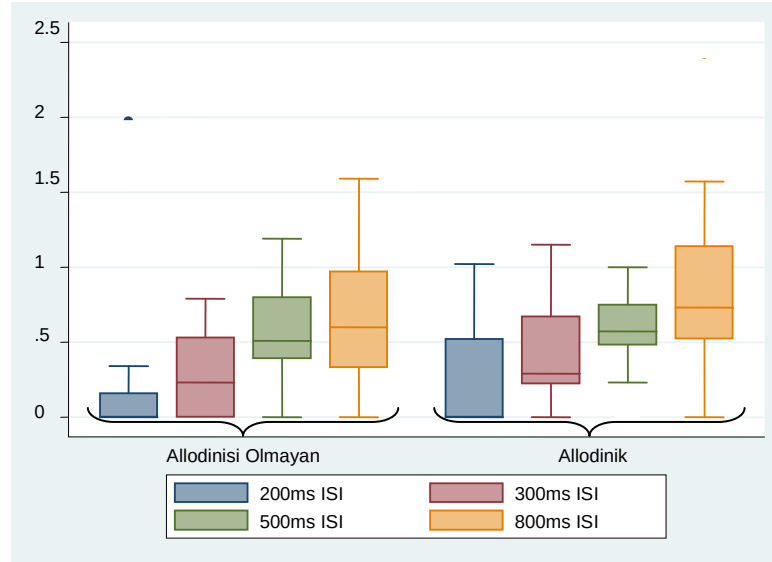
Allodinik ve allodinisi olmayan gruplarda anlamlı farklılık saptanmamıştır. ISI:interstimulus interval.

Şekil 4.18: Allodinisi olan ve olmayan gruplarda göz kırpma refleksi toparlanması. Uyarım asemptomatik, kayıt semptomatik taraftan (ASS)



İşareti altındaki eliptik uçlu çizgi ile gösterilen verilerin karşılaştırılmasında (allodinik ve allodinisi olmayan gruplarda 800 ms ISI) allodinik grupta anlamlı ($p=0,047$) farklılığı göstermektedir. ISI:interstimulus interval.

Şekil 4.19: Allodinisi olan ve olmayan gruplarda göz kırpma refleksi toparlanması. Uyarım ve kayıt asemptomatik taraftan (ASAS)



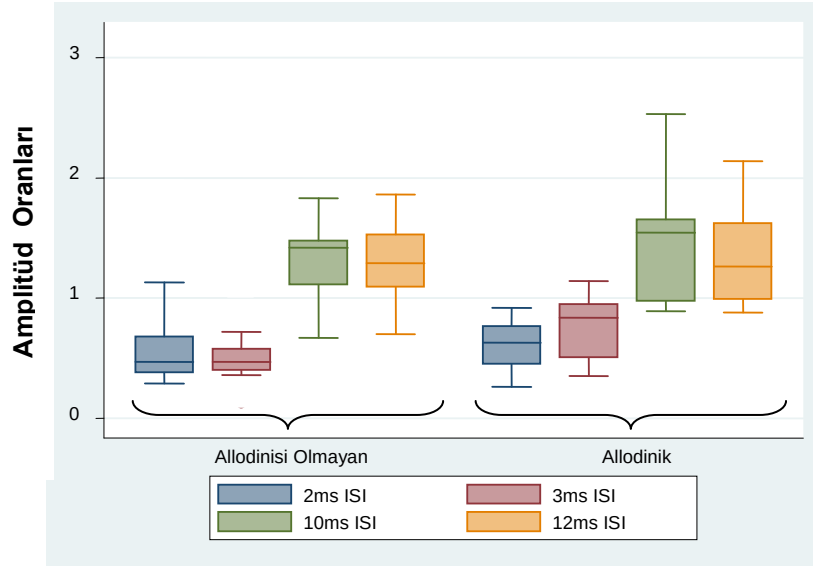
Allodinik ve allodinisi olmayan gruplarda anlamlı farklılık saptanmamıştır. ISI:interstimulus interval.

4.2.4.3. Migrenli Hastalar İçinde (Küme Hastaları Hariç Tutularak) Allodinisi Olan ve Olmayanların Kortikal Eksitabilite ve Göz Kırpma Refleksi Eksitabilitesi Çalışmaları

Allodini soru formuna verilen yanıtlarla allodini saptanan ve saptanmayan tüm auralı ve aurasız migren hastalarından baş ağrısının sıklıkla olduğu tarafı belirtebilen hastaların, kortikal eksitabilite ve göz kırpma refleksi eksitabilitesi ölçümleri ile elde edilen değerler karşılaştırılmıştır. Allodinik grupta 13, allodinik olmayan grupta 8 migren olgusu bulunmaktadır.

Bu olguların semptomatik ve asemptomatik taraflarında çift TMU ile yapılan incelemelerde kaydedilen amplitüd ve alan değerleri allodinik hastalarda yüksek olmakla birlikte, bu fark anlamlı düzeye ulaşmamıştır (Tablo 4.8) (Şekil 4.20; 4.21; 4.22; 4.23). Küme baş ağrısı tanılı hasta sayısı az olmakla birlikte, bu hasta grubunda da benzer istatistiksel sonuçlar elde edilmiştir. Göz kırpma refleksi toparlanması çalışmalarında (Şekil 4.24; 4.25; 4.26; 4.27), 200ms ISI ile yapılan ikili uyarımlarla alınan SS yanıtlarında, allodinik hastalarda alan değerleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,040$). 300 ve 800ms ISI'da SAS kayıtlarında da benzer şekilde alan değerleri anlamlı olarak yüksektir ($p=0,034$, $p=0,014$) (Tablo 4.8). Ancak yukarıda tanımlanan şekilde yapılan lojistik regresyon analizlerinde anlamlı fark saptanmamıştır.

Şekil 4.20: Allodinisi olan ve olmayan migren hastalarında çift transkranyal manyetik uyarm: Semptomatik tarafta amplitüd oranlarının karşılaştırılması



Y ekseninde verilen oranlar her bir ISI için elde edilen değerlerin aynı tarafta şartlayıcı uyaran olmaksızın verilen test uyaranla elde edilen değere bölünmesiyle elde edilmiştir. ISI:interstimulus interval. Allodinik ve allodinisi olmayan migren hastaları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 4.8: Allodinisi Olan ve Olmayan Migren Hastalarında, Semptomatik ve Asemptomatik Taraftan Kaydedilen Çift Transkranyal Manyetik Uyarım ve Göz Kırpma Refleksi Toparlanması Değerlerinin Karşılaştırılması

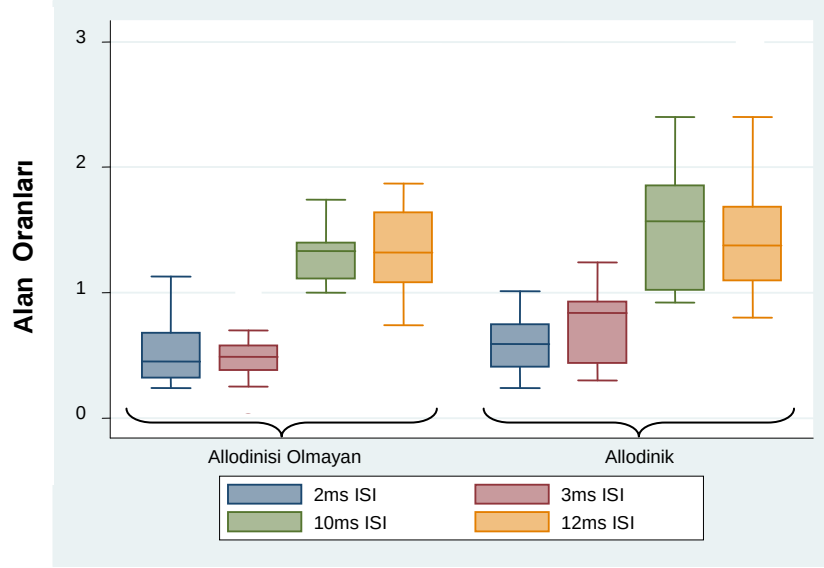
	Uyarım tarafı	ISI (ms)	Allodinik migren hastası N=13	Allodinisi olmayan migren hastası N=8**	P*
Çift TMU					
Amplitüd (ortalama ±standart sapma)	S	2	0,61±0,22	0,58±0,3	0,798
	S	3	0,75±0,27	0,52±0,26	0,073
	S	10	1,31±0,34	1,31±0,34	0,408
	S	12	1,45±0,65	1,34±0,37	0,630
Alan (ortalama ±standart sapma)	S	2	0,59±0,24	0,54±0,31	0,735
	S	3	0,73±0,30	0,49±0,25	0,059
	S	10	1,54±0,51	1,26±0,32	0,144
	S	12	1,52±0,64	1,31±0,36	0,365
Amplitüd (ortalama ±standart sapma)	AS	2	0,69±0,27	0,49±0,21	0,077
	AS	3	0,8±0,61	0,49±0,23	0,132
	AS	10	1,21±0,25	0,99±0,41	0,184
	AS	12	1,2±0,24	1,01±0,31	0,148
Alan (ortalama ±standart sapma)	AS	2	0,65±0,26	0,46±0,23	0,085
	AS	3	0,59±0,22	0,46±0,21	0,195
	AS	10	1,23±0,2	0,99±0,43	0,149
	AS	12	1,2±0,26	1,03±0,36	0,238
Göz Kırpma Refleksi Toparlanması					
(ortalama ±standart sapma)	Uyarım ve kayıt tarafı				
	SS	200	0,35±0,42	0,06±0,10	0,040*
	SS	300	0,60±0,54	0,23±0,28	0,058
	SS	500	0,72±0,47	0,51±0,28	0,234
	SS	800	0,87±0,39	0,52±0,40	0,059
	SAS	200	0,21±0,29	0,09±0,26	0,311
	SAS	300	0,41±0,44	0,08±0,17	0,034*
	SAS	500	0,63±0,70	0,34±0,37	0,245
	SAS	800	0,65±0,35	0,32±0,21	0,014*
	ASS	200	0,23±0,38	0,05±0,15	0,151
	ASS	300	0,49±0,46	0,38±0,36	0,577
	ASS	500	0,47±0,37	0,45±0,37	0,863
	ASS	800	0,81±0,38	0,51±0,33	0,071
	ASAS	200	0,36±0,45	0,13±0,20	0,141
	ASAS	300	0,53±0,37	0,28±,23	0,072
	ASAS	500	0,70±0,40	0,66±0,29	0,821
	ASAS	800	0,98±0,60	0,74±0,43	0,312

S: Semptomatik taraftan kayıt, AS:Asemptomatik taraftan kayıt, SS: Uyarım ve kayıt semptomatik taraftan, SAS: Uyarım semptomatik, kayıt asemptomatik taraftan, ASS: Uyarım asemptomatik, kayıt semptomatik taraftan, ASAS: Uyarım ve kayıt asemptomatik taraftan, ISI:interstimulus interval.

Karşılaştırmalar t-testi (*) ile yapılmıştır.

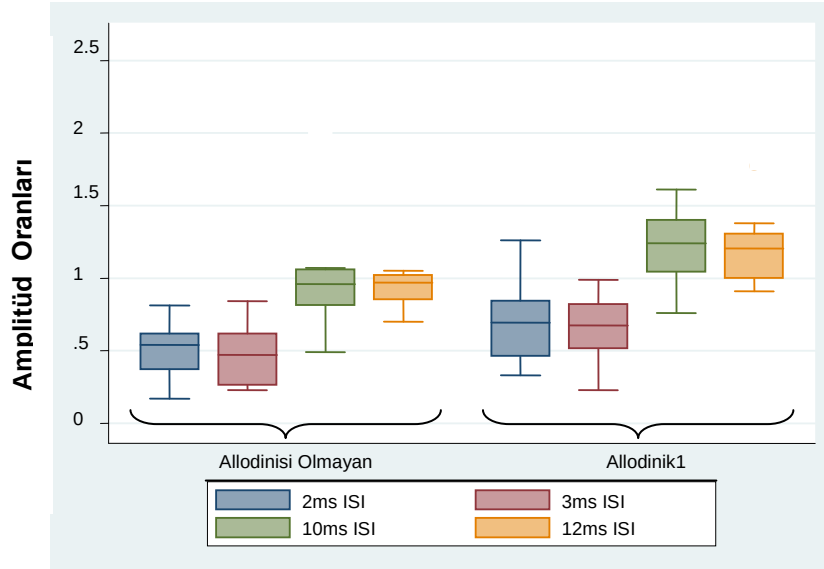
**Baş ağrısının sıklıkla olduğu tarafı belirtemeyen 5 hasta hariç tutulmuştur.

Şekil 4.21: Allodinisi olan ve olmayan migren hastalarında çift transkranyal manyetik uyarım: Semptomatik tarafta alan oranlarının karşılaştırılması



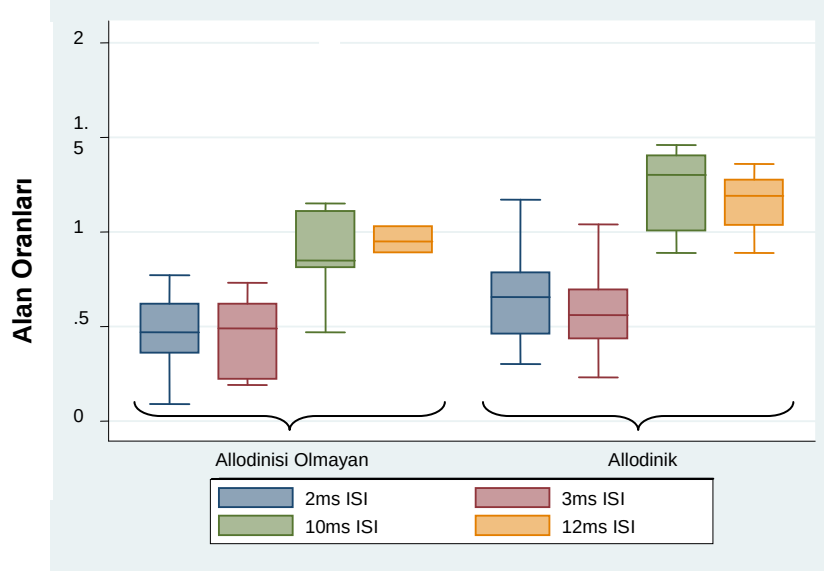
Allodinik ve allodinisi olmayan migren hastalarında anlamlı farklılık saptanmamıştır. ISI:interstimulus interval. Açıklamalar Şekil 4.20'deki gibidir.

Şekil 4.22: Allodinisi olan ve olmayan migren hastalarında çift transkranyal manyetik uyarım: Asemptomatik tarafta amplitüd oranlarının karşılaştırılması



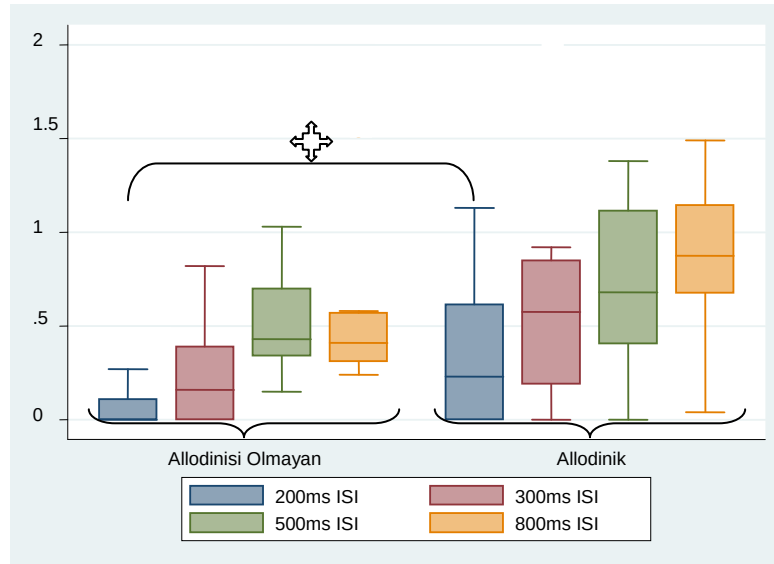
Allodinik ve allodinisi olmayan migren hastalarında anlamlı farklılık saptanmamıştır. ISI:interstimulus interval. Açıklamalar Şekil 4.20'deki gibidir.

Şekil 4.23: Allodinisi olan ve olmayan migren hastalarında çift transkranyal manyetik uyarım: Asemptomatik tarafta alan oranlarının karşılaştırılması



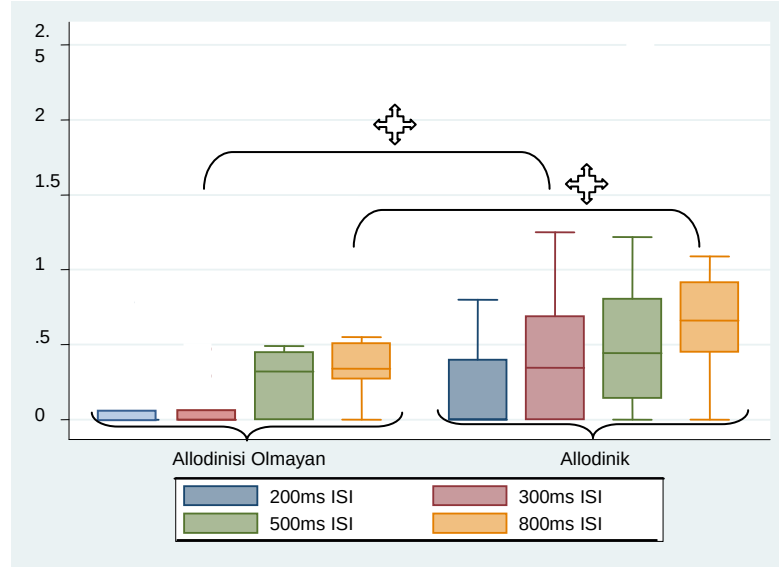
Allodinik ve allodinisi olmayan migren hastalarında anlamlı farklılık saptanmamıştır. ISI:interstimulus interval. Açıklamalar Şekil 4.20'deki gibidir.

Şekil 4.24: Allodinisi olan ve olmayan migren hastalarında göz kırpma refleksi toparlanması. Uyarım ve kayıt semptomatik taraftan (SS)



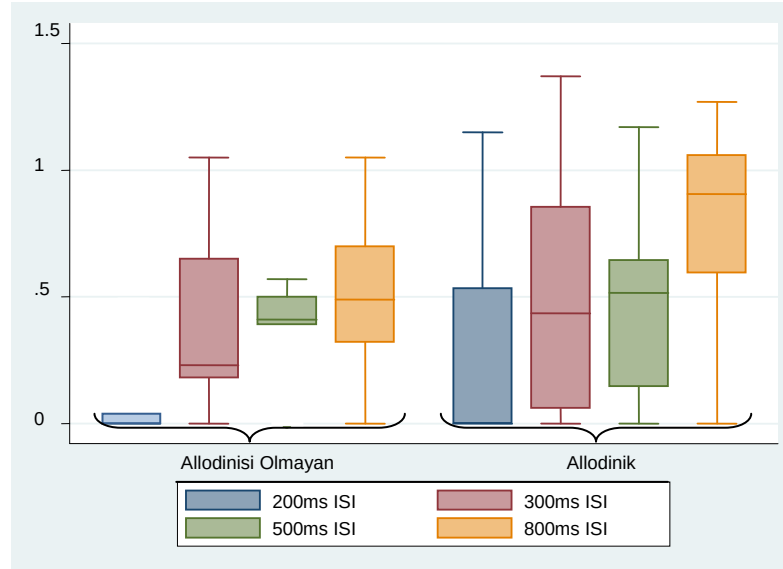
✚ işareti altındaki eliptik uçlu çizgi ile gösterilen verilerin karşılaştırılmasında (allodinik ve allodinisi olmayan migren hastalarında 200 ms ISI) allodinik grupta anlamlı ($p=0,040$) farklılığı göstermektedir. ISI:interstimulus interval.

Şekil 4.25: Allodinisi olan ve olmayan migren hastalarında göz kırpma refleksi toparlanması. Uyarım semptomatik, kayıt asemptomatik taraf (SAS)



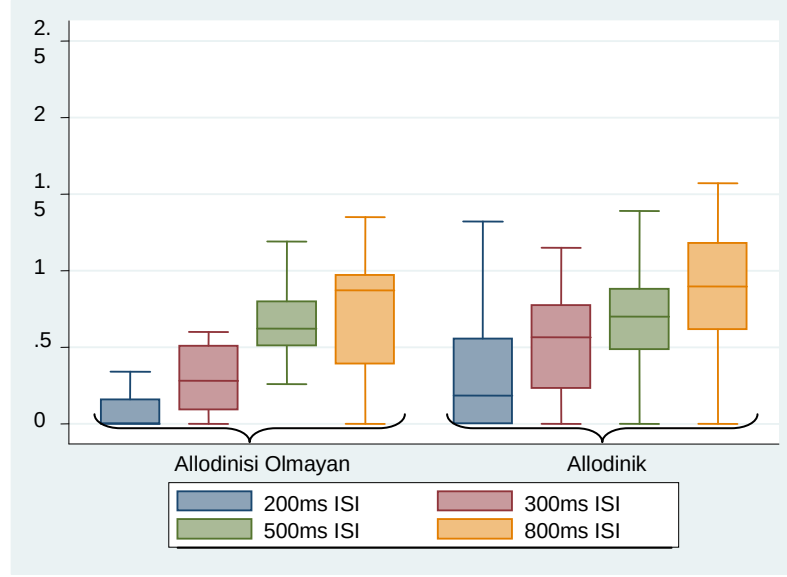
✚ işareti altındaki eliptik uçlu çizgi ile gösterilen verilerin karşılaştırılmasında (allodinik ve allodinisi olmayan gruplarda 300 ve 800 ms ISI) allodinik grupta anlamlı (sırasıyla $p=0,034$, $p=0,014$) farklılıkları göstermektedir.
ISI:interstimulus interval.

Şekil 4.26: Allodinisi olan ve olmayan migren hastalarında göz kırpma refleksi toparlanması. Uyarım asemptomatik, kayıt semptomatik taraftan (ASS)



Allodinik ve allodinisi olmayan migren hastalarında anlamlı farklılık saptanmamıştır.
ISI:interstimulus interval.

Şekil 4.27: Allodinisi olan ve olmayan migren hastalarında göz kırpmaya refleksi toparlanması. Uyarım ve kayıt asemptomatik taraftan (ASAS)



Allodinik ve allodinisi olmayan migren hastalarında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

4.2.4.4. İnteriktal Allodini Varlığı Enstrümantasyonla Saptanan Hastalarda Klinik Özellikler ve tTMU Uygulaması

Bu bölümde, interiktal allodinisi olan hastaların klinik özellikleri ile yüksek frekanslı tTMU veya sahte uyarım sonrası elde edilen bulgular alt başlıklar halinde incelenmiştir.

4.2.4.4.1. İnteriktal Allodinisi Olan Hastalarda Klinik Özellikler

Allodini soru formuna verilen yanıtlar doğrultusunda allodinik olduğu görülen 19 hastanın 13'ünde fırça, gazlı bez veya von Frey filamanları yardımıyla interiktal allodini saptanmıştır. Öte yandan soru formu aracılığı ile allodini saptanmayan 20 hastada da bu gereçler yardımıyla interiktal allodini araştırılmış, ancak bulunmamıştır.

İnteriktal dönemde allodinisi olan bu hastaların 7'si aurasız migren, 4'ü auralı migren ve 2'si küme baş ağrısı tanısı ile izlenmekte olup, tüm hastalarda allodini tek tarafta tespit edilmiştir. Tablo 4.9'da interiktal allodinisi saptanan ve saptanmayan hastaların demografik özellikleri ile baş ağrısının yeri, şiddeti, ilaç alınan ve alınmayan durumlarda baş ağrısı süreleri, eşlik eden otonom bulguların varlığı gibi klinik özellikler verilmiştir. İki grup arasında, bu özellikler açısından yapılan karşılaştırmalarda interiktal allodinili hastalarda, ilaç alınmadığında baş ağrısı süresinin diğer gruplardakinden anlamlı olarak uzun olduğu görülmüştür ($p=0,031$).

Bunun yanı sıra, allodini soru formuna verilen yanıtlara bağlı olarak hastalarda saptanan iktal allodini şiddeti, interiktal allodini varlığı ve tanılarına göre hasta sayılarının dağılımı Tablo 4.10'da gösterilmiştir. Ayrıca soru formuna göre tanımlanan allodini şiddeti ile interiktal allodini gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Tablo 4.9: İnteriktal Allodinisi Saptanan ve Saptanmayan Hasta Gruplarının Klinik Özellikleri

	İnteriktal allodini var N=13	İnteriktal allodini yok N=26
Yaş ortalaması (yıl) (aritmetik ortalama±standart sapma)	34,63±6,09	33,75±10,75*
Kadın/erkek	10/3	16/11**
Ailede başağrısı	9(%69,2)	14 (%51,8)**
Hastalık süresi (yıl) (aritmetik ortalama±standart sapma)	10,74±6,49	9,53±10,45*
Tanı		**
Aurasız migren	7	8
Auralı migren	4	7
Küme başağrısı	2	12
Baş ağrısı şiddeti		**
Orta şiddette	2	5
Şiddetli	5	12
Çok şiddetli	6	9
Baş ağrısının yeri		**
Sağ	5	8
Sol	4	6
İki yanlı	-	4
Genelde sağ	1	5
Genelde sol	2	3
Tek yanlı, sağ ya da sol	1	-
İlaç alınmadığında baş ağrısı süresi (saat)	36,94±27,39	18,14±22,90***
İlaç alındığında baş ağrısı süresi saat (s) dakika (dk)	7s 45,71dk±15s 20,66dk	5s 11,43dk±6s 44,45dk*
Otonom bulgular	7 (53,8%)	17 (63%)**

Karşılaştırmalar t testi (*) veya Pearson ki-kare testleri (**) ile yapılmıştır.

*** t testi ile p= 0,031 bulunmuştur.

Diğer veriler arasında gruplar anlamlı farklılık göstermemiştir.

Tablo 4.10: İktal Allodini Şiddetinin Tanılara Göre Dağılımı ve İnteriktal Allodini Varlığı

	Allodini şiddeti (n)			TOPLAM (n)
	Hafif (3-5)	Orta (6-8)	Ağır (≥9)	
Aurasız migren (n)	3	4	1	8
interiktal allodinisi olan (n)	(3)	(3)	(1)	(7)
Auralı migren (n)	2	3	1	6
interiktal allodinisi olan (n)	(-)	(3)	(1)	(4)
Küme baş ağrısı (n)	4	1	-	5
interiktal allodinisi olan (n)	(2)	(-)	(-)	(2)
TOPLAM (n)	9	8	2	19
interiktal allodinisi olan (n)	(5)	(6)	(2)	(13)

Karşılaştırmalar Kruskal-Wallis testi ile yapılmıştır. Anlamlı farklılık saptanmamıştır.

4.2.4.4.2. İnteriktal Allodini Varlığında tTMU ile Elde Edilen Sonuçlar

İnteriktal allodini saptanmış hastalara uygulanan yüksek frekanslı tTMU veya sahte uyarım sonrası elde edilen veriler; klinik ve elektrofizyolojik bulgular olmak üzere iki başlık halinde değerlendirilmiştir.

4.2.4.4.2.1. Sahte Uyarım ve 10 Hz tTMU Sonrası Elde Edilen Klinik Bulgular

İnteriktal dönemde allodini saptanan 13 hastaya rastgele dağılımla tTMU veya sahte uyarım yapılmıştır. Bu hastalardan 6'sına sahte uyarım, 7'sine 10Hz tTMU ve sahte uyarımdan sonra allodini algısında farklılık saptanmayan 3 hastaya da tTMU uygulanmıştır.

Bu sahte TMU veya 10Hz tTMU uygulamaları öncesinde fırça, gazlı bez ve/veya üç farklı kalınlıktaki von Frey filamanları ile yapılan incelemelerde allodini kaydı yapıp, uygulama sonrası 10. dakika ve 1. saatte allodini algısında iyileşme yönünde fayda veya kısmen fayda görülen ya da hiç fayda görülmeyen hasta sayıları Tablo 4.11 ve 4.12'de verilmiştir.

Ayrıca, hastaların allodini algılarının şiddetini tanımladıkları 10 ile 20 arasındaki değerlerde, uygulama öncesi ve sonrası gelişen sayısal değişimler (Tablo 4.13) karşılaştırıldığında, sahte uyarımdan sonra 10. dakika ve 1. saatte uyarım öncesine göre allodinide anlamlı azalma görülmüş ($p=0,006$, $p=0,009$), ancak 10. dakika ve 1. saatteki değerlendirmeler arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Öte yandan 10Hz tTMU sonrasında 10. dakika ve 1. saatte, uygulama öncesi ile karşılaştırıldığında allodinide anlamlı azalma olup ($p<0,001$), tTMU ile 10. dakika ve 1. saatteki değerlendirmeler arasında da allodini anlamlı olarak iyileşmiştir ($p<0,001$). Bu bulgulardan yola çıkarak her iki uygulamanın 10. dakika ve 1. saatteki sonuçları karşılaştırıldığında ise 10Hz tTMU uygulamasından sonra allodini algısının sahte uygulamaya kıyasla anlamlı derecede daha az olduğu görülmüştür ($p=0,001$, $p<0,001$) (Şekil 4.28; 4.29).

Bunların yanı sıra, hastaların allodini algılarını tanımlamaya yönelik verdikleri 10 ile 20 arasındaki değerlerde, uygulamalardan sonraki 10. dakika ve 1. saatte olan değişimler renk skalasına aktarıldığında (Ek 7), özellikle 1. saatte, tTMU ile allodininin tama yakın düzeldiği görülebilmektedir (Şekil 4.30; 4.31).

Tablo 4.11: Fırça ve Gazlı Bez İle İnteriktal Allodini Saptanan Hasta Sayıları. Uygulamalardan Sonra Allodinideki İyileşme Düzeyine Göre Hasta Sayılarının Dağılımı

		Sahte Uyarım		10 Hz tTMU	
		10.dk	1.saat	10. dk	1. saat
Uygulama öncesi	Fırça (n)	6	6	8	7
Uygulama sonrası	Faydalı	2	2	2	3
	Kısmen faydalı	-	-	6	4
	Faydasız	4	4	-	-
Uygulama öncesi	Gazlı Bez (n)	2	2	7	8
Uygulama sonrası	Faydalı	-	-	5	5
	Kısmen faydalı	-	-	1	2
	Faydasız	2	2	1	1

Sahte: Sahte uyarım, 10Hz: 10Hz tekrarlayıcı transkranyal manyetik uyarım.

Tablo 4.12: Üç Farklı Kalınlıktaki Von Frey Filamanları İle İnteriktal Allodini Saptanan Hasta Sayıları. Uygulamalardan Sonra Allodinideki İyileşme Düzeyine Göre Hasta Sayılarının Dağılımı

		Sahte Uyarım		10 Hz tTMU	
		10.dk	1.saat	10.dk	1.saat
Uygulama öncesi	VF 8 (n)	2	2	9	7
Uygulama sonrası	Faydalı	-	-	4	5
	Kısmen faydalı	1	1	2	2
	Faydasız	1	1	2	-
Uygulama öncesi	VF 14 (n)	3	3	8	7
Uygulama sonrası	Faydalı	-	-	2	3
	Kısmen faydalı	1	1	5	4
	Faydasız	2	2	1	-
Uygulama öncesi	VF16 (n)	3	3	9	8
Uygulama sonrası	Faydalı	1	1	3	3
	Kısmen faydalı	-	-	4	4
	Faydasız	2	2	2	1

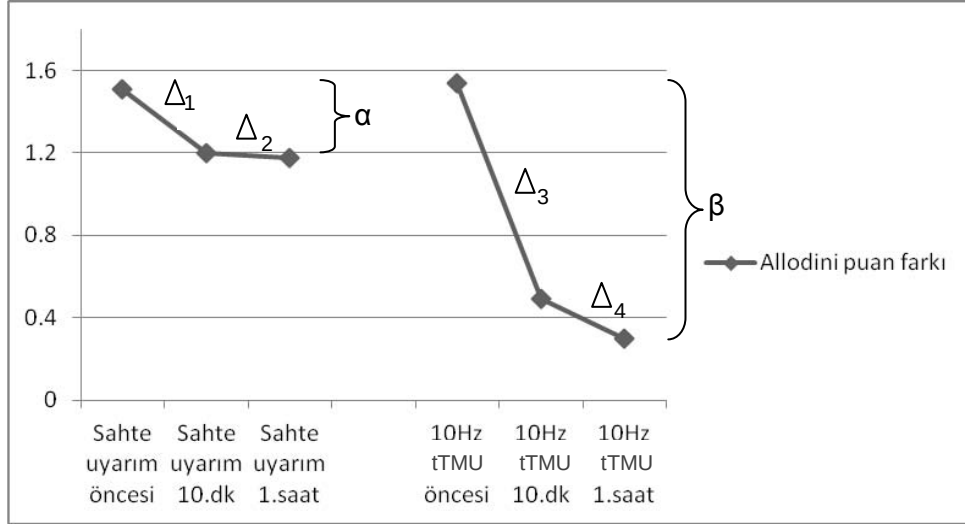
Sahte: Sahte uyarım, 10Hz: 10Hz tekrarlayıcı transkranyal manyetik uyarım, VF 8: von Frey Filamanı 8 numara, VF 14: von Frey Filamanı 14 numara, VF 16: von Frey Filamanı 16 numara.

Tablo 4.13: Allodinik Hastaların Uygulama Öncesi ve Sonrası Allodini Algılarını Tanımladıkları 10 İle 20 Arasındaki Değerlerde Oluşan Değişimler

	ORTALAMA±STANDART SAPMA	MİNİMUM- MAKSİMUM
ΔSahte uyarım öncesi	1,5±2,1	0-10
ΔSahte uyarım sonrası 10.dk	1,2±1,7	0-5
ΔSahte uyarım sonrası 1.saat	1,2±1,7	0-5
Δ10Hz tTMU öncesi	1,5±1,8	0-5
Δ10Hz tTMU sonrası 10.dk	0,5±1	0-5
Δ10Hz tTMU sonrası 1.saat	0,3±0,8	0-5

Δ işareti 10 ile 20 arasında tanımlanan değerden, normal duyu düzeyi kabul edilen 10 puan çıkarılarak bulunan değer farkını göstermektedir. tTMU: tekrarlayıcı transkranyal manyetik uyarım.

Şekil 4.28: Allodinik hastaların uygulama öncesi ve sonrası allodini algılarını tanımladıkları 10 ile 20 arasındaki değerlerde değişimlerin grafik üzerinde gösterilişi



Δ_1 işareti sahte uyarım öncesi ve sonrasındaki 10. dakikada gelişen farklılığı göstermektedir ($p=0,006$).

Δ_2 işareti ile gösterilen farklılık anlamlı bulunmamıştır.

Δ_3 işareti 10 Hz tTMU öncesi ve sonrasındaki 10. dakikada gelişen farklılığı göstermektedir ($p<0,001$).

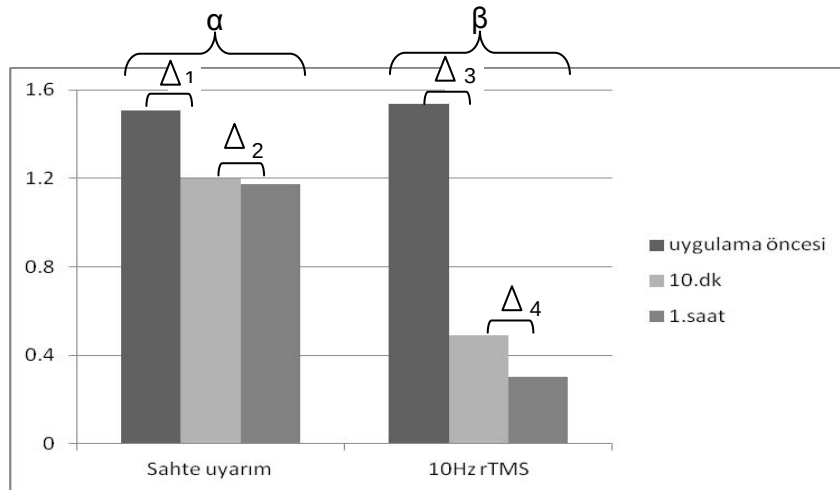
Δ_4 işareti 10 Hz tTMU sonrasındaki 10. dakika ve 1. saatte gelişen farklılığı göstermektedir ($p<0,001$).

α ve β işareti ile gösterilen sahte uyarım ve tTMU öncesi ve 1.saat sonrası allodini algısındaki değişimler karşılaştırıldığında anlamlı farklılığı göstermektedir ($p<0,001$).

Y ekseninde verilen değerler, hastaların uygulama öncesi ve sonrası allodini algılarını tanımladıkları 10 ile 20 arasındaki değerlerde gelişen farkların ortalamasıdır.

Karşılaştırmalar Wilcoxon testi kullanılarak yapılmıştır.

Şekil 4.29: Allodinik hastaların uygulama öncesi ve sonrası allodini algılarında oluşan değişimlerin bar grafik üzerinde gösterilişi

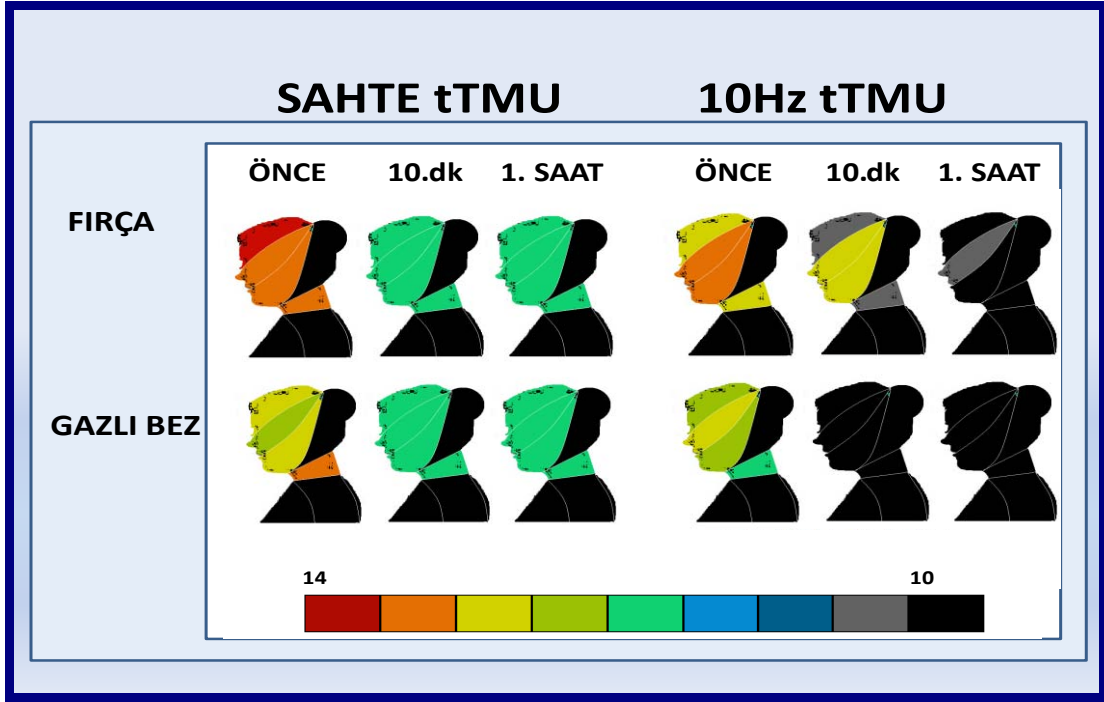


Δ_1 işareti altındaki eliptik uçlu çizgi, sahte uyarım öncesi ve sonrasındaki 10. dakikada gelişen farklılığı göstermektedir ($p=0,006$). Δ_2 işareti altındaki eliptik uçlu çizgi ile gösterilen farklılık anlamlı bulunmamıştır.

Δ_3 işareti altındaki eliptik uçlu çizgi, 10 Hz tTMU öncesi ve sonrasındaki 10. dakikada gelişen farklılığı göstermektedir ($p<0,001$). Δ_4 işareti altındaki eliptik uçlu çizgi, 10 Hz tTMU sonrasındaki 10. dakika ve 1. saatte gelişen farklılığı göstermektedir ($p<0,001$).

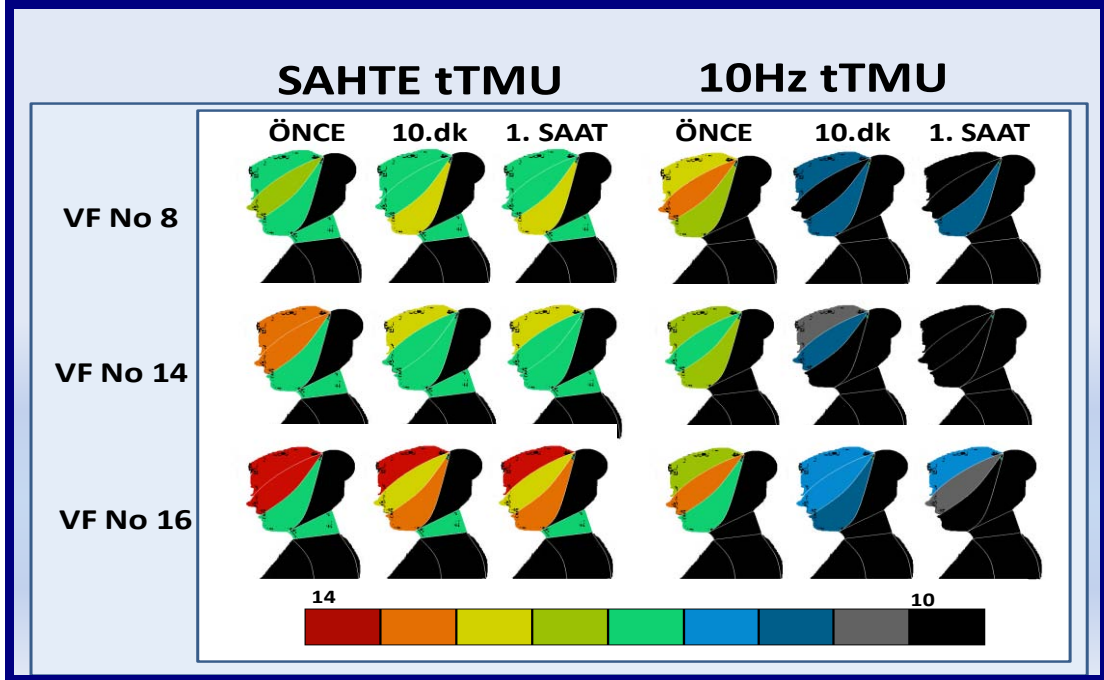
α ve β işareti altındaki eliptik uçlu çizgiler sahte uyarım ve tTMU öncesi ve 1.saat sonrası allodini algısındaki değişimler karşılaştırıldığında anlamlı farklılığı göstermektedir ($p<0,001$).

Şekil 4.30: Fırça ve gazlı bez kullanılarak saptanan interiktal allodinide sahte uyarım ve 10 Hz TMU sonrası izlenen değişimlerin renk skalasında gösterilişi



tTMU: tekrarlayıcı transkranyal manyetik uyarım.

Şekil 4.31: Üç farklı kalınlıkta von Frey filamanı kullanılarak interiktal allodinide sahte uyarım ve 10 Hz TMU sonrası izlenen değişimlerin renk skalasında gösterilişi



tTMU: tekrarlayıcı transkranyal manyetik uyarım VF: von Frey filamanı.

4.2.4.4.2.2. Sahte Uyarım ve 10 Hz tTMU Sonrası Göz Kırpma Refleksindeki Değişimler

Sahte uyarım sonrası, 800ms ISI'da ASS yanıtlarında göz kırpmaya refleksinin toparlanmasında anlamlı azalma saptanmıştır ($p=0,043$). Benzer şekilde 10Hz tTMU sonrasında da ASAS yanıtlarında 800ms ISI ile kaydedilen değerlerin anlamlı olarak azaldığı görülmüştür ($p=0,038$) (Tablo 4.14).

Bunun yanı sıra sahte uyarım ve tTMU uygulamaları öncesi ve sonrası göz kırpmaya refleksinin toparlanmasında gelişen değişimler karşılaştırıldığında iki uygulama arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.15).

Son olarak Tablo 4.16 da kortikal eksitabilite ve göz kırpmaya refleksi eksitabilitesi veri dökümleri gösterilmektedir.

Tablo 4.14: Sahte Uyarım ve 10Hz tTMU Öncesi ve Sonrasında, Göz Kırpma Refleksindeki Toparlanma Değerleri

UYARIM TARAFI	ISI (ms)	SAHTE tTMU ÖNCESİ	SAHTE tTMU SONRASI	P*	10Hz tTMU ÖNCESİ	10Hz tTMU SONRASI	P*
SS	200	0,23±0,32	0,47±0,56	0,285	0,36±0,43	0,51±0,7	0,753
SS	300	0,57±0,28	0,9±0,61	0,075	0,42±0,31	0,7±0,76	0,767
SS	500	0,85±0,43	0,75±0,38	0,463	0,63±0,41	0,7±0,51	0,646
SS	800	1,07±0,43	0,85±0,53	0,345	0,61±0,42	0,93±0,86	0,799
SAS	200	0,19±0,33	0,45±0,6	0,18	0,21±0,35	0,15±0,37	0,465
SAS	300	0,58±0,4	0,64±0,45	0,686	0,3±0,37	0,33±0,41	0,6
SAS	500	0,87±0,24	1 0±81	0,345	0,49±0,39	0,53±0,64	1
SAS	800	0,83±0,24	0,71±0,22	0,138	0,47±0,35	0,35±0,4	0,161
ASS	200	0,28±0,30	0,42±0,43	0,068	0,16±0,33	0,72±1,93	0,345
ASS	300	0,58±0,43	0,46±0,42	0,345	0,31±0,41	0,6±1,2	0,866
ASS	500	0,58±0,43	0,56±0,4	0,686	0,45±0,43	0,56±0,67	1
ASS	800	0,71±0,47	0,54±0,37	0,043*	0,91±0,73	0,76±0,73	0,441
ASAS	200	0,46±0,49	0,58±0,52	0,345	0,3±0,34	0,32±0,43	1
ASAS	300	0,7±0,28	0,7±0,32	0,917	0,44±0,38	0,49±0,49	0,327
ASAS	500	0,84±0,41	0,96±0,73	0,917	0,56±0,29	0,69±0,47	0,445
ASAS	800	0,94±0,39	0,98±0,25	0,917	1,03±0,63	0,63±0,53	0,038*

S: Semptomatik taraftan kayıt; AS:Asemptomatik taraftan kayıt; SS: Uyarım ve kayıt semptomatik taraftan; SAS: Uyarım semptomatik, kayıt asemptomatik taraftan; ASS: Uyarım asemptomatik, kayıt semptomatik taraftan; ASAS: Uyarım ve kayıt asemptomatik taraftan, ISI: Interstimulus interval, tTMU: Tekrarlayıcı transkranyal manyetik uyarım.

* Karşılaştırmalar Wilcoxon testi ile yapılmıştır.

Tablo 4.15: Göz Kırpma Refleksi Eksitabilitesinde Sahte Uyarım Öncesi ve Sonrası Oluşan Değişimler İle 10Hz tTMU Öncesi ve Sonrası Oluşan Değişimlerin Karşılaştırılması

	ISI (ms)	Sahte TMU N=6	10Hz tTMU N=10	P*
Uygulama öncesi ve sonrası fark Uyarım Tarafı (ortalama±standart sapma)				
Δ SS	200	0,11±0,38	0,12±0,71	0,674
Δ SS	300	0,15±0,3	0,22±0,71	0,695
Δ SS	500	-0,05±0,36	0,05±0,37	0,249
Δ SS	800	-0,1±0,35	0,24±0,93	0,345
Δ SAS	200	0,12±0,41	-0,04±0,32	0,225
Δ SAS	300	0,02±0,23	0,03±0,40	0,678
Δ SAS	500	0,06±0,27	0,03±0,46	0,722
Δ SAS	800	-0,5±0,15	-0,09±0,33	0,722
Δ ASS	200	0,07±0,12	0,43±1,49	0,735
Δ ASS	300	-0,7±0,21	0,23±1,17	0,594
Δ ASS	500	-0,01±0,26	0,08±0,68	0,767
Δ ASS	800	-0,07±0,13	-0,12±0,57	0,722
Δ ASAS	200	0,05±0,23	0,02±0,32	0,594
Δ ASAS	300	0,003±0,22	0,04±0,45	0,534
Δ ASAS	500	0,05±0,053	0,1±0,35	0,701
Δ ASAS	800	0,02±0,31	-0,30±0,60	0,084

Açıklamalar Tablo 4.14'teki gibidir.

Δ işareti uygulama öncesi ve sonrasındaki değerler arasındaki farkı göstermektedir.

*Karşılaştırmalar Wilcoxon testi ile yapılmıştır.

Tablo 4.16: Kortikal Eksitabilite ve Göz Kırpma Refleksi Eksitabilitesi Veri Dökümleri

	Uyarım Tarafl	ISI (ms)	AURASIZ MİĞREN ortalama±standart sapma değer aralığı	AURALI MİĞREN ortalama±standart sapma değer aralığı	KÜME BAŞAĞRISI ortalama±standart sapma değer aralığı	SAĞLIKLI GRUP* ortalama±standart sapma değer aralığı
Çift TMU Amplitüd Oranları	S	2	0,62±0,26 0,26-1,13	0,54±0,23 0,29-1	0,66±0,26 0,34-1,16	0,72±0,32 0,25-1,34
	S	3	0,64±0,24 0,35-1,08	0,66±0,36 0,12-2,53	0,75±0,29 0,29-1,24	0,6±0,38 0,05-2,06
	S	10	1,32±0,42 0,67-2,11	1,54±0,45 1,02-2,53	1,23±0,49 0,37-2,29	1,0±0,31 0,63-2
	S	12	1,31±0,43 0,7-2,14	1,56±0,68 1-3,13	1,23±0,49 0,44-2,76	0,64±0,29 0,18-1,35
Çift TMU Alan Oranları	S	2	0,59±0,29 0,24-1,13	0,52±0,22 0,24-0,94	0,64±0,22 0,35-1,19	0,64±0,29 0,18-1,35
	S	3	0,61±0,25 0,25-0,95	0,39±0,66 0,07-1,24	0,73±0,24 0,28-1,14	0,53±0,38 0,05-2,18
	S	10	1,33±0,45 0,67-2,29	1,56±0,44 1-2,4	1,26±0,42 0,68-2,13	1,2±0,33 0,53-2,16
	S	12	1,35±0,46 0,74-2,4	1,56±0,65 1,01-3,01	1,31±0,57 0,75-2,6	1,12±0,31 0,55-2,21

Tablo 4.16: Kortikal eksitabilite ve göz kırpma refleksi eksitabilitesi veri dökümlerinin devamı						
Çift TMU Amplitüd Oranları	AS	2	0,67±0,29 0,17-1,26	0,5±0,2 0,22-0,8	0,69±0,35 0,32-1,55	0,72±0,32 0,25-1,34
	AS	3	0,78±0,6 0,23-2,62	0,48±0,18 0,23-0,75	0,77±0,35 0,37-1,46	0,6±0,38 0,05-2,06
	AS	10	1,16±0,38 0,49-1,97	1,04±0,24 0,76-1,45	1,37±0,56 0,6-2,48	1,0±0,31 0,63-2
	AS	12	1,13±0,27 0,7-1,78	1,1±0,31 0,81-1,77	1,31±0,56 0,65-2,27	0,64±0,29 0,18-1,35
Çift TMU Alan Oranları	AS	2	0,63±0,28 0,13-1,17	0,47±0,21 0,09-0,71	0,68±0,43 0,23-1,94	0,64±0,29 0,18-1,35
	AS	3	0,58±0,24 0,19-1,04	0,45±0,18 0,19-0,69	0,77±0,35 0,32-1,47	0,53±0,38 0,05-2,18
	AS	10	1,2±0,38 0,47-2,01	1,03±0,23 0,76-1,41	1,42±0,58 0,48-2,52	1,2±0,33 0,53-2,16
	AS	12	1,13±0,31 0,64-1,93	1,12±0,33 0,89-1,91	1,41±0,61 0,66-2,78	1,12±0,31 0,55-2,21
Göz Kırpma Refleksi Toparlanma sınırın Alan Oranları	SS	200	0,26±0,43 0-1,13	0,17±0,17 0-0,43	0,32±0,35 0-0,9	0,17±0,3 0-1,15
	SS	300	0,55±0,53 0-1,97	0,26±0,31 0-0,85	0,49±0,38 0-1,28	0,29±0,4 0-1,57
	SS	500	0,71±0,46 0-1,38	0,51±0,26 0,15-1,02	0,72±0,4 0-1,56	0,38±0,37 0-1,45
	SS	800	0,68±0,42 0,04-1,49	0,79±0,44 0,31-1,53	0,8±0,46 0,23-1,69	0,59±0,47 0-2,35
	SAS	200	0,15±0,29 0-0,8	0,18±0,28 0-0,78	0,14±0,26 0-0,82	0,07±0,17 0-0,63
	SAS	300	0,31±0,43 0-1,25	0,21±0,31 0-0,73	0,27±0,55 0-1,94	0,15±0,33 0-1,58
	SAS	500	0,51±0,7 0-2,52	0,5±0,39 0-1,18	0,25±0,29 0-0,9	0,27±0,36 0-1,14
	SAS	800	0,53±0,33 0-1,09	0,48±0,36 0-1,08	0,51±0,41 0-1,34	0,44±0,38 0-1,4
	ASS	200	0,18±0,36 0-1,15	0,12±0,23 0-0,51	0,06±0,21 0-0,76	0,07±0,17 0-0,63
	ASS	300	0,34±0,44 0-1,37	0,6±0,33 0,18-1,05	0,18±0,28 0-0,74	0,15±0,33 0-1,58
	ASS	500	0,43±0,39 0-1,27	0,5±0,33 0-1,17	0,4±0,36 0-1,09	0,27±0,36 0-1,14
	ASS	800	0,62±0,41 0-1,27	0,77±0,33 0,26-1,2	0,32±0,31 0-0,88	0,44±0,38 0-1,4
	ASAS	200	0,22±0,39 0-1,32	0,33±0,36 0-1,02	0,2±0,55 0-1,97	0,17±0,3 0-1,15
	ASAS	300	0,38±0,35 0-1,15	0,49±0,3 0,09-1,02	0,32±0,49 0-1,72	0,29±0,4 0-1,57
	ASAS	500	0,59±0,34 0-1,33	0,83±0,33 0,48-1,39	0,54±0,56 0-2,25	0,38±0,37 0-1,45
	ASAS	800	0,92±0,62 0-2,36	0,8±0,35 0-1,17	0,54±0,44 0-1,59	0,59±0,47 0-2,35

*Kontrol grubunda her iki tarafın değerleri birlikte ele alınmıştır.
Açıklamalar Tablo 4.14'teki gibidir.

5.TARTIŞMA

Bu bölümde önce, migren ve küme baş ağrısı altgruplarında, daha sonra allodinik hastalarda eksitabilite çalışmaları ile interiktal allodini üzerine tTMU'nun etkileri konusu üzerinde durulmuş ve bunlara ilişkin öneriler sunulmuştur.

5.1. MİGREN ve KÜME BAŞAĞRISINDA EKSİTABİLİTE ÇALIŞMALARI

Primer baş ağrısı gruplarından migren ve küme baş ağrısının ortak genetik özellikleri ve yapısal değişimleri olabildiği, birincil olarak SSS'deki değişikliklere bağlı geliştikleri öne sürülmüştür (7). Ancak korteks ve trigeminal yapıların eksitabilitesine yönelik yapılan önceki çalışmalarda değişken sonuçlar elde edilmiştir.

Bu çalışmada auralı, aurasız migren ve küme baş ağrısı hastaları ile sağlıklı kontrol grubunda semptomatik ve asemptomatik tarafın motor korteksi üzerinde belirlenen AME ve İME değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Önceki araştırmacıların pek çoğu (13, 14, 150, 160) buradaki bulgulara benzer şekilde aurasız, auralı migren ya da ailesel hemiplejik migren hastalarında sağlıklı deneklerle karşılaştırıldığında, motor eşiklerde anlamlı farklılık saptamamıştır. Khedr ve arkadaşlarının çalışmasında ise auralı ve aurasız migren hastalarında İME'de anlamlı düşüklük bulunmuş, kortikal hipereksitabileden söz edilmiştir (173). Öte yandan başka bir çalışmada İME değerlerinin anlamlı fark saptanmamakla birlikte yüksek olduğu belirtilmiştir (146). Bahsedilen çalışmalardan farklı bir bakış olarak, bu çalışmada semptomatik ve asemptomatik taraflardan kaydedilen değerler de kendi arasında karşılaştırılmış ve sonuçta farklılık bulunmamıştır.

Ayrıca, TMU çalışmalarında, İKF ve İKİ'nin ölçüldüğü çift uyarım testlerinde, auralı migren hastalarında alınan yanıtların, sağlık kontrol grubundan farklı olmadığı bildirilmiştir (13, 160, 174). Bunun yanı sıra kortikal hipereksitabilitenin varlığını öne süren araştırmacılar da bulunmaktadır (147). Yapılan bu çalışmada semptomatik tarafta uzun (10 ve 12 ms) ISI'larda elde edilen değerler İKF dönemi olarak birleştirildiğinde yalnız auralı migren hastalarında hipereksitabilite saptanmış, asemptomatik tarafta ise sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında baş ağrısı gruplarının hiçbirinde eksitabilite değişikliği görülmemiştir. Migren aurası ve baş ağrısı için temel patofizyolojik tetikleyicinin kortikal yayılan depresyon olduğu, bu sırada bol miktarda glutamat ve potasyum salınımının gerçekleştiği, ekstraselüler potasyum ile intraselüler sodyum ve klor düzeylerinde artış olduğu kabul edilmektedir (5). Bu çalışmada glutamaterjik-eksitator yapılarla ilişkili olduğu kabul edilen İKF döneminde (129), auralı migren hastalarında eksitabilite artışı izlenmiştir. Elde edilen bu veriler, auralı migrende interiktal dönemde semptomatik tarafta nöronal aşırı duyarlılık halini desteklemekte olup, aura sırasında görülen kortikal yayılan depresyonun gelişimine yatkınlığın interiktal dönemdeki elektrofizyolojik göstergesi olabileceğini akla getirmiştir.

Çift uyarım testleri ile her iki hemisfer üzerinde kaydedilen veriler biraraya getirildiğinde ise küme hastalarında, sağlıklı deneklerle karşılaştırılınca 3ms ISI'da azalmış İKİ'yi gösterir şekilde anlamlı fark bulunmuştur. Ancak 2ms ISI'da yapılan ölçümlerde anlamlı sonuç elde edilmemesi ve olgu sayısının az oluşu nedeniyle bu anlamlılığın çok güvenilir olmadığı düşünülmüştür. Böylelikle ağrının sıklıkla lokalize olduğu taraf dikkate alınmadığında, literatürde önceden bildirildiği gibi migren hastalarında ve ayrıca küme başağrılı hastalarda kortikal eksitabilite değişikliği saptanmamıştır. Bununla birlikte semptomatik taraf dikkate alınarak, hasta sayısının arttırdığı çalışmaların, başağrısı hastalarında kortikal eksitabiliteye yönelik bulgulara netlik kazandırması olası görünmektedir.

Çalışmada, göz kırpma refleksinin incelendiği ölçümlerde hasta grupları ile sağlıklı deneklerde semptomatik ve asemptomatik tarafta R2 eşik değerleri arasında da anlamlı fark saptanmamıştır. Bu refleksin toparlanmasına yönelik ölçümlerde ise semptomatik tarafta küme hastalarında erken (200 ve 300ms ISI ile alınan yanıtlar) ve geç (500 ve 800ms ISI ile alınan yanıtlar) dönemde, sağlıklı deneklerle karşılaştırıldığında anlamlı artış görülmüştür. Bununla birlikte, auralı migrenlilerde R2 toparlanmasında, anlamlı farklılık saptanmasa da artma eğilimi dikkati çekmiştir. Diğer yandan asemptomatik tarafta hem erken hem geç dönemde üç başağrısı grubunda da anlamlı olarak yüksek toparlanma oranları izlenmiştir. Kaydedilen yanıtlar genel olarak değerlendirildiğinde her üç başağrısı grubunda da trigeminal yapıların eksitabilitesinin iki yanlı artmış olduğu düşünülmüştür.

Önceki araştırmacılar tarafından aurasız migren hastalarında interiktal dönemde yapılan çalışmalarda, göz kırpma refleksinin R2 yanıtının toparlanması, sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılınca eksitabilite değişikliği görülmemiştir (167, 175). Bu sonuçların, spinal trigeminal duysal sistemde gelişen sensitizasyonun interiktal dönemde kalıcı olmadığını gösterdiği öne sürülmüştür (167). Ancak anılan çalışmalara katılan hastalarda allodini varlığı dikkate alınmamıştır. İnteriktal dönemdeki aurasız migren hastalarında yapılan bir başka çalışmada ise 250 ve 400ms ISI ile alınan yanıtlarda R2 toparlanması kontrol grubuyla karşılaştırılınca, bizim çalışmamızdaki bulgulara benzer şekilde, anlamlı artış olduğu görülmüştür (168).

Küme başağrısı tanımlı hastalarda da göz kırpma refleksi toparlanması araştırılmış olup, atak döneminde incelenen hastalarda semptomatik tarafta 300 ve 600ms ISI'da R2 toparlanmasında anlamlı yükseklik saptanmıştır (172). Bir başka çalışmada ağrılı tarafta belirgin olmak üzere trigeminal nosisepsiyonun kolaylaşmış olduğu gösterilmiştir (176). Bizim çalışmamızda ise erken ve geç dönem bulguları birleştirildiğinde, küme başağrısı grubunda asemptomatik tarafta da R2 toparlanmasında anlamlı artış görülmüştür. Primer başağrısı tipleri açısından karşılaştırıldığında, 500ms ISI'da auralı migrenlilerde asemptomatik tarafta kaydedilen göz kırpma refleksi toparlanması küme başağrılı gruptan yüksek bulunmuştur. Bu durum, auralı migrende başağrısının geliştiği bölgenin karşı tarafında, trigeminal hipereksitabilitenin daha belirgin olduğu lehine yorumlanmıştır.

Burada elde edilen bulgularla, primer başağrısı hastalarında klinik tablo tek yanlı izlense de trigeminal yapılarda iki yanlı eksitabilite değişikliklerine neden olabileceği sonucuna

varılmıştır. Bununla birlikte auralı migren hastalarında, serebral kortekste semptomatik tarafta, trigeminal yapılarda asemptomatik tarafta belirgin olmak üzere iki yanlı hipereksitabilite hali dikkati çekmiştir. Önceki çalışmalarda da serebral korteks ile beyinsapı arasındaki çapraz kolaylaştırıcı bir etkinin varlığından söz edilmiştir (16, 177). Ayrıca migren aurasının nedeni olarak kabul edilen tek yanlı kortikal yayılan depresyona, beyinsapında nöronal duyarlılaşmanın eşlik ettiği; bu sürecin başağrısı ile birlikte olan bulantı gibi belirtilerin gelişimindeki temel mekanizmayı oluşturduğu söylenmektedir (178). Öte yandan günümüze dek yapılan çalışmalarda kortikal yayılan depresyon ile santral sensitizasyon arasında net bir ilişki gösterilememiştir. Hayvan deneylerinde duraya uygulanan KCl enjeksiyonunun kortikal yayılan depresyonu tetiklemeksizin TNK'nın uyarılmasıyla allodiniye yol açığı gösterilmiş, böylelikle trigeminal afferentlerin uyarımının kortikal yayılan depresyonu takip etmeyebileceği ortaya konmuştur (39).

Migrenlilerdeki kadar belirgin olmamakla birlikte küme başağrısı hastalarında da, önceki çalışmalardan farklı olarak, iki yanlı hipereksitabilite görülmüştür. Bu durum patogeneze öne sürülen genetik yatkınlığın yanı sıra bölgesel yakın komşuluklar ve başağrısı sürecinde artmış bağlantılarla ve/veya nörojenik inflamasyonun kolaylaştırıcı etkisiyle ilişkilendirilebilir.

Çalışmaya katılan hasta gruplarının semptomatik ve asemptomatik taraflarından elde edilen bulgular karşılaştırıldığında ise, aurasız migren hastalarında AME değerinin, semptomatik tarafta anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır. Auralı migren ve küme hastalarında da AME ve İME değerlerinin benzer şekilde semptomatik tarafta daha düşük olduğu izlenimi alınmıştır. Bu bulgular başağrısının sıklıkla geliştiği tarafta membran uyarılabilirliğinde artışla ilişkili kortikal hipereksitabilite varlığını desteklemektedir. Bunun yanı sıra auralı migren hastalarında, semptomatik tarafta İKF döneminde alınan yanıtlarda eksitabilitede anlamlı artış izlenmiş, bu hasta grubunda yapılan göz kırpmaya refleksinin toparlanmasına yönelik ölçümlerde ise 500ms ISI'da asemptomatik taraftan uyarılarak aynı taraftan alınan yanıtlarda R2 toparlanmasında anlamlı artış saptanmıştır. Önceki analizlerde görüldüğü gibi bu bulgular, auralı migrenlilerde başağrısının geliştiği tarafta kortekste ve karşı tarafın beyinsapında nöronal hiperaktivitenin daha belirgin olduğunu düşündürmektedir.

5.2. ALLODİNİK HASTALARDA EKSİTABİLİTE ÇALIŞMALARI

Allodini varlığı ve ilişkili durumlar sıklıkla migren hastalarında araştırılmış, küme başağrısı gibi diğer primer başağrıların da bildirilmiştir. Bu çalışmada 30 hastadan 19'unda allodini saptanmış olup, hastaların 5'i küme başağrısı tanısı ile izlenmektedir.

Günümüze dek migrenliler arasında yapılan araştırmalarda, genellikle allodini ile ilişkili klinik özellikler araştırılmıştır. Allodininin yaşla azaldığı (106), arttığı (113) ya da yaşla ilişkisinin olmadığı (179) farklı yazarlar tarafından öne sürülmüştür. Kadınlarda ve sık atak geçirenlerde daha fazla görüldüğünü belirten çalışmalar (106) olduğu gibi, böyle bir ilişkinin olmadığını savunan araştırmacılar da bulunmaktadır (171, 179). Başağrısı şiddeti ile doğru orantılı bir ilişkiden de söz edilmektedir (50). Bu çalışmaya katılan hasta grubunda, allodini olan ve

olmayanların benzer yaş ortalamasına sahip olduğu, hastalık süresinin ve baş ağrısı şiddetinin allodinik hastalarda daha fazla olmakla birlikte anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Öte yandan Kalita ve arkadaşları hastalık süresi ile allodini varlığı arasında anlamlı ilişkiyi belirtmiştir (179). Bunun yanısıra, hastalar tanılarına göre gruplandırıldığında da tanı ve allodini gelişimi arasında ilişki saptanmamıştır. Ancak çalışmamızda migren hastaları epizodik ve kronik migren olarak gruplandırılmamıştır. Ayrıca ASL'ye verilen yanıtlar doğrultusunda belirlenen iktal allodini şiddeti ile interiktal allodini varlığı arasında da anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Yukarıda sıralanan bulgulara ek olarak allodinik grupta ailede baş ağrısı öyküsüne anlamlı olarak sık rastlanmıştır. İstatistiksel açıdan bakıldığında değerlendirilen hasta sayısının az oluşu net bir yargıya varmayı güçleştirmektedir. Önceki çalışmalarda (179) böyle bir ilişki görülmemiştir. Bununla birlikte primer baş ağrılarının genetik faktörlerle çevresel faktörlerin birbiriyle etkileşim halinde olduğu kompleks genetik hastalıklar olduğu kabul edilmektedir. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar allodininin genetik kökenli bir parçası olabileceği görüşünü desteklemektedir.

Çalışmada TMU ile yapılan çift uyarım testlerinde, allodinik primer baş ağrısı olgularında hem semptomatik hem asemptomatik taraftan kaydedilen yanıtlar değerlendirildiğinde, İKF'de anlamlı artış, İKİ'de azalma eğilimi saptanmıştır. Böylece, tüm hasta grubunda elde edilen bulgulardan farklı olarak allodiniklerde artmış glutamaterjik, azalmış GABAerjik uyarım ile ilişkili iki yanlı kortikal eksitabilite artışı daha net olarak izlenmiştir. İncelenen yayınlarda, daha önce allodinik hastalarda kortikal eksitabiliteye yönelik araştırma yapılmadığı görülmüştür. Ayrıca allodinik hastalarda deneysel çalışmalara da dayanarak, santral sensitizasyon sürecinde kortikal ve subkortikal hipereksitabilite geliştiği kabul edilmektedir (17). Bu çalışmadaki bulgularımız, Burstein ve arkadaşlarının belirttiği artmış eksitabilite halinin allodini varlığında iki yanlı olduğu görüşünü ilk kez ortaya koymaktadır.

Ayrıca, allodinik hastalarda göz kırpma refleksinin toparlanmasına yönelik ölçümlerde R2 toparlanmasının artmış olduğu görülmüş, bu artış SS ve ASS yanıtlarında 800ms ISI'da anlamlılık kazanmıştır. Böylelikle allodinik hastalar, allodinik olmayanlarla karşılaştırıldığında beyinsapındaki trigeminal yapılarda bir hipereksitabilite halinin var olduğu sonucuna varılmıştır. Öte yandan ASAS yanıtlarında da R2 toparlanmasının allodiniklerde anlamlı fark saptanmasa da yüksek olduğu izlenmiştir. Bu nedenle iki yanlı eksitabilite artışına eğilimden söz edilebileceği düşünülmüştür.

Yukarıda belirtilen bulgularımızı destekler şekilde, allodinik migren hastalarında göz kırpma refleksinin eksitabilitesini değerlendirmeye yönelik yapılan bir çalışmada kısa (150 ve 300ms) ISI'larda R2 toparlanmasında sağlıklı deneklerle karşılaştırıldığında iki yanlı anlamlı artış görülmüştür. Bununla beraber aynı çalışmada sağ ve sol uyarım tarafları ve baş ağrısı tarafları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (171). Bizim çalışmamızda, korteks ve trigeminal yapıların eksitabilitesine yönelik ölçümlerde değerlendirilen allodinik hastaların çoğunun interiktal dönemde de allodini olduğu görülmektedir. Elde edilen bulgular Shibata ve arkadaşlarının interiktal allodini saptanan hastalarda göz kırpma refleksi eksitabilitesini

araştırdığı sözü edilen çalışması (171) ile uyumludur. Öte yandan migren hastalarında yapılan bir başka çalışmada sağlıklı kontrol gurubuyla karşılaştırıldığında R2 toparlanması incelenerek göz kırpmaya refleksi eksitabilitesinde farklılık saptanmamış, bu durum migrende beyinde gelişen disfonksiyonun geçici olmasıyla ilişkilendirilmiştir (175). Ancak bu çalışmada allodini varlığı irdelenmemiştir. Belirtilen çalışmalar değerlendirildiğinde, interiktal allodini geliştiğinde, yerleşmiş bir santral sensitizasyonun yol açtığı interiktal dönemde de kalıcı seyredabilen hipereksitabilite halinden söz edilebileceği düşünülmüştür.

Özetle, allodinik hastalarda korteks ve trigeminal yapıların eksitabilitesine yönelik yapılan ölçümler, bu hastalarda iki yanlı artmış eksitabiliteyi desteklemektedir. Önceki çalışmalardan farklı olarak çalışmaya alınan hasta grubuna allodinik küme hastaları da dahil edilmiştir.

Migrenli olgular alt grup olarak incelendiğinde TMU ile alınan kayıtlarda allodinisi olan hastalarda, allodinisi olmayanlarla karşılaştırıldığında, semptomatik ve asemptomatik tarafta elde edilen bulgular azalmış İKİ ve artmış İKF'yi destekler niteliktedir. Ancak istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır. Küme başağrısı tanılı hastalarda da benzer sonuçların elde edilmesi nedeniyle, anlamlı farklılık saptanmayışı hasta sayısının az olması ile ilişkilendirilmiştir. Migren hastalarında göz kırpmaya refleksi toparlanması incelendiğinde ise allodiniklerde R2 toparlanmasında artma eğilimi görülmüş, SS ve SAS yanıtlarında anlamlı fark saptanmamıştır.

Öte yandan, migren hastalarında TMU yöntemiyle çift uyarım testleri kullanılarak motor korteks eksitabilitesinin değerlendirildiği çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (147, 149, 150). Bu çalışmadaki bulgulardan yola çıkarak bu değişken sonuçların santral sensitizasyon sürecinin dalgalanması ile ilişkili olduğu düşünülebilir. Hastaların bazılarında yalnızca ağrı sırasında beyin farklı bölgelerinde geçici bir disfonksiyon gelişirken, santral sensitizasyon "kalıcı" hal aldığına kortikal hipereksitabilitenin görece süreklilik gösterdiği öne sürülebilir.

Bahsedilen santral sensitizasyonun klinik karşılığı olan allodini olgusunu bildiren hastalarda, atak sırasında kullanılan triptan tedavisinin etkin olabilmesi için bir zaman aralığının söz konusu olduğu, allodini geliştikten sonra tedaviden fayda görülmeyeceği öne sürülmüştür. Yapılan çalışmalarda atağın erken döneminde triptan tedavisinin başarılı olduğu bildirilmiştir (111, 180). Ancak bu çalışmalarda tedavi başarısının araştırılmasında klinik bulgular dikkate alınmıştır. Dolayısıyla, santral sensitizasyon gelişimi sürecinde, bilinen ve gelecekte geliştirilecek olan atak tedavilerinin etkinliğinin değerlendirilmesinde, eksitabilite çalışmalarından da yararlanılması uygun bir yaklaşım olacaktır.

Bunun yanısıra sık atak geçiren migren hastalarının dahil edildiği bir çalışmada (181) migrende önleyici tedavi için verilen topiramat tedavisi sonrası, görsel ve motor korteks eşiklerinde artış görülmüştür. Topiramatın görsel korteks eksitabilitesinde değişimlere yol açtığını bildiren başka TMU çalışmaları da vardır (182). Bu nedenle allodini gelişmiş olan hastalarda atağın akut tedavisinde kullanılan ilaçların yanında, SSS ekstabilesinde değişikliğe yol açacak atak önleyici ilaçların etkinliğinin araştırılmasında, tedavi stratejilerinin

geliştirilmesinde, TMU ve göz kırpmaya refleksi çalışmalarının katkı ve yararının olabileceği düşünülebilir.

5.3. İNTERİKTAL ALLODİNİ ÜZERİNE tTMU'NUN ETKİLERİ

Sağlıklı kişilerde yapılan bir tTMU çalışmasında motor kortekse uygulanan 1 Hz tTMU sonrasında göz kırpmaya refleksinin R2 yanıtının toparlanmasının baskılandığı saptanmıştır (16). Ancak auralı migren hastalarında 1 Hz tTMU ile kortikal eksitabilitede paradoks kolaylaştırıcı etki izlenmiş, 10 Hz tTMU ile ise bu etkinin tersine çevrildiği öne sürülmüştür (14). Bu çalışmada motor kortekse uygulanan yüksek frekanslı tTMU sonrasında belirtildiği şekilde allodini algısındaki klinik değişimler ve bu uygulamanın göz kırpmaya refleksi üzerine etkisi araştırılmıştır.

Klinik bulgulara bakıldığında, 10Hz tTMU ile bildirilen klinik düzelme, sahte uyarımla karşılaştırıldığında hem erken (10.dk) hem geç (1.saat) dönemde daha fazla olup, özellikle geç dönemde belirgin iyileşmeyi gösterir şekilde anlamlı farklılık saptanmıştır. Öte yandan sahte uyarımın ardından erken dönemde ihmal edilemez bir plasebo etkisi görülmüştür.

Allodini gelişen hastalarda farmakolojik tedavinin başarısız hale geldiği konusunda klinik gözlemler, TMU yönteminin tedavide kullanabilmesinin önemini arttırmaktadır. Auralı migren hastalarında yapılan bir çalışmada, aura döneminde uygulanan tek TMU ile atağın erken döneminde sahte uyarımla karşılaştırıldığında ağrıda belirgin azalma ve tedaviden sonraki 24. ve 48. saatlerde daha yüksek oranda ağrısızlık bildirilmiştir (183). Bizim çalışmamızda, yüksek frekanslı tTMU'nun allodini kliniğini belirgin şekilde iyileştirdiği sonucuna varılabilmektedir. Ancak bu uygulamanın klinik pratikte işe yararlılığının netleşmesi için daha çok sayıda hasta ile allodini algısında uzun dönemde gelişen değişimlerin araştırılması uygun olacaktır.

Allodinik hastalarda sahte uyarım ve 10 Hz tTMU sonrası göz kırpmaya refleksinin toparlanmasında gelişen değişimler incelendiğinde sahte uyarım sonrası ASS, tTMU sonrası ASAS yanıtlarında 800ms ISI ile R2 toparlanmasında, uygulama öncesi ile karşılaştırıldığında anlamlı azalma saptanmıştır. Ancak hasta sayısının azlığı nedeniyle bu anlamlılık çok güvenilir bulunmayabilir. Bununla birlikte, yüksek frekanslı tTMU ile plasebodan üstün, anlamlı klinik düzelme elde edilmiştir. Bu nedenle sonraki çalışmaların hasta sayısı artırılarak yapılması uygun bir yaklaşım olacaktır.

5.4. PRİMER BAŞAĞRISI HASTALARINDA EKSİTABİLİTE ÇALIŞMALARI İLE ELDE EDİLEN BULGULARIN GENEL DEĞERLENDİRMESİ ve SONSÖZ

Bu çalışmada elde edilen bulgular, primer başağrısı hastalarında interiktal dönemde SSS'nin farklı yapılarında hipereksitabilitenin varlığını, allodinik hastalarda ise hem trigeminal, hem kortikal yapılarda iki yanlı belirgin bir eksitabilite artışını göstermektedir. Sözü edilen allodini olgusu santral sensitizasyonun klinik göstergesi olarak kabul edilmektedir. Pek çok araştırmacı, santral sensitizasyon gelişimi sonrasında atak tedavisinin başarısızlığı üzerinde durmuştur. Bu nedenle çalışmamız sonucunda, akut ve önleyici tedavilerinin etkinliğinin

değerlendirilmesinde eksitabiliteye yönelik ölçümlerin kullanılmasının yararlı olabileceği öne sürülmüştür.

Ayrıca, yerleşmiş bir santral sensitizasyonun kalıcı hipereksitabiliteye yol açarak interiktal dönemde de allodini gelişimine yol açacağı düşünülmektedir. Buna yönelik olarak interiktal dönemde motor korteks üzerine uygulanan 10Hz tTMU'nun trigeminal yapılara ve interiktal allodini algısına etkisi araştırılmıştır. Burada sahte uyarımla karşılaştırıldığında tTMU ile etkin bir klinik iyileşme elde edilmiştir. Öte yandan, göz kırpmaya refleksi ile elde edilen verilerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadığı için bu bulgular beyinsapı düzeyinde elektrofizyolojik verilerle desteklenememiş, sonraki çalışmalarda hasta sayısı artırılarak ve ek yöntemlerden de yararlanılarak daha net bir değerlendirmeye gidilebileceği düşünülmüştür.

Bu çalışmaya Uluslararası Başağrısı Derneğinin 2004 yılında yayınladığı sınıflamaya uygun olarak standart tanı almış primer başağrısı hastaları alınmıştır. Çalışmaya katılan tüm olgulara tek ve ayrıntılı bir inceleme şemasının izlendiği sorgu ve ölçümler yapılmıştır. Bu ölçümlerle elde edilen veriler farklı açılardan değerlendirilerek, bulguların çoklu yaklaşımlarla denetlenmesine olanak sağlamıştır. Allodini bulgusunun da çok ayrıntılı şekilde ve farklı yöntemlerle ölçülmesi ve elektrofizyolojik verilerle korele edilmesi literatürde ilk kez gerçekleştirilmiştir. Tüm bu sıralanan özellikler çalışmamızın güçlü yönlerini oluşturmaktadır. Öte yandan bu çalışmada, bazı ölçümlerde hasta sayısının görece az oluşu net bir yargıya varmayı güçleştirmektedir.

Sonuç olarak, bu çalışmada elde edilen bulgulardan yola çıkılarak, TMU ve göz kırpmaya refleksi çalışmalarının, başağrısı ve allodini gelişim mekanizmalarının araştırılmasındaki katkısının yanında tedavi stratejilerinin belirlenmesi ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde; tTMU'nun da en azından allodinili olgularda tedavi amacıyla da denenebilecek yöntemler olduğu kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Boes CJ, Capobianco DJ, Cutrer FM, Dodick DW. Headache and other craniofacial pain. İçinde Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J (Ed.). Neurology In Clinical Practice, 5th edition. Philadelphia: Elsevier; 2008. s. 2011-59.
2. Headache Classification Committee. The International Classification of Headache Disorders, 2nd Edition. Cephalalgia. 2004;24:1-160.
3. Lipton RB, Silberstein SD, Dodick DW. Overview of diagnosis and classification. İçinde Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW (Ed.). Headache and Other Head Pain, 8th edition. New York: Oxford University Press; 2008. s. 29-43.
4. Goadsby PJ, Oshinsky ML. Pathophysiology of headache. İçinde Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW (Ed.). Wolff's Headache and Other Head Pain, 8th edition. New York Oxford University Press; 2008. s. 105-19.
5. Eikermann-Haerter K, Moskowitz M. Pathophysiology of Aura. İçinde Silberstein S, Lipton RB, Dodick DW (Ed.). Wolff's Headache and Other Head Pain, 8th edition. New York: Oxford University Press; 2008. s. 121-31.
6. Leroux E, Ducros A. Cluster headache. Orphanet J Rare Dis. 2008;3:20. PMCID: 2517059.
7. Nardone R, Ausserer H, Bratti A, Covi M, Lochner P, Marth R, ve ark. Trigemino-cervical reflex abnormalities in patients with migraine and cluster headache. Headache. 2008;48(4):578-85.
8. Lipton RB, Bigal ME, Ashina S, Burstein R, Silberstein S, Reed ML, ve ark. Cutaneous allodynia in the migraine population. Ann Neurol. 2008;63(2):148-58. PMCID: 2729495.
9. Schurks M, Diener HC. Migraine, allodynia, and implications for treatment. Eur J Neurol. 2008;15(12):1279-85.
10. Marmura MJ, Abbas M, Ashkenazi A. Dynamic mechanical (brush) allodynia in cluster headache: a prevalence study in a tertiary headache clinic. J Headache Pain. 2009;10(4):255-8.
11. Larner AJ. Concurrence of primary headaches: Lane and Davies (2006) revisited. J Headache Pain. 2009;10(2):133.
12. Kobayashi M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. Lancet Neurol. 2003;2(3):145-56.
13. Werhahn KJ, Wiseman K, Herzog J, Forderreuther S, Dichgans M, Straube A. Motor cortex excitability in patients with migraine with aura and hemiplegic migraine. Cephalalgia. 2000;20(1):45-50.
14. Brighina F, Palermo A, Daniele O, Aloisio A, Fierro B. High-frequency transcranial magnetic stimulation on motor cortex of patients affected by migraine with aura: a way to restore normal cortical excitability? Cephalalgia. 2010;30(1):46-52.
15. Perrotta A, Serrao M, Sandrini G, Bogdanova D, Tassorelli C, Bartolo M, ve ark. Reduced habituation of trigeminal reflexes in patients with episodic cluster headache during cluster period. Cephalalgia. 2008;28(9):950-9.
16. De Vito A, Gastaldo E, Tugnoli V, Eleopra R, Casula A, Tola MR, ve ark. Effect of slow rTMS of motor cortex on the excitability of the blink reflex: a study in healthy humans. Clin Neurophysiol. 2009;120(1):174-80.
17. Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh I, Ransil BJ, Bajwa ZH. An association between migraine and cutaneous allodynia. Ann Neurol. 2000;47(5):614-24.
18. Ekizoglu E, Baykan B, Orhan EK, Ertas M. The analysis of allodynia in patients with idiopathic intracranial hypertension. Cephalalgia. 2012; 32(14):1049-58.

19. Burstein R, Cutrer MF, Yarnitsky D. The development of cutaneous allodynia during a migraine attack clinical evidence for the sequential recruitment of spinal and supraspinal nociceptive neurons in migraine. *Brain*. 2000;123 (Pt 8):1703-9.
20. Goadsby PJ. Migraine, allodynia, sensitisation and all of that. *Eur Neurol*. 2005;53 Suppl 1:10-6.
21. Bartsch T, Goadsby PJ. Stimulation of the greater occipital nerve induces increased central excitability of dural afferent input. *Brain*. 2002;125(Pt 7):1496-509.
22. Scholz J, Woolf CJ. Can we conquer pain? *Nat Neurosci*. 2002;5 Suppl:1062-7.
23. Young W, Cook B, Malik S, Shaw J, Oshinsky M. The first 5 minutes after greater occipital nerve block. *Headache*. 2008;48(7):1126-8.
24. Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature*. 1997;389(6653):816-24.
25. Hou M, Uddman R, Tajti J, Kanje M, Edvinsson L. Capsaicin receptor immunoreactivity in the human trigeminal ganglion. *Neurosci Lett*. 2002;330(3):223-6.
26. Lovati C, D'Amico D, Bertora P. Allodynia in migraine: frequent random association or unavoidable consequence? *Expert Rev Neurother*. 2009;9(3):395-408.
27. Wieseler J, Ellis A, Sprunger D, Brown K, McFadden A, Mahoney J, et al. A novel method for modeling facial allodynia associated with migraine in awake and freely moving rats. *J Neurosci Methods*. 2010;185(2):236-45. PMID: 2814932.
28. Woolf CJ, Wall PD. Relative effectiveness of C primary afferent fibers of different origins in evoking a prolonged facilitation of the flexor reflex in the rat. *J Neurosci*. 1986;6(5):1433-42.
29. Tracey I, Mantyh PW. The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron*. 2007;55(3):377-91.
30. Woolf CJ, Thompson SW. The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation; implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain*. 1991;44(3):293-9.
31. Rogawski MA. Common pathophysiologic mechanisms in migraine and epilepsy. *Arch Neurol*. 2008;65(6):709-14.
32. Ramadan NM. The link between glutamate and migraine. *CNS Spectr*. 2003;8(6):446-9.
33. Ren K, Dubner R. Pain facilitation and activity-dependent plasticity in pain modulatory circuitry: role of BDNF-TrkB signaling and NMDA receptors. *Mol Neurobiol*. 2007;35(3):224-35.
34. Giniatullin R, Nistri A, Fabbretti E. Molecular mechanisms of sensitization of pain-transducing P2X3 receptors by the migraine mediators CGRP and NGF. *Mol Neurobiol*. 2008;37(1):83-90.
35. Goadsby PJ, Hoskin KL. The distribution of trigeminovascular afferents in the nonhuman primate brain *Macaca nemestrina*: a c-fos immunocytochemical study. *J Anat*. 1997;190 (Pt 3):367-75. PMID: 1467617.
36. Zagami AS, Lambert GA. Stimulation of cranial vessels excites nociceptive neurones in several thalamic nuclei of the cat. *Exp Brain Res*. 1990;81(3):552-66.
37. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science*. 2000;288(5472):1765-9.
38. Bartsch T, Goadsby PJ. Increased responses in trigeminocervical nociceptive neurons to cervical input after stimulation of the dura mater. *Brain*. 2003;126(Pt 8):1801-13.
39. Fioravanti B, Kasasbeh A, Edelmayer R, Skinner DP, Jr., Hartings JA, Burklund RD, et al. Evaluation of cutaneous allodynia following induction of cortical spreading depression in freely moving rats. *Cephalalgia*. 2011;31(10):1090-100.

40. Arendt-Nielsen L, Laursen RJ, Drewes AM. Referred pain as an indicator for neural plasticity. *Prog Brain Res*. 2000;129:343-56.
41. Behbehani MM. Functional characteristics of the midbrain periaqueductal gray. *Prog Neurobiol*. 1995;46(6):575-605.
42. Matharu MS, Bartsch T, Ward N, Frackowiak RS, Weiner R, Goadsby PJ. Central neuromodulation in chronic migraine patients with suboccipital stimulators: a PET study. *Brain*. 2004;127(Pt 1):220-30.
43. Bigal ME, Lipton RB. Clinical course in migraine: conceptualizing migraine transformation. *Neurology*. 2008;71(11):848-55.
44. De Marinis M, Pujia A, Colaizzo E, Accornero N. The blink reflex in "chronic migraine". *Clin Neurophysiol*. 2007;118(2):457-63.
45. Landy SH, McGinnis JE, McDonald SA. Clarification of developing and established clinical allodynia and pain-free outcomes. *Headache*. 2007;47(2):247-52.
46. Jakubowski M, Silberstein S, Ashkenazi A, Burstein R. Can allodynic migraine patients be identified interictally using a questionnaire? *Neurology*. 2005;65(9):1419-22.
47. LoPinto C, Young WB, Ashkenazi A. Comparison of dynamic (brush) and static (pressure) mechanical allodynia in migraine. *Cephalalgia*. 2006;26(7):852-6.
48. Young WB, Richardson ES, Shukla P. Brush allodynia in hospitalized headache patients. *Headache*. 2005;45(8):999-1003.
49. Schoenen J, De Klippel N, Giurgea S, Herroelen L, Jacquy J, Louis P, ve ark. Almotriptan and its combination with aceclofenac for migraine attacks: a study of efficacy and the influence of auto-evaluated brush allodynia. *Cephalalgia*. 2008;28(10):1095-105.
50. Guy N, Marques AR, Orliaguet T, Lanteri-Minet M, Dallel R, Clavelou P. Are there differences between cephalic and extracephalic cutaneous allodynia in migraine patients? *Cephalalgia*. 2010;30(7):881-6.
51. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgia and facial pain. *Cephalalgia*. 1988;8:1-96.
52. Ertas M, Baykan B, Orhan EK, Zarifoglu M, Karli N, Saip S, ve ark. One-year prevalence and the impact of migraine and tension-type headache in Turkey: a nationwide home-based study in adults. *J Headache Pain*. 2012;13(2):147-57. PMID: 3274583.
53. Lipton RB, Hamelsky SW, Steward WF. Epidemiology and Impact of Headache. İçinde Silberstein S, Lipton RB, Dalessio DJ (Ed.). *Wolff's Headache and Other Head Pain*, 7th edition. New York: Oxford University Press; 2001. s. 85-107.
54. Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, van Eijk R, Oefner PJ, Hoffman SM, ve ark. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4. *Cell*. 1996;87(3):543-52.
55. De Fusco M, Marconi R, Silvestri L, Atorino L, Rampoldi L, Morgante L, ve ark. Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na⁺/K⁺ pump alpha2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Nat Genet*. 2003;33(2):192-6.
56. Vanmolkot KR, Babini E, de Vries B, Stam AH, Freilinger T, Terwindt GM, ve ark. The novel p.L1649Q mutation in the SCN1A epilepsy gene is associated with familial hemiplegic migraine: genetic and functional studies. *Mutation in brief #957*. Online. *Hum Mutat*. 2007;28(5):522.
57. Ferrari MD, Dichgans M. Genetics of primary headache. İçinde Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW (Ed.). *Wolff's Headache and Other Head Pain*, 8th edition. New York: Oxford University Press; 2008. s. 133-49.

58. Olesen J, Friberg L, Olsen TS, Iversen HK, Lassen NA, Andersen AR, ve ark. Timing and topography of cerebral blood flow, aura, and headache during migraine attacks. *Ann Neurol*. 1990;28(6):791-8.
59. Leão AAP. Spreading depression of activity in cerebral cortex. *J Neurophysiol*. 1944;7:359-90.
60. Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med*. 2002;8(2):136-42.
61. Pietrobon D, Striessnig J. Neurobiology of migraine. *Nat Rev Neurosci*. 2003;4:386-98.
62. Bahra A, Matharu MS, Buchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Brainstem activation specific to migraine headache. *Lancet*. 2001;257:1016-7.
63. Schoenen J, Thomsen LL. Neurophysiology and autonomic dysfunction in migraine. İçinde Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KM (Ed.). *The Headaches*, 2nd edition. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2000. s. 301-12.
64. Silberstein SD, Young WB. Migraine aura and prodrome. *Semin Neurol*. 1995;15(2):175-82.
65. Eriksen MK, Thomsen LL, Olesen J. Implications of clinical subtypes of migraine with aura. *Headache*. 2006;46(2):286-97.
66. Silberstein S, Saper J, Freitag F. *Migraine Diagnosis and Treatment*. İçinde Silberstein S, Lipton RB, Dalessio DJ (Ed.). *Wolff's Headache and Other Head Pain*, 7th edition. New York: Oxford University Press; 2001. s. 121-237.
67. Thomsen LL, Eriksen MK, Roemer SF, Andersen I, Olesen J, Russell MB. A population-based study of familial hemiplegic migraine suggests revised diagnostic criteria. *Brain*. 2002;125(Pt 6):1379-91.
68. Stewart WF, Shechter A, Lipton RB. Migraine heterogeneity. Disability, pain intensity, and attack frequency and duration. *Neurology*. 1994;44(6 Suppl 4):S24-39.
69. Silberstein SD. Migraine symptoms: results of a survey of self-reported migraineurs. *Headache*. 1995;35(7):387-96.
70. Young WB, Peres MF, Rozen TD. Modular headache theory. *Cephalalgia*. 2001;21(8):842-9.
71. Matchar DB, Young WB, Rosenberg JH, Pietrzak MP, Silberstein SD, Lipton RB, ve ark. Evidence-based guidelines for migraine headache in primary care setting: pharmacological management of acute attacks. *American Academy of Neurology*. 2000:1-58.
72. Silberstein SD, Goadsby PJ. Migraine: preventive treatment. *Cephalalgia*. 2002;22(7):491-512.
73. Katsarava Z, Obermann M, Yoon MS, Dommès P, Kuznetsova J, Weimar C, ve ark. Prevalence of cluster headache in a population-based sample in Germany. *Cephalalgia*. 2007;27(9):1014-9.
74. Sjaastad O, Bakketeig LS. Cluster headache prevalence. Vaga study of headache epidemiology. *Cephalalgia*. 2003;23(7):528-33.
75. Torelli P, Castellini P, Cucurachi L, Devetak M, Lambru G, Manzoni GC. Cluster headache prevalence: methodological considerations. A review of the literature. *Acta Biomed*. 2006;77(1):4-9.
76. Torelli P, Cologno D, Cademartiri C, Manzoni GC. Application of the International Headache Society classification criteria in 652 cluster headache patients. *Cephalalgia*. 2001;21(2):145-50.
77. Schurks M, Kurth T, de Jesus J, Jonjic M, Roskopf D, Diener HC. Cluster headache: clinical presentation, lifestyle features, and medical treatment. *Headache*. 2006;46(8):1246-54.
78. Lampl C. Childhood-onset cluster headache. *Pediatr Neurol*. 2002;27(2):138-40.

79. Ekbom K. Cluster headache: a clinical and pathological overview. İçinde Olesen J, Goadsby PJ (Ed.). Cluster Headache and Related Conditions. New York Oxford University Press; 1999. s. 13-22.
80. May A, Bahra A, Buchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Hypothalamic activation in cluster headache attacks. *Lancet*. 1998;352(9124):275-8.
81. Goadsby PJ. Animal studies relevant to cluster headache. İçinde Olesen J, Goadsby PJ (Ed.). Cluster Headache and Related Conditions. New York Oxford University Press; 1999. s. 111-6.
82. Ambrosini A, Maertens de Noordhout A, Schoenen J. Neuromuscular transmission in migraine: a single-fiber EMG study in clinical subgroups. *Neurology*. 2001;56(8):1038-43.
83. Ertas M, Baslo MB. Abnormal neuromuscular transmission in cluster headache. *Headache*. 2003;43(6):616-20.
84. Svensson D, Ekbom K, Pedersen NL, Traff H, Waldenlind E. A note on cluster headache in a population-based twin register. *Cephalalgia*. 2003;23(5):376-80.
85. Matharu SM, Goadsby PJ. Trigeminal Autonomic Cephalgias: Diagnosis and Management. İçinde Silberstein S, Lipton RB, Dodick DW (Ed.). *Wolff's Headache and Other Head Pain*, 8th edition. New York: Oxford University Press; 2008. s. 379-430.
86. Rainero I, Gallone S, Rubino E, Ponzo P, Valfre W, Binello E, ve ark. Haplotype analysis confirms the association between the HCRT2 gene and cluster headache. *Headache*. 2008;48(7):1108-14.
87. Cevoli S, Pizza F, Grimaldi D, Nicodemo M, Favoni V, Pierangeli G, ve ark. Cerebrospinal fluid hypocretin-1 levels during the active period of cluster headache. *Cephalalgia*. 2011;31(8):973-6.
88. Rainero I, Rubino E, Gallone S, Fenoglio P, Negro E, De Martino P, ve ark. Cluster headache is associated with the alcohol dehydrogenase 4 (ADH4) gene. *Headache*. 2010;50(1):92-8.
89. Lawrence AJ, Cowen MS, Yang HJ, Chen F, Oldfield B. The orexin system regulates alcohol-seeking in rats. *Br J Pharmacol*. 2006;148(6):752-9. PMID: 1617074.
90. Levy MJ, Matharu MS, Meeran K, Powell M, Goadsby PJ. The clinical characteristics of headache in patients with pituitary tumours. *Brain*. 2005;128(Pt 8):1921-30.
91. Mjaset C, Russell MB. Secondary chronic cluster headache due to trigeminal nerve root compression. *Acta Neurol Scand*. 2010;122(6):373-6.
92. Favier I, van Vliet JA, Roon KI, Witteveen RJ, Verschuuren JJ, Ferrari MD, ve ark. Trigeminal autonomic cephalgias due to structural lesions: a review of 31 cases. *Arch Neurol*. 2007;64(1):25-31.
93. Bahra A, May A, Goadsby PJ. Cluster headache: a prospective clinical study with diagnostic implications. *Neurology*. 2002;58(3):354-61.
94. Ekbom K. Evaluation of clinical criteria for cluster headache with special reference to the classification of the International Headache Society. *Cephalalgia*. 1990;10(4):195-7.
95. Torelli P, Manzoni GC. Pain and behaviour in cluster headache. A prospective study and review of the literature. *Funct Neurol*. 2003;18(4):205-10.
96. Cohen AS, Matharu MS, Goadsby PJ. Trigeminal autonomic cephalgias: current and future treatments. *Headache*. 2007;47(6):969-80.
97. van Vliet JA, Bahra A, Martin V, Ramadan N, Aurora SK, Mathew NT, ve ark. Intranasal sumatriptan in cluster headache: randomized placebo-controlled double-blind study. *Neurology*. 2003;60(4):630-3.
98. Rapoport AM, Mathew NT, Silberstein SD, Dodick D, Tepper SJ, Sheftell FD, ve ark. Zolmitriptan nasal spray in the acute treatment of cluster headache: a double-blind study. *Neurology*. 2007;69(9):821-6.

99. Centonze V, Bassi A, Causarano V, Dalfino L, Cassiano MA, Centonze A, ve ark. Sumatriptan overuse in episodic cluster headache: lack of adverse events, rebound syndromes, drug dependence and tachyphylaxis. *Funct Neurol*. 2000;15(3):167-70.
100. Fogan L. Treatment of cluster headache. A double-blind comparison of oxygen v air inhalation. *Arch Neurol*. 1985;42(4):362-3.
101. Ekbom K, Paalzow L, Waldenlind E. Low biological availability of ergotamine tartrate after oral dosing in cluster headache. *Cephalalgia*. 1981;1(4):203-7.
102. Pieper DR, Dickerson J, Hassenbusch SJ. Percutaneous retrogasserian glycerol rhizolysis for treatment of chronic intractable cluster headaches: long-term results. *Neurosurgery*. 2000;46(2):363-8; discussion 8-70.
103. McClelland S, 3rd, Tendulkar RD, Barnett GH, Neyman G, Suh JH. Long-term results of radiosurgery for refractory cluster headache. *Neurosurgery*. 2006;59(6):1258-62; discussion 62-3.
104. Bartsch T, Pinsker MO, Rasche D, Kinfe T, Hertel F, Diener HC, ve ark. Hypothalamic deep brain stimulation for cluster headache: experience from a new multicase series. *Cephalalgia*. 2008;28(3):285-95.
105. Busch V, Jakob W, Juergens T, Schulte-Mattler W, Kaube H, May A. Occipital nerve blockade in chronic cluster headache patients and functional connectivity between trigeminal and occipital nerves. *Cephalalgia*. 2007;27(11):1206-14.
106. Bigal ME, Ashina S, Burstein R, Reed ML, Buse D, Serrano D, ve ark. Prevalence and characteristics of allodynia in headache sufferers: a population study. *Neurology*. 2008;70(17):1525-33. PMID: 2664547.
107. Tietjen GE, Brandes JL, Peterlin BL, Eloff A, Dafer RM, Stein MR, ve ark. Allodynia in migraine: association with comorbid pain conditions. *Headache*. 2009;49(9):1333-44.
108. Lovati C, D'Amico D, Bertora P, Rosa S, Suardelli M, Mailland E, ve ark. Acute and interictal allodynia in patients with different headache forms: an Italian pilot study. *Headache*. 2008;48(2):272-7.
109. Cooke L, Eliasziw M, Becker WJ. Cutaneous allodynia in transformed migraine patients. *Headache*. 2007;47(4):531-9.
110. Ashkenazi A, Young WB. Dynamic mechanical (brush) allodynia in cluster headache. *Headache*. 2004;44(10):1010-2.
111. Goadsby PJ, Zanchin G, Geraud G, de Klippel N, Diaz-Insa S, Gobel H, ve ark. Early vs. non-early intervention in acute migraine-'Act when Mild (AwM)'. A double-blind, placebo-controlled trial of almotriptan. *Cephalalgia*. 2008;28(4):383-91.
112. Burstein R, Collins B, Jakubowski M. Defeating migraine pain with triptans: a race against the development of cutaneous allodynia. *Ann Neurol*. 2004;55(1):19-26.
113. Mathew NT, Kailasam J, Seifert T. Clinical recognition of allodynia in migraine. *Neurology*. 2004;63(5):848-52.
114. Diamond S, Freitag FG, Feoktistov A, Nissan G. Sumatriptan 6 mg subcutaneous as an effective migraine treatment in patients with cutaneous allodynia who historically fail to respond to oral triptans. *J Headache Pain*. 2007;8(1):13-8.
115. Levy D, Jakubowski M, Burstein R. Disruption of communication between peripheral and central trigeminovascular neurons mediates the antimigraine action of 5HT 1B/1D receptor agonists. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(12):4274-9. PMID: 384731.
116. George MS. Stimulating the brain. *Sci Am*. 2003;289(3):66-73.
117. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*. 1985;1(8437):1106-7.

118. Barker AT. The history and basic principles of magnetic nerve stimulation. İçinde Pascal-Leone A, Davey N, Rothwell J, Wassermann E, Puri B (Ed.). Handbook of Transcranial Magnetic Stimulation. London: Arnold; 2002. s. 3-17.
119. Thickbroom GW, Mastaglia FL. Mapping studies. İçinde Pascal-Leone A, Davey N, Rothwell J, Wassermann E, Puri B (Ed.). Handbook of Transcranial Magnetic Stimulation. London: Arnold; 2002. s. 127-40.
120. Rossini PM, Rossi S. Clinical applications of motor evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1998;106(3):180-94.
121. Abbruzzese G, Trompetto C. Clinical and research methods for evaluating cortical excitability. *J Clin Neurophysiol.* 2002;19(4):307-21.
122. Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, ve ark. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1994;91(2):79-92.
123. Ziemann U, Lonnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W. Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Ann Neurol.* 1996;40(3):367-78.
124. Hess CW, Mills KR, Murray NM. Responses in small hand muscles from magnetic stimulation of the human brain. *J Physiol.* 1987;388:397-419. PMID: 1192555.
125. Rossini PM, Rossi S. Transcranial magnetic stimulation: diagnostic, therapeutic, and research potential. *Neurology.* 2007;68(7):484-8.
126. Triggs WJ, Macdonell RA, Cros D, Chiappa KH, Shahani BT, Day BJ. Motor inhibition and excitation are independent effects of magnetic cortical stimulation. *Ann Neurol.* 1992;32(3):345-51.
127. Brasil-Neto JP, Cammarota A, Valls-Sole J, Pascual-Leone A, Hallett M, Cohen LG. Role of intracortical mechanisms in the late part of the silent period to transcranial stimulation of the human motor cortex. *Acta Neurol Scand.* 1995;92(5):383-6.
128. Chen R, Lozano AM, Ashby P. Mechanism of the silent period following transcranial magnetic stimulation. Evidence from epidural recordings. *Exp Brain Res.* 1999;128(4):539-42.
129. Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, ve ark. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol.* 1993;471:501-19. PMID: 1143973.
130. Oliveri M, Caltagirone C, Filippi MM, Traversa R, Cicinelli P, Pascualetti P, ve ark. Paired transcranial magnetic stimulation protocols reveal a pattern of inhibition and facilitation in the human parietal cortex. *J Physiol.* 2000;529 Pt 2:461-8. PMID: 2270193.
131. Ziemann U, Rothwell JC, Ridding MC. Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *J Physiol.* 1996;496 (Pt 3):873-81. PMID: 1160871.
132. Rona S, Berardelli A, Vacca L, Inghilleri M, Manfredi M. Alterations of motor cortical inhibition in patients with dystonia. *Mov Disord.* 1998;13(1):118-24.
133. Cantello R, Tarletti R, Civardi C. Transcranial magnetic stimulation and Parkinson's disease. *Brain Res Brain Res Rev.* 2002;38(3):309-27.
134. Ziemann U. Paired pulse techniques. İçinde Pascal-Leone A, Davey N, Rothwell J, Wassermann E, Puri B (Ed.). Handbook of Transcranial Magnetic Stimulation. London: Arnold; 2002. s. 141-62.
135. Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, Topka H, Pascual-Leone A. Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol.* 2000;111(5):800-5.
136. Pascual-Leone A, Tormos JM, Keenan J, Tarazona F, Canete C, Catala MD. Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation. *J Clin Neurophysiol.* 1998;15(4):333-43.

137. Chen R, Classen J, Gerloff C, Celnik P, Wassermann EM, Hallett M, ve ark. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology*. 1997;48(5):1398-403.
138. Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, Topka H, Pascual-Leone A. Interindividual variability of the modulatory effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical excitability. *Exp Brain Res*. 2000;133(4):425-30.
139. Ben-Shachar D, Belmaker RH, Grisaru N, Klein E. Transcranial magnetic stimulation induces alterations in brain monoamines. *J Neural Transm*. 1997;104(2-3):191-7.
140. Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardo F, Catala MD. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet*. 1996;348(9022):233-7.
141. Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Brasil-Neto JP, Cammarota A, Grafman J, Hallett M. Akinesia in Parkinson's disease. II. Effects of subthreshold repetitive transcranial motor cortex stimulation. *Neurology*. 1994;44(5):892-8.
142. Ziemann U, Paulus W, Rothenberger A. Decreased motor inhibition in Tourette's disorder: evidence from transcranial magnetic stimulation. *Am J Psychiatry*. 1997;154(9):1277-84.
143. Menkes DL, Gruenthal M. Slow-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in a patient with focal cortical dysplasia. *Epilepsia*. 2000;41(2):240-2.
144. Oliveri M, Bisiach E, Brighina F, Piazza A, La Bua V, Buffa D, ve ark. rTMS of the unaffected hemisphere transiently reduces contralesional visuospatial hemineglect. *Neurology*. 2001;57(7):1338-40.
145. Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron*. 2005;45(2):201-6.
146. Bohotin V, Fumal A, Vandenheede M, Bohotin C, Schoenen J. Excitability of visual V1-V2 and motor cortices to single transcranial magnetic stimuli in migraine: a reappraisal using a figure-of-eight coil. *Cephalalgia*. 2003;23(4):264-70.
147. van der Kamp W, Maassen VanDenBrink A, Ferrari MD, van Dijk JG. Interictal cortical hyperexcitability in migraine patients demonstrated with transcranial magnetic stimulation. *J Neurol Sci*. 1996;139(1):106-10.
148. Maertens de Noordhout A, Pepin JL, Schoenen J, Delwaide PJ. Percutaneous magnetic stimulation of the motor cortex in migraine. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1992;85(2):110-5.
149. Bettucci D, Cantello R, Gianelli M, Naldi P, Mutani R. Menstrual migraine without aura: cortical excitability to magnetic stimulation. *Headache*. 1992;32(7):345-7.
150. Siniatchkin M, Kroner-Herwig B, Kocabiyik E, Rothenberger A. Intracortical inhibition and facilitation in migraine--a transcranial magnetic stimulation study. *Headache*. 2007;47(3):364-70.
151. van der Kamp W, MaassenVanDenBrink A, Ferrari MD, van Dijk JG. Interictal cortical excitability to magnetic stimulation in familial hemiplegic migraine. *Neurology*. 1997;48(5):1462-4.
152. Aurora SK, Ahmad BK, Welch KM, Bhardhwaj P, Ramadan NM. Transcranial magnetic stimulation confirms hyperexcitability of occipital cortex in migraine. *Neurology*. 1998;50(4):1111-4.
153. Battelli L, Black KR, Wray SH. Transcranial magnetic stimulation of visual area V5 in migraine. *Neurology*. 2002;58(7):1066-9.
154. Mulleners WM, Chronicle EP, Palmer JE, Koehler PJ, Vredeveld JW. Visual cortex excitability in migraine with and without aura. *Headache*. 2001;41(6):565-72.

155. Adams PJ, Rungta RL, Garcia E, van den Maagdenberg AM, MacVicar BA, Snutch TP. Contribution of calcium-dependent facilitation to synaptic plasticity revealed by migraine mutations in the P/Q-type calcium channel. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(43):18694-9. PMID: 2972937.
156. Smith MJ, Keel JC, Greenberg BD, Adams LF, Schmidt PJ, Rubinow DA, ve ark. Menstrual cycle effects on cortical excitability. *Neurology*. 1999;53(9):2069-72.
157. Coppola G, Schoenen J. Cortical excitability in chronic migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2012;16(1):93-100.
158. Chronicle E, Mulleners W. Might migraine damage the brain? *Cephalalgia*. 1994;14(6):415-8.
159. Boroojerdi B, Prager A, Muellbacher W, Cohen LG. Reduction of human visual cortex excitability using 1-Hz transcranial magnetic stimulation. *Neurology*. 2000;54(7):1529-31.
160. Brighina F, Giglia G, Scalia S, Francolini M, Palermo A, Fierro B. Facilitatory effects of 1 Hz rTMS in motor cortex of patients affected by migraine with aura. *Exp Brain Res*. 2005;161(1):34-8.
161. Brighina F, Piazza A, Daniele O, Fierro B. Modulation of visual cortical excitability in migraine with aura: effects of 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res*. 2002;145(2):177-81.
162. Romero JR, Anschel D, Sparing R, Gangitano M, Pascual-Leone A. Subthreshold low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation selectively decreases facilitation in the motor cortex. *Clin Neurophysiol*. 2002;113(1):101-7.
163. Schwenkreis P, Liepert J, Witscher K, Fischer W, Weiller C, Malin JP, ve ark. Riluzole suppresses motor cortex facilitation in correlation to its plasma level. A study using transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res*. 2000;135(3):293-9.
164. Ziemann U, Lonnecker S, Paulus W. Inhibition of human motor cortex by ethanol. A transcranial magnetic stimulation study. *Brain*. 1995;118 (Pt 6):1437-46.
165. Aramideh M, Ongerboer de Visser BW. Brainstem reflexes: electrodiagnostic techniques, physiology, normative data, and clinical applications. *Muscle Nerve*. 2002;26(1):14-30.
166. Esteban A. A neurophysiological approach to brainstem reflexes. Blink reflex. *Neurophysiol Clin*. 1999;29(1):7-38.
167. Coppola G, Di Clemente L, Fumal A, Magis D, De Pasqua V, Pierelli F, ve ark. Inhibition of the nociceptive R2 blink reflex after supraorbital or index finger stimulation is normal in migraine without aura between attacks. *Cephalalgia*. 2007;27(7):803-8.
168. de Tommaso M, Murasecco D, Libro G, Guido M, Sciruicchio V, Specchio LM, ve ark. Modulation of trigeminal reflex excitability in migraine: effects of attention and habituation on the blink reflex. *Int J Psychophysiol*. 2002;44(3):239-49.
169. Katsarava Z, Giffin N, Diener HC, Kaube H. Abnormal habituation of 'nociceptive' blink reflex in migraine--evidence for increased excitability of trigeminal nociception. *Cephalalgia*. 2003;23(8):814-9.
170. Hansen JM, Bolla M, Magis D, de Pasqua V, Ashina M, Thomsen LL, ve ark. Habituation of evoked responses is greater in patients with familial hemiplegic migraine than in controls: a contrast with the common forms of migraine. *Eur J Neurol*. 2011;18(3):478-85.
171. Shibata K, Yamane K, Iwata M. Change of excitability in brainstem and cortical visual processing in migraine exhibiting allodynia. *Headache*. 2006;46(10):1535-44.
172. Lozza A, Schoenen J, Delwaide PJ. Inhibition of the blink reflex R2 component after supraorbital and index finger stimulations is reduced in cluster headache: an indication for both segmental and suprasegmental dysfunction? *Pain*. 1997;71(1):81-8.

173. Khedr EM, Ahmed MA, Mohamed KA. Motor and visual cortical excitability in migraineurs patients with or without aura: transcranial magnetic stimulation. *Neurophysiol Clin*. 2006;36(1):13-8.
174. Afra J, Mascia A, Gerard P, Maertens de Noordhout A, Schoenen J. Interictal cortical excitability in migraine: a study using transcranial magnetic stimulation of motor and visual cortices. *Ann Neurol*. 1998;44(2):209-15.
175. Aktekin B, Yaltkaya K, Ozkaynak S, Oguz Y. Recovery cycle of the blink reflex and exteroceptive suppression of temporalis muscle activity in migraine and tension-type headache. *Headache*. 2001;41(2):142-9.
176. Holle D, Gaul C, Zillesen S, Naegel S, Krebs S, Diener HC, ve ark. Lateralized central facilitation of trigeminal nociception in cluster headache. *Neurology*. 2012;78(13):985-92.
177. Kimura J, Wilkinson JT, Damasio H, Adams HR, Jr., Shivapour E, Yamada T. Blink reflex in patients with hemispheric cerebrovascular accident (CVA). Blink reflex in CVA. *J Neurol Sci*. 1985;67(1):15-28.
178. Edvinsson L, Villalon CM, Maassenvandenbrink A. Basic mechanisms of migraine and its acute treatment. *Pharmacol Ther*. 2012;136(3):319-33.
179. Kalita J, Yadav RK, Misra UK. A comparison of migraine patients with and without allodynic symptoms. *Clin J Pain*. 2009;25(8):696-8.
180. Landy S, Hoagland R, Hoagland NA. Sumatriptan-naproxen migraine efficacy in allodynic patients: early intervention. *Headache*. 2012;52(1):133-9.
181. Artemenko AR, Kurenkov AL, Filatova EG, Nikitin SS, Kaube H, Katsarava Z. Effects of topiramate on migraine frequency and cortical excitability in patients with frequent migraine. *Cephalalgia*. 2008;28(3):203-8.
182. Aurora SK, Barrodale PM, Vermaas AR, Rudra CB. Topiramate modulates excitability of the occipital cortex when measured by transcranial magnetic stimulation. *Cephalalgia*. 2010;30(6):648-54.
183. Lipton RB, Dodick DW, Silberstein SD, Saper JR, Aurora SK, Pearlman SH, ve ark. Single-pulse transcranial magnetic stimulation for acute treatment of migraine with aura: a randomised, double-blind, parallel-group, sham-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2010;9(4):373-80.

EKLER

Ek 1: Başağrısı Sorgu Formu

AD SOYAD			TARİH			HASTA NO	
TEL 1			TEL 2			EEG	
YAŞ							
CİNSİYET			K		E		
EĞİTİM-MESLEK							
BAŞAĞRISI							
	1-ATAKLAR HALİNDE			2-SÜREKLİ			
SON ATAK TARİHİ			Hala devam ediyor.				
İLK ATAK YILI							
KÜMEDE ATAK SAYISI (yıl)							
KÜMEDE ORTALAMA ATAK SÜRESİ(ay)							
SIKLIK (Son 6 ay)	1- <1		2- 1-4/ay		3- 5-14/ay		4- >=15/ay
			5- 1-8/gün		6- >10/gün		
GÜN İÇİ TEKRAR	var		yok		sayı:		
AYDA AĞRILI GÜN SAYISI	1- <1/ay		2- 1-4/ay		3- 5-14/ay		4- >=15/ay
SÜRE (dk/saat)	ilaçla		ilaçsız				
YER	1-sağ		2-sol		3-iki yanlı		Açıklm/diğer lokal:
ŞİDDET	1-hafif		2-orta		3-şiddetli		4-çokşiddetli
KARAKTER	1-zonklayıcı		2-sıkıştırıcı		3-diğer:		
1.OTONOM BULGU	var		yok		açıklama		
İp konj kız, kan, gzyş	var		yok		İki yanlı var		
İp brn tıkan, akıntı	var		yok				
İp gözde ödem	var		yok				
İp alın,yüz, terl	var		yok				
İp myos, ptoz	var		yok				
huzursuz, uyku hali	var		yok				
2.FOTOFOBİ	var		yok				
3.FONOFOBİ	var		yok				
4.OSMOFOBİ	var		yok				
5.BULANTI	var		yok				
6.KUSMA	var		yok				
HAREKETLE İLİŞKİ	var		yok				
AURA	var		yok		tarifi:		
GÖRSEL	var		yok		negatif		pozitif
homonim görsel	var		yok				Açıklama
DUYSAL	var		yok		negatif		pozitif
tek yanlı	var		yok				Açıklama
MOTOR	var		yok				
DİSFAZİK	var		yok				
ARKA SİSTEM	var		yok				
SÜRE							
Gelişme süresi							
Baş ağrısı kaçınıcı dk'da başlıyor?							

ALLODİNİ	var	☐	yok	☐	şiddeti 0->9	☐
TETİKLEYİCİ						
alkol	var	☐	yok	☐		kullanmıyor ☐
sigara	var	☐	yok	☐	... pyıl	kullanmıyor ☐
menses	var	☐	yok	☐		
SÜREKLİ KULLANDIĞI İLAÇ:						
KÜMEYSE PROFLAKSİ İLACI:						
ATAKTA KULLANDIĞI İLAÇ:						
AİLEDE BAŞAĞRISI	var	☐	yok	☐		Açıklama:
SAT						
MENSTRUASYONLA İLİŞKİ	var	☐	yok	☐	Menstruel migren	☐ Açıklama:
PSİKİYATRİK ÖYKÜ	var	☐	yok	☐	Açıklama	
EK NÖROLOJİK ÖYKÜ	var	☐	yok	☐	Açıklama	
NM	normal	☐				
TANI	1-Aurasız Migren	☐			3-Epizodik Küme	☐ 5- Diğer
	2-Auralı Migren	☐			4-Kronik Küme	☐

Ek 2: Etik Kurul Onayı



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
İSTANBUL 2 NO'LU KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU



Sayı : 46

Tarih : 11/01/2010

Konu : Prof.Dr. Betül BAYKAN BAYKAL hk,

Sayın Prof.Dr. Betül BAYKAN BAYKAL
Nöroloji Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi
İlgi : 26.10.2009 tarihli 3148 sayılı yazınız

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Tıpta Uzmanlık Öğrencisi Dr. Esme EKİZOĞLU'nun yürüteceği 2009/2975-115 protokol numaralı "Migren ve küme tipi baş ağrısı olan hastalarda allodini ve kortikal eksitabilite ilişkisinin araştırılması" başlıklı tez çalışma dosyası kurulumuzun 16.12.2009 tarihli 07 sayılı toplantısında onaylanmış olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.
Bilgilerinize saygılarımla rica ederim.

Prof.Dr. A. Yağız ÜRESİN
İstanbul Tıp Fakültesi
İstanbul 2 No'lu Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı

Eki: Tutanak

87
66 ilgililer

2. Bahar
8

Ek 3: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

‘Migren veya küme baş ağrısı’ tanısı konmuş olan hastalığınız üzerine çalışmalar, beyninizin ilgili bölgelerinde yer yer aşırı, yer yer azalmış aktivite olabileceğini göstermiştir.

Biz ‘Migren ve küme tipi baş ağrısı olan hastalarda allodini ve kortikal eksitabilite ilişkisinin araştırılması’ adlı bu çalışmada beynin çeşitli bölgelerinin uyarılabilirliğini ölçeceğiz. Bu bölgelere yapılan manyetik uyarım ile, hastalığınız ortaya çıkmasındaki mekanizmayı araştırmayı amaçlamaktayız. Bu çalışmada elde edilecek sonuçların, baş ağrınızı çözümlmek için daha etkili bir tedavi yönetimi geliştirilmesine öncülük etmesi hedeflenmiştir.

Bu amaçla başınızın üzerinde yumuşak bir kalemle işaretlenmiş olan noktalara transkranyal manyetik uyarım (TMS) yöntemi ile manyetik uyarım uygulanacaktır. Bu uygulama sırasında başınızın üzerine bir cihaz ancak degecek kadar yaklaştırılarak ard arda uyarımlar verilecektir. Bu uyarımlar sırasında ağrı hissetmeyeceksiniz. Bir ses (“çat-çat-çat” şeklinde) duyacaksınız. Genellikle başınız üzerindeki deride bir karıncalanma, seyirme hissi duymanız da mümkündür. Uyarımların küçük bir kısmında kol ve bacaklarınızda bir sıçrama da görebilir veya hissedebilirsiniz. Bunların tümü beyninizin, başınızdaki bazı sinirlerin veya kasların uyarılmasına bağlıdır. Uygulama sırasında yüz ve el kaslarınız üzerine yapıştırılan kayıt elektrodlarından kas faaliyetiniz kaydedilecek, bu kayıtlama size bir rahatsızlık vermeyecektir.

TMS nin, kafasının içinde cerrahi yöntemle (çeşitli beyin ameliyatları) veya kaza sonucu girmiş metal bir cisim bulunan, kalp pili taşıyan, epilepsisi (sara hastalığı) ya da bilinen ağır bir beyin hastalığı olanlar dışındaki kişilerde önemli bir yan etkisi yoktur. Bu çalışmada uygulanacak olan ardısıra uyarımın epilepsi nöbetleri oluşturmamasından korkulmuşsa da, böyle yan etkilerin ortaya çıkmayacağı güvenlik sınırları belirlenmiştir ve bu çalışmada söz konusu protokollerin belirlediği güvenlik sınırları içerisinde kalınacaktır.

Yapılan uygulama öncesinde, bu araştırmaya katkıda bulunacak elektroensefalografi (EEG) denilen ve her zaman uygulanan bir inceleme yapılacaktır. Bu incelemenin sizin üzerinizde herhangi bir olumsuz etkisi yoktur. Ayrıca size hastalığınızla ilgili ayrıntılı doktor muayenesinin parçaları olan sorular ve allodini denen “başta normal bir uyarıyla olan tuhaf his” varlığına yönelik sorular sorulacaktır. Allodiniye yönelik olarak yumuşak tüylü bir fırça, gazlı bez ile ağrı algısı için her zaman kullanılan tel şeklinde aletleri, başınıza ve üst beden yarımınıza sürme şeklinde bir test de uygulanacaktır.

Çalışmaya 80 hastanın katılması ve çalışmanın 2 yıl içinde tamamlanması planlanmaktadır. Size ait bilgiler bu araştırma sırasında, araştırma sonuçlarının kullanılması sırasında ve sonrasında gizli tutulacaktır. Bu çalışma ile ilgili herhangi bir parasal sorumluluğunuz olmayacak ve tarafınıza bir ödeme yapılmayacaktır.

İncelemeyi reddetmeniz, sürdürmemeniz ya da araştırmacı tarafından çalışmadan çıkarılmanız halinde şimdi ya da gelecekte ihtiyacınız olan tıbbi bakımı almanız hiçbir şekilde etkilenmeyecektir. Bu durumlarda hiçbir sorumluluk altına girmeyeceksiniz.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Sayın Dr..... tarafından İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (denek) olarak davet edildim, bu araştırmaya yalnızca gönüllülerin dahil olacağı belirtildi.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılabileceğine inanıyorum. Gizli kişisel bilgilerime ilgili mevzuatta belirtilen kişi, kurum ve kuruluşların erişebilmesini onaylıyorum. Bu Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Bu sonuçlarda kodlanan bilgilerin arşivlenmesi ve eğer uygunsa bunların ülkemiz dışına aktarılmasına izin veriyorum.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Esme Ekizoğlu'nu, 0532 225 1017 numaralı telefondan 24 saat arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı-Soyadı, İmzası, Tarih:

Adres, tel/fax:

Açıklamaları yapan araştırmacının Adı-Soyadı, İmzası, Tarih:

Görevi, Adres, tel/fax:

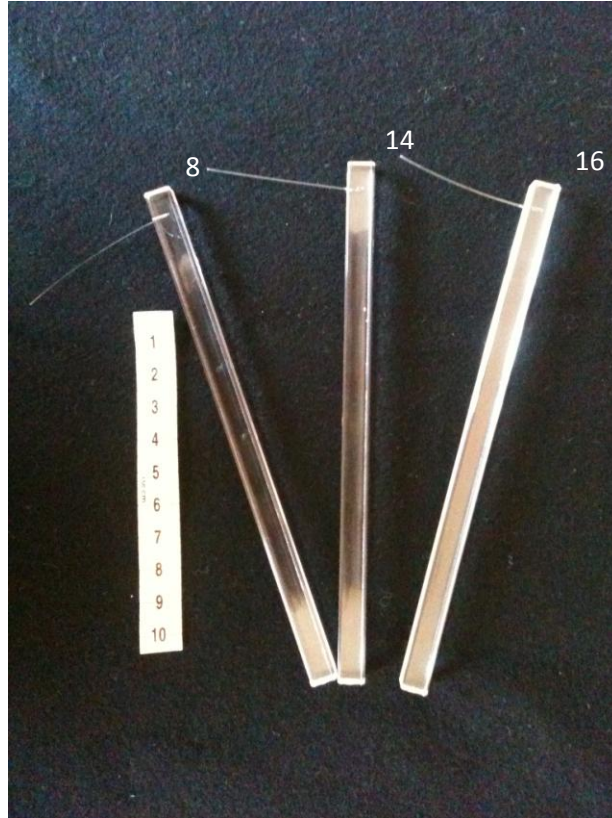
Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının, Adı-Soyadı, İmzası, Tarih:

Görevi, Adres, tel/fax:

Ek 4: 3cm çapında yumuşak tüylü fırça



Ek 5: Von Frey filamanları: 8, 14 ve 16 numara



Ek 6: TMU Emniyet Çizelgeleri

Adı Soyadı:

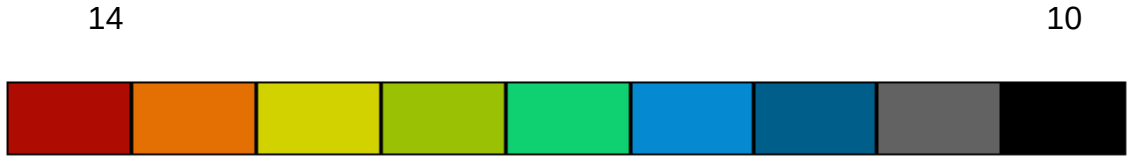
KOD:

Tarih:

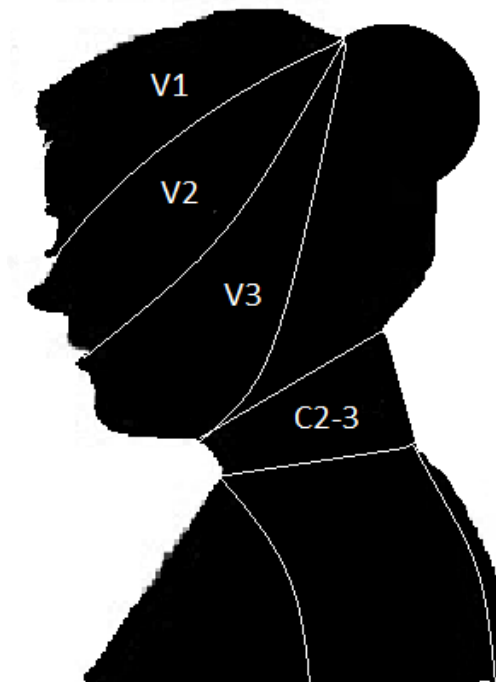
TASS (Transcranial magnetic stimulation Adult Safety Screen)

- ☐ Daha önce TMS'e bağlı bir yan etki yaşadınız mı? Have you ever: had an adverse reaction to TMS?
- ☐ Nöbet geçirdiniz mi? Had a seizure?
- ☐ EEG'niz çekildi mi? Had an EEG?
- ☐ İnme geçirdiniz mi? Had a stroke?
- ☐ Başınıza darbe aldınız mı/başınızdan yaralandınız mı?(beyin cerrahisi dahil) Had a head injury (include neurosurgery)?
- ☐ Başınızda (ağzınızın dışında) şarapnel, cerrahi clips, metal işi ya da kaynak parçası gibi herhangi bir metal parça var mı? Do you have any metal in your head (outside of the mouth,) such as shrapnel, surgical clips, or fragments from welding or metalwork?
- ☐ Kardiyak pacemaker, medikal pompa ya da intrakardiyak line gibi bir implante cihaz taşıyor musunuz? Do you have any implanted devices such as cardiac pacemakers, medical pumps, or intracardiac lines?
- ☐ Sık ya da ciddi baş ağrılarınız olur mu? Do you suffer from frequent or severe headaches?
- ☐ Daha önce hiç bunların dışında bir beyin rahatsızlığınız oldu mu? Have you ever had any other brain-related condition?
- ☐ Beyin hasarına neden olan başka bir hastalığınız oldu mu? Have you ever had any illness that caused brain injury?
- ☐ Herhangi bir ilaç kullanıyor musunuz? Are you taking any medications?
- ☐ Eğer çocuk sahibi olabilecek yaşta bir kadınsanız cinsel olarak aktif misiniz, eğer öyle ise geçerli bir doğum kontrol yöntemi kullanmıyor musunuz? If you are a woman of childbearing age, are you sexually active, and if so, are you not using a reliable method of birth control?
- ☐ Ailenizde epilepsi/sara hastası var mı? Does anyone in your family have epilepsy?
- ☐ TMS ve onunla ilgili riskler konusunda daha fazla açıklamaya ihtiyacınız var mı? Do you need further explanation of TMS and its associated risks?

Ek 7: Allodini Algısındaki Değişimlerin Belirtilmesinde Kullanılan Renk Skalası



Ek 8: Dermatomal Ayırımın Basit Gösterilişi



V1: 1. trigeminal dermatom, V2: 2. trigeminal dermatom, V3: 3. trigeminal dermatom, C2-3: 2. ve 3. servikal dermatomlar

ÖZGEÇMİŞ VE ESERLER LİSTESİ

ÖZGEÇMİŞ

Ad:	Esme
Soyad:	Ekizoğlu
Doğum Yeri:	İstanbul
Doğum Tarihi:	02.12.1981
Yabancı Dil:	İngilizce, Fransızca
E-Posta Adresi	esmeeekizoglu@yahoo.com

Tarih	Eğitim
1992-2000	Özel Saint-Joseph Fransız Lisesi, İstanbul
2000-2006	İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi (3,60)
2007-	İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı
Şubat-Nisan 2012	University of Oxford Nuffield Department of Clinical Neurosciences, West Wing, John Radcliffe Hospital and Neurosciences Group, Weatherall Institute of Molecular Medicine, Oxford, United Kingdom
Akademik Ünvanları	
	Doktor

Stajlar

Staj Yeri	Yıl
Université de Liège, Département de Cardiologie, Liège, Belgique	2004
Université de Liège, Département de Cardiologie, Soins Intensif Coronariens, Liège, Belgique	2005

ESERLER

Hakemli ve uluslararası indeksli dergilerde yer alan yazılar:

1. Ekizoglu, E, Baykan B, Orhan EK, Ertas M. The analysis of allodynia in patients with idiopathic intracranial hypertension. Cephalalgia 2012;32:1049-58.
2. Ekizoglu E, Içoz S, Tuzun E, Birisik O, Kocasoy-Orhan E, Akman-Demir G, Baykan B. Aquaporin antibodies are not present in patients with idiopathic intracranial hypertension. Cephalalgia 2012;32:198-202.
3. Ekizoglu E, Baykan B, Bebek N, Gurses C, Gokyigit A. Sleep characteristics of patients with epilepsy with pure sleep-related seizures. Epilepsy Behav. 2011;21(1):71-75.
4. Sirin NG, Yesilot N, Ekizoglu E, Keles N, Tuncay R, Coban O, Bahar SZ. A Case Report of Cerebral Venous Thrombosis in Polycythemia Vera Presenting with Intracranial and Spinal Subdural Hematoma. Case Rep Neurol. 2010;2(2):37-45.

Hakemli ve uluslararası indeksli dergilerde yayınlanmak üzere kabul edilmiş yazılar:

1. Esme Ekizoğlu, Vuslat Yılmaz, Sema İçöz, Ömer Birişik, Erdem Tüzün, Gülşen Akman-Demir, Güher Saruhan-Direskeneli, Feza Deymeer. Aquaporin-4 antibody seropositivity in myasthenia gravis patients with thymoma. Muscle and Nerve.
2. Ekizoglu E, Tektürk Topaloğlu P, Yapıcı Z, Eraksoy M. Çocukluk çağında inflamatuvar demiyelinizan hastalıklar: Olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi. Nöropsikiyatri Arşivi.
3. Kıyat Atamer A, Ekizoğlu E, Tuzun E, Kurtuncu M, Shugaiv E, Akman-Demir G, Eraksoy M. Long-term MRI findings in neuromyelitis optica: Seropositive vs seronegative patients. European Journal of Neurology.

Bildiriler (Uluslararası kongreler):

1. Ekizoglu E, Içoz S, Tuzun E, Kocasoy-Orhan E, Akman-Demir G, Baykan B. Investigation of aquaporin-4 antibodies in patients with idiopathic intracranial hypertension (Poster presentation, English). 20th World Congress of Neurology (2011, Marrakesh, Morocco) Final program booklet p:263.
2. Ekizoglu E, Baykan B. Allodynia phenomenon in idiopathic intracranial hypertension patients (Poster presentation, English). 20th Meeting of ENS (2010, Berlin, Germany) Abstract Booklet (Journal of Neurology, suppl. 1, supplement to volume 257, 2010); p:97.
3. Ekizoglu E, Baykan B, Bebek N, Gurses C, Gokyigit A. Evaluation of seizure and sleep characteristics of patients with pure nocturnal seizures (Poster presentation, English). 19th Meeting of ENS (2009, Milan, Italy) Abstract Booklet (Journal of Neurology, suppl. 2, supplement to volume 256, 2009); p:75.

Bildiriler (Ulusal kongreler):

1. Ekizoglu E, Sözer-Topçular N, Baykan B, Öge AE. Allodini tedavisinde tekrarlayıcı transkranyal manyetik uyarım (Sözel bildiri). 28. Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Kongresi (2012, Antalya) Kongre kitabı, 2012;s:70-71.
2. Kocasoy-Orhan E, Güngör G, Ekizoğlu E, Baslo B. Nadir bir üçlü: Medyan nöropati, unlar nöropati ve Martin Gruber Anastomozu (Poster bildiri). 28. Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Kongresi (2012, Antalya) Kongre kitabı, 2012;s:87.
3. Ekizoglu E, Baykan B, Bebek N, Gürses C, Gökyiğit A. Yalnız uykuda nöbeti olan epilepsi hastalarının klinik özellikleri ve nöbetlerin uyku kalitesine etkisi (Sözel bildiri). 46. Ulusal Nöroloji Kongresi (2010, Antalya) Kongre Kitabı, 2010;s:24.
4. Ekizoglu E, Yeşilot-Barlas N, Çoban O, Tuncay R, Zarko-Bahar S. Unilateral pons infarktı sonucu gelişen Wallerian dejenerasyona bağlı bilateral brakium pontis lezyonu (Poster Bildiri). 46. Ulusal Nöroloji Kongresi (2010, Antalya) Kongre Kitabı, 2010;s:136.
5. Tufan AN, Artım-Esen B, Ekizoglu E, Kamalı S, Hanağası H, İnanç M. Tekrarlayan polikondritli bir hastada merkezi sinir sistemi tutulumu: olgu sunumu (Poster bildiri). 10. Ulusal Romatoloji Kongresi (2009, Antalya) Kongre Kitabı, 2009;s:82.