



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

**MİGREN PROFİLAKSİNDE TOPİRAMAT,
PROPRANOLOL VE FLUNARİZİN KULLANIMININ VEP
(GÖRSEL UYARILMIŞ POTANSİYELLER) VE İŞARETLEME
TESTİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. FERDA İNCE

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. İŞİN ÜNAL ÇEVİK

2011-ANKARA

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
ÖNSÖZ	II
KISALTMALAR LİSTESİ	III
TABLolar VE RESİMLER	V
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
3. MATERYAL VE METOD.....	41
4. BULGULAR.....	45
5. TARTIŞMA	61
6. SONUÇLAR	67
7. ÖZET.....	68
8. ABSTRACT	70
9. REFERANSLAR.....	72

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince derin bilgi ve deneyimlerini benden esirgemedi, mesleki bilgi ve becerilerimin gelişmesi için elinden geleni yapan, örnek alınacak akademisyen kimliğinin yanı sıra güleryüzü ve içtenliği ile de çok saygı duyduğum, saygıdeğer tez hocam ve anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Işın ÜNAL ÇEVİK'e;

Asistanlığım süresi boyunca sadece bir hoca olarak değil aynı zamanda bir abla samimiyeti ile hep yanımda olan, eğitimime olan eşsiz katkılarının yanı sıra gerek mesleki gerekse sosyal hayatımda desteğini her zaman hissettiren, mesleki ve sosyal deneyimlerini içtenlikle paylaşıp samimiyetle yol gösteren çok sevgili hocam ve ablam Doç. Dr. Alev LEVENTOĞLU'na;

Tez çalışmam sırasında her ihtiyaç duyduğumda verdiği tüm destek ve yardımları için Psikoloji Bölümü Öğretim Üyesi Yard. Doç. Dr. Emel ERDOĞAN BAKAR'a;

Eğitimim süresince her an pozitif desteğini arkamda hissettiğim, mesleki bilgi, görgü ve becerilerime eşsiz katkıları olan, asistanı olmuş olmaktan dolayı mutluluk ve gurur duyduğum saygıdeğer hocam Prof. Dr. M. Zülküf ÖNAL'a;

Birlikte çalışmaktan ve ortak sorumluluklar almaktan mutluluk duyduğum çok sevgili asistan arkadaşım Dr. Gülin ÇETİN MORKAVUK'a;

Tez çalışmam sırasında benim bile bunaldığım, bilimsel ve istatistiki destek ihtiyaçlarımı hiç yorulmadan ve içtenlikle sağlayan, tanımış olmaktan dolayı mutluluk duyduğum sevgili arkadaşım Begüm TATLI'ya;

Tez çalışmam sırasında yardımını hiç esirgemedi bana destek olan EEG/EMG teknisyeni arkadaşım sevgili Mehmet KULAŞEN'e;

Ayrıca kliniğimiz görevli tüm hemşire ve personeline bana olan yardım, destek, anlayış ve güleryüzleri nedeni ile minnettarım.

Hayatımın her aşamasında, başarı ve hatalarımda, doğru ve yanlışlarımda, mutluluk ve üzüntümde, öfke ve uysallığımda, her an ve her durumda tüm varlıkları ile yanımda olabilen, sadece yüzüm güldüğü için mutluluk, sağlıklı olduğum için huzur duyabilen eşsiz ve muhteşem ailem; Babam Yusuf İNCE'ye, Annem Şükran İNCE'ye, Ablam Lutfiye ARSLAN'a, Kardeşim Mehmet İNCE'ye ve Ağabeyim İsmail ARSLAN'a sonsuz TEŞEKKÜRLER...

Dr. Ferda İNCE

KISALTMALAR

A.B.D	: Amerika Birleşik Devletleri
AEİ	: Anti Epileptik İlaçlar
ASA	: Asetil Salisilik Asit
BAEP	: Brainstem Auditory Evoked Potentials – Beyinsapı İşitsel Uyarılmış Potansiyeller
CGRP	: Calcitonin Gene Related Peptid – Kalsitonin Gen İlişkili Peptid
DHE	: Dihidroergotamin
EEG	: Elektroensefalografi
FHM	: Familyal Hemiplejik Migren
GİS	: Gastro İntestinal Sistem
G6PD	: Glucose 6 Phosphate Dehydrogenase – Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz
ICD	: İnternational Classification of Diseases – Hastalıkların Uluslar arası Sınıflaması
ICHD	: International Classification of Headache Disorders – Uluslararası Baş ağrısı Sınıflaması
IFCN	: İnternational Federation of Clinical Neurophysiology – Uluslararası Klinik Nörofizyoloji Federasyonu
IHS	: İnternational Headache Society – Uluslararası Baş ağrısı Topluluğu
İ.M.	: İnter-muskuler – Kas İçi
İT	: İşaretleme Testi - Verbal And Nonverbal Cancellation Tests
İ.V.	: İnter-venöz – Damar İçi
LED	: Light Emitting Diodes – Işık Yayan Diyot
MAO	: Mono Amin Oksidaz
M.S	: Milattan Sonra
M.Ö	: Milattan Önce
NSAİİ	: Non Steroid Anti İnflamatuvar İlaçlar
S.C.	: Subkutan – Cilt altı
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
SSEP	: Somatosensory Evoked Potentials – Somatosensöriyel Uyarılmış Potansiyeller

- SUNCT** : Short-lasting Unilateral Neuralgiform headache attacks with Conjunctival injection and Tearing – Kısa süreli, tek taraflı, konjunktival kızarıklık ve göz yaşarması ile birliktelik gösteren baş ağrısı
- TİA** : Geçici İskemik Atak
- VEP** : Visual Evoked Potentials – Görsel Uyarılmış Potansiyeller
- 5-HT** : Serotonin

TABLolar ve RESİMLER

Tablo-2.1	: Uluslararası Baş ağrısı Topluluğu (IHS) 2004 Sınıflaması.....	6
Tablo-2.2	: ICD- II- Migren sınıflaması.....	8
Tablo-2.3	: Migrende başlıca prodromal belirtiler	9
Tablo-2.4	: Non-spesifik ilaçların (analjezik, NSAİ ve kombine analjezik) doz, yan etki ve kontrendikasyonları.....	20
Tablo-2.5	: Triptanların doz, yan etki ve kontrendikasyonları.....	21
Tablo-2.6	: Ergotamin ve türevlerinin doz, yan etki ve kontrendikasyonları	22
Tablo-2.7	: Anti-emetik ilaçların doz, yan etki ve kontrendikasyonları	23
Tablo-2.8	: Nöroleptiklerin doz, yan etki ve kontrendikasyonları	23
Tablo-2.9	: Opioidlerin doz, yan etki ve kontrendikasyonları	24
Tablo-2.10	: Beta-bloker ilaçların doz, yan etki ve kontrendikasyonları.....	26
Tablo-2.11	: Antidepresan ilaçların doz, yan etki ve kontrendikasyonları	27
Tablo-2.12	: Antiepileptiklerin doz, yan etki ve kontrendikasyonları	27
Tablo-2.13	: Kalsiyum kanal blokerlerin doz, yan etki ve kontrendikasyonları ..	28
Tablo-2.14	: Patern Reversal VEP İçin UÜTF Nöroloji A.B.D Nörofizyoloji Laboratuvarı Normal Değerleri	37

Tablo-4.1	: Sağlıklı Kontrol Grubu ile Migren Grubunun Yaş ve Cinsiyet Dağılımları.....	45
Tablo-4.2	: Migren Grubundaki Hastaların Tanımlayıcı Özellikleri	46
Tablo-4.3	: Sağlıklı Kontrol Grubu P100 Bazal Amplitüd Ortalamalarının, Tekrarlayan Uyarılar Sonrasında Elde Edilen Amplitüd Ortalamaları ile Karşılaştırılması	47
Tablo-4.4	: Tedavi Öncesi Migren Grubu P100 Bazal Amplitüd Ortalamalarının, Tekrarlayan Uyarılar Sonrasında Elde Edilen Amplitüd Ortalamaları ile Karşılaştırılması.....	48
Tablo-4.5	: Sağlıklı Kontrol Grubu P100 Bazal Latans Ortalamalarının, Tekrarlayan Uyarılar Sonrasında Elde Edilen Latans Ortalamaları ile Karşılaştırılması	49
Tablo-4.6	: Tedavi Öncesi Migren Grubu P100 Bazal Latans Ortalamalarının, Tekrarlayan Uyarılar Sonrasında Elde Edilen Latans Ortalamaları ile Karşılaştırılması.....	50
Tablo-4.7	: Migren Grubunda 3 Aylık Koruyucu Tedavi Sonrasında Tekrarlayan Uyarılarla Elde Edilen P100 Amplitüd Ortalamalarının Karşılaştırılması.....	51
Tablo-4.8	: Migren Grubunda 3 Aylık Koruyucu Tedavi Sonrasında Tekrarlayan Uyarılarla Elde Edilen P100 Latans Ortalamalarının Karşılaştırılması.....	52
Tablo-4.9	: Flunarizin Tedavisi Verilen Migren Grubunda 3 Aylık Tedavi Sonrası Tekrarlayan Uyarılarla Amplitüd ve Latans Değişimleri...	54

Tablo-4.10	: Propranolol Tedavisi Verilen Migren Grubunda 3 Aylık Tedavi Sonrası Tekrarlayan Uyarılarla Amplitüd ve Latans Değişimleri... 55
Tablo-4.11	: Topiramet Tedavisi Verilen Migren Grubunda 3 Aylık Tedavi Sonrası Tekrarlayan Uyarılarla Amplitüd ve Latans Değişimleri... 57
Tablo-4.12	: Sağlıklı Kontrol Grubu ve Tedavi Öncesi Migren Grubunda Yer Alan Gönüllülerin İT' den Aldıkları Puanlara İlişkin Bulgular 58
Tablo-4.13	: Migren Grubunda Yer Alan Gönüllülerin Tedavi Öncesi ve Sonrası İT' den Aldıkları Puanlara İlişkin Bulgular..... 59
Tablo-4.14	: Sağlıklı Kontrol Grubu ile Migren Grubunun Tedavi Sonrasında İT' den Aldıkları Puanlara İlişkin Bulgular..... 60
Resim-2.1	: Dama Tahtası (checkerboard) Pattern 32
Resim-2.2	: VEP Çekimi..... 35
Resim-2.3	: Pattern VEP Dalga Formu..... 37

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Baş ağrısı nöroloji polikliniklerine en sık başvuru nedenlerinden biridir. Yaşamı boyunca baş ağrısı yaşamayan hemen hemen hiçbir insan yoktur. Baş ağrısı olan bir hasta ile karşı karşıya kaldığında bir hekimin ilk hedefi baş ağrısının birincil (primer) mi, ikincil (sekonder) mi olduğunu belirlemektir (1). Başlıca primer baş ağrısı sendromları arasında migren, gerilim baş ağrısı, küme baş ağrısı veya trigeminal – sempatetik migren türevleri yer alır (1).

Migren hayatı kısıtlayan başağrıların en sık nedenidir ve baş ağrısı için sağlık kuruluşlarına başvuruların da yine en sık nedenidir (2). Primer nörolojik bir sendrom olarak kabul edilen migren, baş ağrısının ötesinde bir durumdur. Baş ağrısı ve eşlik eden belirtiler, migrenli kişinin yaşantısını her zamanki gibi sürdürmesini engeller ve belirgin bir işgörmezliğe yol açar (3). Migren baş ağrısı atakları tedavi edilmez ya da etkin tedavi sağlanamazsa 4-72 saat sürebilir (3). Baş ağrısı geçtikten sonra oluşabilen yorgunluk hali hastanın normal yaşamına dönmesini bir gün daha geciktirebilir.

Migrenin toplumda oldukça yaygın olması, ciddi işgücü kayıplarına neden olacak kadar rahatsız edici olması ve hatta ciddi nörolojik bozukluklara zemin hazırlayabilme potansiyeli olması nedeni ile etkin tedavi son derece önemlidir. Bilindiği gibi hastalıklar için en etkin tedavi seçenekleri hastalığın fizyopatogenezine yönelik olarak uygulanan tedavilerdir. Migrenin bilinen toplumsal ve bireysel özellikleri nedeni ile etyoloji, fizyoloji ve patolojisini aydınlatmaya yönelik olarak çok sayıda çalışma literatürde mevcuttur. Ancak migren patogenezi devam eden pek çok çalışmaya rağmen tam olarak aydınlatılamamıştır.

Yapılan elektrofizyolojik incelemeler migrenin fizyopatolojik temeline ilişkin ip uçları elde edilmesine katkıda bulunmuştur (4). Literatürde sıkça saptanan bulgu, migrendeki kortikal hipereksitabilitenin varlığı ve tekrarlayan uyarılar sonrası normalde ortaya çıkması gereken, amplitüdlerin küçülmesi ve latansların kısalması ile kendini gösteren desensitizasyonun migren hastalarında ortaya çıkmadığıdır (habitüasyon kaybı) (5). Auralı ve aurasız migrenlilerde baş ağrısız dönemde yapılmış olan görsel uyarılmış potansiyel (Visual evoked potentials; VEP) çalışmalarında P100 dalga latansında uzama ve amplitüd artışı, tedaviden sonra ise

P100 dalga latansında kısıalma bildirilmiştir (5,6) . Başka bir VEP çalışmasında tekrarlayan uyarılar sonucu sağlıklı bireylerde N1P1 ve P1N2 amplitüdlerinde azalma (habitüasyon) saptanırken, auralı ve aurasız migrenlilerde gözlenen amplitüd artışının, “habitüasyon kaybı” ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (7,8). Bu bulgular, migrende uyarı algılama ve bilgi işleme mekanizmalarında farklılıklara bağlanmıştır (7).

Migren hastalarında şiddetli başağrıları, yaşam kalitesinin azalmış olması, günlük yaşam aktivitelerinde bozulmanın var olması yanında gerginlik hali, tahammülsüzlük, depresyon gibi komorbiditeler de gözleendiği gibi bu bozukluklara yaygın dikkat eksikliklerinin de eşlik etmesi beklenebilir. Dolayısı ile bir migren hastasının tedavisi planlanırken eşlik eden veya atakların tetiklenmesine neden olabilen bu psikolojik bozuklukların da göz ardı edilmemesi ve tedavi edilmesi gerekmektedir.

Migren tedavisinde temel ilke atakların oluşmasını önleyici yaklaşımlardır. Bu bağlamda genel yaşam tarzı değişiklikleri arasında atağı tetikleyici faktörlerin belirlenerek bunlardan kaçınılması sayılabilir. Migrende atak tedavisi; akut atak tedavisi ve koruyucu (profilaktik) ilaç tedavisi şeklindedir. Akut atak tedavisinde amaç atağın hızlı ve etkin biçimde tedavi edilerek hastanın normal günlük yaşam aktivitelerine dönmesini sağlamaktır. Bu amaçla akut migren atağı tedavisinde günümüzde basit ve kombine analjezikler, non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar, migrene özgü ilaçlar (triptanlar, ergot türevleri), anti-emetikler, opioidler, nöroleptikler, steroidler gibi çok çeşitli ilaç grupları kullanılabilir (9).

Migrenin önleyici tedavisinde ise amaç; atakların önlenmesi, atak sıklığı ve şiddetinin azaltılması, atak süresinin kısaltılması, akut atak tedavisi ihtiyacının en aza indirilmesi ve sonuç olarak yaşam kalitesinin yükseltilmesidir. Migren ataklarının sıklığına, süresine ve yol açtığı sakatlık derecesine bağlı olarak koruyucu ilaç tedavisine başlanır. Antikonvülzanlar, beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, antidepresanlar, serotonin antagonistleri, botulinum toksin tip A, non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (menstrüel migrende kısa süreli) ve lityum önleyici tedavide kullanılmaktadır (9). Bu amaçla kullanılan ilaçların mekanizmaları tam bilinmemekle beraber, santral hipereksitabiliteyi baskıladığına inanılmaktadır (10).

Bu çalışmada önleyici migren tedavisi ihtiyaı olan hastalarda etkinliği bilinen üç ilaç; topiramet, propranolol ve flunarizin tedavisi öncesi ve sonrası olası VEP değişimlerinin karşılaştırılması; bunun yanında hastaların psikometrik testlerle görsel dikkatleri açısından değerlendirilmesi ve elde edilen sonuçların sağlıklı gönüllülerden oluşan grubun verileri ile karşılaştırılarak migren patogenezi ile ilgili veriler elde edilebilmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. MİGREN

2. 1. 1. Tanım

Migren sözcüğü yarım baş ağrısı anlamındadır ve Fransızca kökenlidir. Migren binlerce yıldan beri klinik bir antite olarak bilinmektedir ve tarihi M.Ö. 3000 yıllarına kadar uzanır. Yayınlanmış en eski kaynak, migreni tanımlayan bir Sümer epik şiiridir (11). Yazılı kaynaklara göre Hipokrat MÖ 400 yılında migren baş ağrısı öncesinde görsel aura semptomlarını ve bu hastaların kusma sonrası rahatladıklarını belirtmiştir. Kapadokya'da yaşamış olan Aretaeus (M.S. 2.y.y.) sıklıkla başın bir tarafında hissedilen, bulantı ile birlikte olan ve ağrısız dönemlerin takip ettiği bir baş ağrısı tanımlamıştır. Bu klasik tanım ile Aretaeus migrenin kâşifi olarak kabul edilmektedir (12). Migren sözcüğü ise yaklaşık olarak MS 200 yılında Galen tarafından Yunanca 'hemicrania' kelimesinden türetilmiştir.

Migren toplumda sık karşılaşılan ve büyük ölçüde ailesel bir hastalıktır. Paroksizmal, sıklıkla tek taraflı, zonklayıcı vasıfta, bulantı ve kusma ile ışık ve ses hassasiyetinin eşlik edebildiği, çeşitli nörolojik, otonomik ve gastrointestinal değişiklikler ile beraberlik gösterebilen baş ağrısı ile karakterize primer baş ağrısı sendromudur. Çocukluk çağında, adölesan veya erken erişkin yaşta başlar, ilerleyen yaşlarda sıklığı azalır (1).

Migren primer baş ağrıları arasında, özürülük yapıcı etkisi en sık olan baş ağrısıdır. Migrenin ekonomik ve sosyal boyutları ciddidir ve hastanın yaşam kalitesini olumsuz yönde etkiler (13). Tanısı, öyküde baş ağrısı özelliklerinin ve ilişkili diğer belirtilerin sorgulanmasına dayanır. Spesifik muayene bulgusu ve laboratuvar testi yoktur. Fizik ve nörolojik muayene , laboratuvar ve görüntüleme incelemeleri genellikle normal bulunur ve daha çok diğer nedenleri dışlamak için kullanılır. Migrenlilerde trombosit agregasyonunda artış, serebral kan akımı değişiklikleri ve beynin elektrofizyolojisine ait değişiklikler gibi biyolojik anormallikler saptanmış olmasına rağmen, bunların hiçbiri tanı koydurucu özellikte değildir (14,15,16,17).

2. 1. 2. Epidemiyoloji

Migren insidans ve prevalans çalışmaları farklılıklar gösterse de, çoğunlukla genç ve orta yaşlı bireyler olmak üzere popülasyonun yaklaşık %10'nu etkileyen bir bozukluktur. Elli yaş üzerinde ilk kez migren ataklarının başlamasına %2 oranında rastlanır (14,18,16). Ergenlik öncesinde migren prevalansı erkeklerde kızlara oranla daha yüksektir; daha sonra ergenlik yaklaştıkça, kızlardaki prevalansı erkeklere oranla daha hızlı artmaktadır. Prevalans yaklaşık 40 yaşına kadar artar, daha sonra azalmaya başlamaktadır. Sonuç olarak cinsiyete göre dağılım (kadınlardaki migren prevalansının erkeklerdeki prevalansa oranı) yaşa bağlı olarak değişmektedir (19).

Adet görme ile ilişkili olarak ortaya çıkan siklik hormonal değişiklikler, migren prevalans oranlarından sorumlu olabilir ancak sadece hormonal faktörler bütün bu cinsiyet farkından sorumlu olamaz çünkü yetmişli yaşlarda bile kadınlarda prevalans daha yüksektir (20). Yayınlanmış migren tahminleri farklılıklar göstermekle beraber migrenin bir yıllık prevalansı erkeklerde ortalama %6, kadınlarda ise %15'tir.

Hekim ve klinik temelli çalışmalar migrenin yüksek zeka düzeyi ve sosyal sınıf ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Okul çocuklarında migren sıklığı ile zeka düzeyi arasında bir ilişki gösterilememiştir (21). Amerikan migren çalışmalarında migren sıklığı gelir düzeyi ile doğru orantılı gibi gözükmeyle beraber bu durumun, yüksek gelir düzeyi gruplarındaki kişilerin tıbbi olarak tanı almış migreni bildirme oranlarının daha yüksek olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

2. 1. 3. Sınıflama

Baş ağrısı ile uğraşan hekimler arasında ortak bir konuşma dili oluşturmak, hastaların etkin tanı ve tedavilerini sağlayabilmek amacıyla, baş ağrılarını sınıflandırma ihtiyacı doğmuştur. Modern sınıflamalar içerisinde A.B.D. (Amerika Birleşik Devletleri) Ulusal Sağlık Enstitüsü, Baş Ağrıları Sınıflama Komitesi'nin 1960 senesinde yapmış olduğu sınıflama, tanımların bilimsel çalışmalarda kullanılmayacak kadar belirsiz olması sebebiyle yetersiz kalmıştır. Daha sonra

1988'de Olesen'in başkanlığında oluşturulan Uluslararası Baş ağrısı Topluluğu (International Headache Society – IHS) tarafından baş ağrısı tanı kriterleri yayınlanmış ve 2004 senesinde aynı topluluk tarafından gözden geçirilmiş ve yeni kriterler kullanılmaya başlanmıştır (22).

IHS sınıflaması; hem klinik hem de laboratuvar testlerini kullanarak kabul ve dışlama kriterlerini ortaya koymaktadır. Fizik muayene bulguları ve laboratuvar testleri özellikle sekonder baş ağrılarını dışlamak ve tanısını desteklemekte fayda sağlamaktadır. IHS sınıflaması ile primer ve sekonder baş ağruları birçok alt gruba ayrılarak, benzer kliniği olan rahatsızlıkların tanılarındaki olası karışıklık engellenmeye çalışılmıştır.

Tablo-2.1: Uluslararası Baş ağrısı Topluluğu (IHS) 2004 Sınıflaması (23).

<p>Primer Baş Ağrıları</p> <p>1. Migren</p> <p>1.1 Aurasız migren</p> <p>1.2 Auralı migren</p> <p>1.3 Migren öncesi olan yada migrene eşlik eden çocukluğun periyodik sendromları</p> <p>1.4 Retinal migren</p> <p>1.5 Migren komplikasyonları</p> <p>1.6 Olası migren</p> <p>2. Gerilim Baş ağrısı</p> <p>2.1 Sık olmayan epizodik gerilim baş ağrısı</p> <p>2.2 Sık olan epizodik gerilim baş ağrısı</p> <p>2.3 Kronik gerilim tipi baş ağrısı</p> <p>2.4 Olası gerilim tipi baş ağrısı</p> <p>3. Küme Baş ağrısı ve Diğer Trigemino-Otonomik Sefaljiler</p> <p>3.1 Küme baş ağrısı</p> <p>3.2 Paroksizmal hemikraniya</p> <p>3.3 SUNCT (Short-lasting Unilateral Neuralgiform headache attacks with Conjunctival injection and Tearing)</p>
--

3.4 Olası trigemino-otonomik sefalji

4. Diğer Primer Baş Ağrıları

- 4.1 Primer sapanma baş ağrısı
- 4.2 Primer öksürük baş ağrısı
- 4.3 Primer egzersiz baş ağrısı
- 4.4 Primer cinsel aktivite ile ilgili baş ağrısı
- 4.5 Hipnik baş ağrısı
- 4.6 Primer gökgürültüsü baş ağrısı
- 4.7 Hemikraniya kontinüa
- 4.8 Yeni günlük süreğen baş ağrısı

Sekonder Baş Ağrıları

5. Baş ve / veya Boyun Travmasına Bağlı Baş Ağrıları
6. Kranial ve Servikal Vasküler Bozuluklara Bağlı Baş Ağrıları
7. Non-Vasküler İntrakranial Hastalıklara Bağlı Baş Ağrıları
8. Madde Kullanımı veya Bırakılmalarına Bağlı Baş Ağrıları
9. İnfeksiyonlara Bağlı Baş Ağrıları
10. Homeostazis Bozukluklarına Bağlı Baş Ağrıları
11. Kranium, Boyun, Göz, Kulak, Burun, Diş, Sinüs, Ağız veya Diğer Yüz ve Kranial Yapılara Bağlı Baş ve Yüz Ağrıları
12. Psikiyatrik Hastalıklara Bağlı Baş Ağrıları

Kranial Nevraljiler ve Yüz Ağrıları

13. Kranial Nevraljiler ve Santral Nedenli Yüz Ağrıları
14. Diğer Baş Ağrıları ve Kranial Nevraljiler, Santral veya Primer Yüz Ağrıları

Migren primer başağrıları içinde sağlık kuruluşuna başvuruların en sık nedenidir. Birçok migren hastasında tek tip baş ağrısı görülmediği için, hasta hangi baş ağrısı tipinin hangi belirtilerle birlikte olduğunu net söyleyemeyebilmektedir. Klinisyenler ve epidemiyologlar hastalık belirtilerini sınıflarken hastanın ya da hasta bir çocuksa çocuğun bakımıyla ilgili kişilerin hafızasına güvenmek zorunda kalınmaktadır. Bu durum hastaların ya da yakınlarının ancak daha şiddetli, daha sık ve daha çarpıcı baş ağrısı ataklarını daha iyi hatırlamaya eğilimli oluşlarından dolayı

çalışmalarda zorluk yaratmaktadır. Uluslararası Baş ağrısı Topluluğunun 2004 yılında belirlediği ICD-II sınıflamasına göre migren altı gruba ayrılmaktadır.

Tablo-2.2: ICD- II- Migren sınıflaması

<p>1.1. Aurasız migren</p>
<p>1.2. Auralı migren</p>
<p>1.2.1. Migren başağrılı özgün aura</p>
<p>1.2.2. Non-migren baş ağrılı özgün aura</p>
<p>1.2.3. Baş ağrısız özgün aura</p>
<p>1.2.4. Familyal hemiplejik migren</p>
<p>1.2.5. Sporadik hemiplejik migren</p>
<p>1.2.6. Baziler migren</p>
<p>1.3. Sıklıkla migren öncülü olan çocukluk çağının periyodik sendromları</p>
<p>1.3.1. Siklik kusma atakları</p>
<p>1.3.2. Abdominal migren</p>
<p>1.3.3. Çocukluk ağı benign paroksizmal vertigosu</p>
<p>1.4. Retinal migren</p>
<p>1.5. Migren komplikasyonları</p>
<p>1.5.1. Kronik migren</p>
<p>1.5.2. Migren statusu</p>
<p>1.5.3. İskemi olmaksızın dirençli aura</p>
<p>1.5.4. Migrenz infaktlar</p>
<p>1.5.5. Migrenin uyardığı epileptik nöbetler</p>
<p>1.6. Olası migren</p>
<p>1.6.1. Olası aurasız migren</p>
<p>1.6.2. Olası auralı migren</p>
<p>1.6.3. Olası kronik migren</p>

2. 1. 4. Klinik Tanı

Migren tanısı baş ağrısı özelliklerinin ve ilişkili diğer belirtilerin retrospektif olarak bildirilmesine dayanmaktadır. Fizik ve nörolojik muayene, laboratuvar inceleme sonuçları genellikle normal bulunur ve daha çok sekonder baş ağrısı nedenlerini dışlamada kullanılmaktadır.

Tipik migren atağı, çoğunlukla yalnızca baş ağrısı ile sınırlı değildir. Atakta 4 evre bulunabilir: "*Prodrom evresi*", "*aura evresi*", "*baş ağrısı evresi*" ve "*iyileşme evresi*".

Prodrom evresi:

Baş ağrısından saatler, hatta bazen günler önce başlayabilen, semptomlarından hipotalamusun sorumlu olduğu düşünülen bu evre migrenlilerin yarısından fazlasında bildirilmektedir. Başlangıç anı, hasta tarafından migren aurası denli net farkedilmeyen bu dönemde iştah değişikliği (acıkma, susama), duygu durum değişikliği (depresyon, öfori, huzursuzluk), kognitif bozukluk belirtileri ortaya çıkabilir. Bu dönemde baş ağrısı başlamamış olduğu için hasta bu değişiklikleri baş ağrısıyla yanlış ilişkilendirebilir (24).

Tablo-2.3: Migrende başlıca prodromal belirtiler

Ruhsal belirtiler	Nörolojik belirtiler	Genel sistemik belirtiler
Huzursuzluk	Fotofobi (ışığa duyarlılık)	Ensede gerginlik hissi
Uykuya meyil	Fonofobi (ses duyarlılık)	Yiyeceklere karşı aşırı istek
Depresyon	Konsantrasyon güçlüğü	Üşüme hissi
Hiperaktivite	Esneme	İştahsızlık
Öfori	Aşırı uyku	Beceriksizlik
Aşırı konuşma	Disfazi	Diyare ve konstipasyon
Yerinde duramama		Susama
		Sık idrara çıkma
		Sıvı retansiyonu

Aura evresi:

Migrenlilerin % 25-30 kadarında, auralı migren atakları bulunmaktadır. Baş ağrısından sıklıkla önce olan bu evre hasta tarafından prodrom evresine göre çok daha net olarak ifade edilir. Dört dakikadan uzun ve 60 dakikadan daha kısa süren bu evreyi takiben hemen veya en çok 60 dakika içinde baş ağrısı başlar. Ender olarak baş ağrısıyla birlikte de başlayabilir ve yine seyrek olarak aura evresi 60 dakikadan uzun sürebilir. Aurayı bazen baş ağrısı takip etmeyebilir. Aura bulguları çoğunlukla görsel bulgulardır. Görsel aura bulguları; yarı alanı görememe (hemianopi), yarı alanda (bazen tüm görme alanında) parlak ışıklar veya karanlık noktalar görme, zigzag çizgiler görme şeklindedir. Nadir olarak aura bulguları duysal (hemihipoestezi veya parestezi), motor (hemiparezi veya pleji), afazi, oftalmopleji, beyin sapı disfonksiyonu (baziler semptomlar: çift görme, bulantı, kusma, baş dönmesi, motor ve duysal kusurlar, dizartri gibi bulguların tümü veya birkaçı) şeklinde olabilir ve bunlara görsel bulgular eşlik edebilir veya etmeyebilir (24,25,26).

Baş ağrısı evresi:

Baş ağrısının karakteri, süresi, şiddeti, eşlik eden bulguları kişiden kişiye veya ataktan atağa değişebilir. Bununla birlikte genel karakter olarak ağrı çoğunlukla başlangıçta tek yanlı olup ilerleyen saatlerde diğer yana da yayılabilir ya da aynı yanda devam eder (% 30 olguda başlangıçtan itibaren iki yanlı). Ağrı zonklayıcı karakterde olup şakak ve göze yayılım gösterir, çoğu kez ensede de ağrı hissedilir. Migren ağrısının şiddeti daha çok orta veya ileri derecede olup, hafif şiddette ağrılar daha seyrek görülür. Migren ağrısı tipik olarak fiziksel aktiviteyle (yürümek, merdiven çıkmak gibi) artış gösterir. Ağrı sırasında çoklukla ışığa (fotofobi) ve sese (fonofobi) duyarlılık vardır, hasta loş ve sessiz bir ortam arayışı içinde olur. Sıklıkla kokuya da artmış duyarlılık (osmofobi) bulunur. Ağrı başladıktan genellikle bir süre sonra bulantı hissi ve bazen kusma olur.

Ağrı genellikle 4 saatten daha uzun ve 72 saatten daha kısa sürelidir (atak ilacı kullanılmadığında). Nadir olarak 4 saatten daha kısa ya da 72 saatten daha uzun atakları olan migrenliler de olabilmektedir. Uyku çoğunlukla ağrıyı dindiricidir (25,27).

İyileşme evresi:

Ağrıyı takip eden dönemdir. Ağrının bitişiyle birlikte çoğu kez atak sonlanmaz. Postdrom evrede hasta yorgunluk, bitkinlik, tedirginlik hisseder. Bazen de aşırı iyilik hissi de oluşabilir. Bu evre saatler veya gün boyu sürebilir. Migren atağı sırasında baş ağrısının neden olduğu yetersizlikler hesaplanırken ağrıdan sonraki bu dönem de göz önünde bulundurulmalıdır, çünkü baş ağrısının olmadığı bu evrede hasta postdrom belirtileri nedeniyle hala normal günlük fonksiyonlarına dönemeyebilir (28).

2. 1. 4. 1. Aurasız Migren

Aurasız migren genelde epizodik olarak ortaya çıkar ve herhangi bir aurayla ilişkisi yoktur. Bazı vakalarda ataktan 24 saat önce mizaç değişiklikleri görülebilir. Günlük sirkadyen ritmden çıkma atağı başlatabilir. Atak genelde uyanırken görülür, nadiren gece hastayı uyandırabilir. Ağrı genelde unilateral ve supraorbitaldir, ancak tüm kafayı etkileyebilir. Başlangıçtaki unilateral baş ağrısı jeneralize baş ağrısına ilerleyebilir ya da atağın son dönemlerinde karşı tarafa geçebilir. Baş ağrısının ortak özelliği posteriora doğru yayılması ve oksipital ve üst servikal bölgede ağrı oluşturmaktır. Bunun tam tersi de olabilir. Üst servikal bölgede başlayan ağrı migren baş ağrısına dönüşebilir. Migren ağrısı pulsatildir, ağrı atak esnasında ya da epizoddan epizoda değişkenlik gösterebilir (29). Ağrı hafif ya da şiddetli olabilir; 30 dakika, birkaç saat içinde pik seviyeye ulaşır ve genellikle birkaç saat ile tüm gün içerisinde sonlanır. Ciddi epizodlar birkaç gün sürer ve kusmayla birlikteyse dehidratasyona sebep olabilir. Çok uzamış ataklar ya da arada düzelme olmayan ataklar migren statusu olarak tanımlanırlar.

Bulanık görme tüm migren tiplerinde yaygın olarak görülür. Baş dönmesi, subkonjunktival kanama, orbital ekimoz ve epistaksisin migrene eşlik ettiği bildirilmiştir. Ateş, taşikardi ve paroksizmal atrial taşikardi otonom sinir sistemindeki değişikliklerle ilişkilidir ve nadiren migrenle ilişkili semptom olarak da bildirilmiştir(30).

Aurasız Migren Tanı Kriterleri:

- A. B-D'ye uyan en az beş atak
- B. (Tedavisiz yada başarısız tedavi ile) 4-72 saat süren baş ağrısı atakları
- C. Baş ağrısında aşağıdaki özelliklerden en az ikisi bulunur.
 - 1- Tek taraflı lokalizasyon,
 - 2- Zonklayıcı nitelik,
 - 3- Orta yada şiddetli derecede ağrı,
 - 4- Merdiven çıkma veya benzeri günlük aktivitelerle ağırlaşma
- D. Ağrı sırasında aşağıdakilerden en az biri
 - bulantı ve/veya kusma
 - fotofobi ve/veya fonofobi

2. 1. 4. 2. Auralı Migren

Auralı migren, tekrarlayan periyodik baş ağrısı atakları olup geçici görsel, duyuşsal, motor ya da fokal serebral veya beyin sapı semptomlarıyla ilişkilidir (30). Baş ağrısı, genelde aurasız migrene benzer ancak tek taraflı olma olasılığı auralı migrende daha fazladır. En sık bilinen aura teikopsidir. Görme alanının sağ veya sol yarısında beyaz ya da renkli ışıkların parlaması şeklindedir. Skotom, homonim görme alanı defekti şeklinde ortaya çıkar. Bir serebral hemisferin kalkarın korteksinden orijin aldığına inanılır. Metamorfopsi, korkutucu ve garip vizüel halüsinasyonlar şeklindedir. Migrende retinal disfonksiyona bağlı görme bozuklukları az görülür. Bunlar fotopsi (tek taraflı ışık parlaması), dağınık görme kayıpları, yükseklik defektleri ya da geçici tek taraflı görme kaybı şeklindedir ve genelde tek taraflıdır. Pareteziler, tek başına ya da görme bozukluklarıyla beraber görülürler. Uyuşma ve karıncalanma şeklindedir, vücudun yarısında ya da yüz, çene, dil gibi sınırlı bir alanda olabilir ve birkaç saniye veya 20-30 dakika sürebilir. Sensorinöral auranın yayılım hızı, sensoriyel nöbetlerden ve geçici iskemik atağa (TİA) bağlı sensoriyel bozukluklardan ayırımında önemlidir (31). Migrene bağlı motor aura, genelde üst ekstremitede parezi şeklindedir ve dominant hemisfer tutulmuşsa disfazi eşlik eder. Hemiparezi, yüz kaslarında güçsüzlük şeklinde de

olabilir. Ataksi ve agrafi nadiren aura olarak görülebilir, konfüzyon ve konsantrasyon bozukluğuyla birlikte. Vertigo epizodları, geçici abdominal semptomlar, mental durumdaki değişiklikler (Dejavu ve garip halusinasyonlar) de aura olarak görülebilir (32).

Auralı Migren Tanı Kriterleri:

A. B'ye uyan en az iki atak

B. Aşağıdaki dört özellikten en az üçü:

1. Fokal serebral, kortikal veya beyin sapı disfonksiyonu gösteren, tamamıyla geri dönüşümlü bir ya da daha çok aura semptomu bulunmalıdır.

2. En azından bir aura semptomu dört dakikadan daha uzun semptom sırasıyla ortaya çıkar.

3. Aura semptomlarından hiçbiri 60 dakikadan uzun sürmez, eğer birden çok aura semptomu varsa, süre orantılı olarak artabilir.

4. Baş ağrısı, aurayı 60 dakikadan kısa süren semptomsuz arayla izler, aurayla beraber veya auradan önce de başlayabilir.

2. 1. 4. 3. Baş ağrısız Migren Auraları yada Migren Eşdeğerleri

Karakteristik vizüel, sensoriyel, motor veya psişik migren aura semptomlarını takiben baş ağrısı olmazsa, bu duruma migren eşdeğeri ya da asefaljik migren denir. Genellikle auralı migren öyküsü olan 40 yaş üzeri kişilerde görülür, ancak her yaşta görülebilir (32). Öyküde auralı migren olduğunda tanı kolaydır. Auralı migren öyküsü yokluğunda, altta yatabilecek diğer nedenler dışlandıktan sonra tanı konur.

2. 1. 4. 4. Familial Hemiplejik Migren (FHM)

FHM ailesel geçiş gösteren, beyin sapı veya serebral korteksle ilişkili aura semptomları gösteren bir migren formudur ve hemiparezi gibi mutlaka motor semptom içermelidir. Ayrıca vizüel bulgular, parestezi ve hissizlik gibi duyuşal semptomlar da içerebilir. Nörolojik defisit atağın düzelmesiyle birlikte düzelir.

Ataklar uzarsa veya şiddetlenirse nörolojik defisit haftalar ya da aylarca uzayabilir. FHM diğer migren tiplerine göre daha erken , ilk veya ikinci dekatta, başlar ve yaşla birlikte atak sıklığı azalır (33).

Familial hemiplejik migren Tip 1’li ailelerin %40-50’sinde nistagmistan progresif ataksiye kadar değişen derecede serebellar bulgular gözlenir. Teşhis, klinik bulgular ve aile hikayesiyle konur. FHM’li ailelerin yaklaşık yarısında 19p13’te FHM Tip 1 gen lokusu tespit edilmiştir. CACNA/A (kalsiyum kanalına karşı) mutasyon olmaktadır. FHM Tip 2 grubunda 1q25ve1q31 gen lokusunda mutasyon tespit edilmiştir (33).

FHM Tanı kriterleri:

A. B ve C’ye uyan en az iki atak

B. Tümüyle geri dönebilir motor kuvvetsizliği içeren aura ve aşağıdakilerden en az birisi:

1. Pozitif (Örn: parlak ışıklar, noktalar veya çizgiler) ve/veya negatif (Örn: görme yitimi) özellikleri içeren tümüyle düzelen görsel belirtiler,

2. Pozitif (iğnelenme) ve/veya negatif (uyuşma) özellikleri içeren tümüyle geri dönebilir duyuşal belirtiler.

3. Tümüyle geri dönebilir, disfazik konuşma bozukluğu olabilir.

C. Aşağıdakilerin en az ikisi:

1. En az bir aura belirtisi 5 dakika veya üzerinde yavaş yavaş gelişir ve/veya farklı aura semptomları 5 dakika veya üzerindeki sürede ardı ardına oluşur.

2. Her bir aura semptomu 5 dakika veya daha uzun ve 24 saatten kısa sürer,

3. Aurasız migren B-D ölçütlerini karşılayan baş ağrısı , aura sırasında veya aura başlangıcından sonra 60 dakika içerisinde başlamalıdır.

D. Birinci veya ikinci derece akrabalarından en az birinde bu A-E ölçütlerini karşılayan ataklar vardır.

E. Başka bir bozukluğa bağlanamaz.

2. 1. 4. 5. Baziler Migren

Baziller migren genellikle çocukluk ve ergenlik döneminde başlar, baş ağrısı oksipitaldedir ve şiddetlidir. Auralar 10-45 dakika sürer ve migrende olduğu gibidir. El, ayak ve ekstremitelerde uyuşukluk ve titremeler şeklindedir ve genelde iki taraflıdır. Ataksik yürüyüş ve disartrik konuşma görülebilir. Beyin sapı ve retiküler formasyon tutulumu olduğunda bilinç bozukluğu ortaya çıkar, baş ağrısının düzelmesiyle birlikte bilinç bozukluğu da düzelir. Nadiren baziller migren atağı esnasında nöbet görülebilir, bu vakalarda elektroensefalografi (EEG) anormallikleri de olabilir. İleri yaşla birlikte baziller migren atakları azalır ve aurasız migrene dönüşebilir (34).

2. 1. 5. Patogenezi:

Migrene modern yaklaşım 1873'te Liveing'in yayını ile başlamış; migren ve epilepsi arasındaki benzerliğe dikkat çekmiş, migrenöz atakların döngüsel ritmini 'serebral deşarjlar' olarak değerlendirmiştir. 1930'larda ise Graham ve Wolff tarafından dikkatler migrenin vasküler özelliklerine yönlendirilmiş. Graham ve Wolff ergotamin uygulaması ile temporal arter pulsasyonlarının amplitüdlerinde azalma olduğunu ve bunun da baş ağrısı şiddetinde azalma ile sonuçlandığını göstermişlerdir. Uzun yıllar boyunca otoriteler migrenin vasküler hipotezi olarak migren ataklarının baş ağrısı fazının ekstrakranial vazodilatasyon, nörolojik semptomların ise intrakranial vazokonstriksiyon sonucu oluştuğunu düşünmüşlerdir. 1940'larda bu görüşü inkar eden çalışmalar olsa da bunlar pek taraftar bulamamışlardır (35).

Çok uzun yıllardır migren patogenezi ile ilgili düşünceye Harold Wolff ve arkadaşlarının -baş ağrısına eksternal karotid arter dallarının distansiyonu ve aşırı pulsasyonu neden olmaktadır- şeklindeki görüşleri hakim olmuştur (1). Özellikle zonklayıcı, pulsatil nitelikli baş ağrısı ve ağrının ana karotis arter kompresyonu ile düzelmesi ve Graham ile Wolff'un baş ağrısı ve ekstrakranial arterlerin pulsasyon amplitüdünün intravenöz ergotamin tartarat (ergotamin tartarat geniş kullanıma sahip güçlü bir vazokonstriktör olmakla beraber dihidroergotamin nadiren kullanılan zayıf

bir vazokonstrüktördür) uygulaması ile düştüğü şeklindeki gözlemleri, bu görüşü destekler (1).

Iversen ve arkadaşları ultrason ile süperior temporal arterin migren olan tarafta baş ağrısı periyodu sırasında dilatasyonunu ortaya koymuşlardır. Orta serebral arterlerde aynı dilatasyon, transkranyal doppler görüntüleme ile gözlemlerden elde edilmiştir. Bu vasküler hipotez kesin kabul edilmemelidir ama net olarak aura sırasında posterior kortikal kan akımında sıklıkla bir düşüş vardır. Kan akımı değişikliklerinin temel olay mı olduğu ya da yalnızca kortikal aktivitenin azalmasına mı bağlı olduğu hala bilinmemektedir (1).

1941'de bir nörofizyolog olan K.S. Lashley ilk kez kendi migrenöz bulgularını haritalamıştır. Skotomun yaklaşık olarak 2-3mm/dk. hızla oksipital kortekse yayıldığını hesaplamıştır. Güçlü bir eksitasyon dalgası ve bunu izleyen tam bir inhibisyon dalgasının görme korteksini geçtiğini düşünmüştür (35). Aura sırasında da kan akımında bölgesel bir azalma vardır. Azalma oksipital lobda başlar ve yavaşça ileri doğru (2,2 mm/dk.) arteryal sınırlara uymayan 'yayılan oligemi' dalgası şeklinde yayılır (1). Kan akımındaki düşüş yaklaşık olarak %25-%30 civarındadır. Bu oran semptomları açıklamaya yetecek düzeyde değildir ve iskemikten ziyade oligemik olarak değerlendirilebilir (35).

1944'te Brezilya'lı fizyolog Leao'nun hayvan laboratuvarında serebral kortekste "yayılan kortikal depresyon " fenomeni tanımlanmıştır (35). Leao, sıçan korteksine uygulanan ağrı verici uyararı, vazokonstrüksiyon ve kortikal nöronların elektrik aktivitesinin yaklaşık 3mm/dk. hızla yavaş yayılan bir inhibisyon dalgasının izlediğini göstermiştir. Lauritzen ve Olesen hem aura hem de yayılan oligemiyi Leao'nun yayılan kortikal depresyonuna bağlamıştır ve o zamandan beri önemli çalışmalar bu fikri doğrulamıştır. Ancak bu gözlemler sadece auraya uyar (1).

Aura ve migrenin ağrılı fazına ilişkin alternatif bir hipotez de trigeminal sinirdeki nöral mekanizmadan köken alacak şekilde Moskowitz tarafından öne sürülmüştür. Bu hem ekstrakranyal hem de intrakranyal damarların ağrı ve de otonom fonksiyonları bulunan trigeminal sinirin ('trigeminovasküler' kompleks) küçük, miyelinsiz lifleriyle innervasyonuna bağlıdır. Bu model trigeminal gangliyon içerisinde migren için nörojenik bir zemin sunmaktadır. Ancak, baş ağrısının sıklıkla auranın karşı tarafında olmaması ve bu deneysel modelde ilaçların klinik etkisinin

görülmemesi bu hipoteze zıttır. Bu liflerin aktivasyonu substans P, kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) ve diğer peptidleri damar duvarı içine salar ve bu trigeminal sistemi kranyal damarların pulsasyonuna duyarlı hale getirip geçirgenliklerini artırarak inflamatuvar yanıtı güçlendirir. Büyük olasılıkla, hem nöral hem de vasküler mekanizmalar etkilidir ve etkileşmektedir (1).

Baş ağrısının başlangıcında plateletlerden serotonin salgılanmaktadır ve hoş olmayan yan etkilerine karşın serotonin (5-HT) enjeksiyonu ile baş ağrısı azalmaktadır. Bu Humphrey tarafından seçici olarak 5-HT_{1B/D} reseptörlerini etkileyerek yan etkileri azaltan sumatriptanın geliştirilmesine yol açmıştır (1).

Lance (1998) migren hastalarında trigeminal yolların kalıcı aşırı uyarılabilirlik durumunda olduğunu ve periyodik olarak endojen ağrı kontrol yollarında görev alan hipotalamik uyarıya cevap olarak deşarj olduklarını öne sürmüştür. Bu, trigeminovasküler komplekse yönelik güncel teorilerle ve bir vücut bölgesine tekrarlayan ağrılı uyarılar nedeni ile ağrıya karşı oluşan santral sensitizasyonun bir tip santral aracılı allodiniye yol açabileceği konusunda ortaya çıkan fikirlerle uyumaktadır (1).

Araştırmalar yanıtlanmamış bir takım sorular bırakmıştır. Birinde intrakranyal arterlerin diğerinde ekstrakranyal arterlerin tutulması auralı ve aurasız migrenin farklı hastalıklar olmasının sonucu mudur? Dolaşımdaki değişiklik baş ağrısının birincil nedeni midir? Ya da ikincil bir tesadüfi fenomen midir? Azalan nöronal aktivite (yayılan kortikal depresyon) nörolojik semptomların ve baş ağrısının (net değil) birincil nedeni midir (öyle görünüyor) ve azalmış bölgesel kan akımı metabolik ihtiyacın azalmasına ikincil midir? Beynin arka bölümleri (görsel auralar) neden bu kadar sık yer alır (beynin arka damarların yaygın trigeminal innervasyonu nedeniyle olabilir)? Bu değişikliklerin altında yatan nöral mekanizmalar ve genetik predispozisyon ile tam olarak neyin değiştiği çözülmemiştir. Şu anda bu verilerin uzlaşması mümkün değildir ve migren mekanizmalarının açıklaması eksik kalmaya devam etmektedir (1).

2. 1. 6. Tedavi:

Migren tedavisi, ilaç ve ilaç dışı tedavi olmak üzere ikiye ayrılır.

1. İlaç dışı tedavi (36)

- Hastanın hastalık hakkında bilgilendirilmesi
- Yaşam şeklinin düzenlenmesi:
 - Düzenli uyku ve beslenme
 - Egzersiz
 - Relaksasyon teknikleri
- Tetikleyicilerin farkında olma ve kaçınma:
 - Diyet (alkol, nitritler, aspartam, peynir)
 - Çevresel faktörler (parlak ışık, hava değişiklikleri, yükseklik, koku)
 - İlaçlar
 - Hormonal faktörler (Menstruasyon, ovülasyon, oral kontraseptif)
- Biyofeedback
- Kognitif-davranışsal tedaviler

2. İlaç tedavisi (36)

İlaç tedavisi, akut atak ve profilaktik tedavi olarak iki alt gruba ayrılır.

A. Akut atak tedavisi (36)

Amaç:

- Migren ataklarını etkili, hızlı, tutarlı ve 24 saat içinde tekrarı olmaksızın kalıcı bir şekilde tedavi etmek
- Ağrının şiddetini ve eşlik eden bulguları azaltmak veya ortadan kaldırmak
- Atağın süresini kısaltmak
- Atakların oluşturduğu özürüllüğü ortadan kaldırmak, yaşam kalitesini yükseltmek ve hastayı normal günlük yaşam aktivitesine döndürmek
- Tedaviye bağlı gelişebilecek en az yan etkiye maruz kalmasını sağlamaktır.

Akut atak tedavisinde genel prensipler

- Migren atak tedavisi 'Basamaklı' veya "Atağa uygun tedavi" şeklinde uygulanabilir.

• "Basamaklı" tedavide, ilk tercih non-spesifik migren ilaçlarıdır. Non-spesifik migren ilaç tedavisinden hasta fayda görmez ise spesifik migren ilaçlarına (triptanlara veya ergotamin ve türevlerine) geçilir.

- “Atağa uygun” tedavide, migren ataklarının şiddetine, süresine, sıklığına, semptomlara, eşlik eden hastalıkların varlığına, daha önce kullanılan tedavilerin başarı durumuna ve hastanın tercihine göre uygulanacak tedaviye karar verilir.

- Hafif şiddetteki ataklarda non-spesifik migren ilaçları, orta ve şiddetli ataklarda triptanlar veya ergotaminler tercih edilir.

- Bulantı veya kusmanın eşlik ettiği durumlarda anti-emetik ilaçlar verilir.

- İlaç aşırı kullanım baş ağrısından kaçınmak için akut atak tedavisinde kullanılacak olan basit analjezikler ayda 15 tabletten fazla, NSAİİ ve ergotamin türevleri ayda 10 tabletten fazla, triptanlar ise ayda 9-10 tabletten fazla alınmamalıdır.

Atak tedavisinde kullanılan ilaçlar (36)

1. Basit ve Kombine analjezikler, Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar

2. Migrene özgü ilaçlar (Triptanlar, Ergot türevleri)

3. Anti-emetikler

4. Opioidler

5. Nöroleptikler

6. Diğerleri

1. Basit ve Kombine analjezikler ve Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)

- Basit, kombine analjezikler ve NSAİ hafif-orta şiddette ki migren ataklarında etkindirler.

- Şiddetli ataklardaki etkinlikleri sınırlıdır. Orta ve şiddetli ataklarda etkisiz olduklarında, spesifik migren ilaçlarına (triptanlar ve ergotaminler) geçilmelidir.

- İlk olarak basit analjezikler, daha sonra NSAİİ ve kombine preparatlar tercih edilirler. Asetaminofen tek başına etkili değildir.

- Sıklıkla tek başlarına ya da kafein veya anti-emetik bir ilaçla kombine şekilde verilirler. Uygun durumlarda spesifik migren ilaçları ile birlikte kullanılabilirler.

- Etkinliklerinin kısıtlı oluşu nedeni ile sık kullanımlarında ilaç aşırı kullanımına dikkat edilmelidir.

- Basit ve kombine analjezikler ve NSAİİ’nin önerilen doz, yan etki ve kontrendikasyonları Tablo-2.4’de verilmiştir.

Tablo-2.4: Non-spesifik ilaçların (analjezik, NSAİ ve kombine analjezik) doz, yan etki ve kontrendikasyonları

<i>İlaçlar</i>	<i>Doz mg/gün</i>	<i>Maksimum Doz/gün</i>	<i>Yan etkiler</i>	<i>Kontrendikasyonlar</i>
ASA	650-1000 mg oral, 1000 mg IV, 4-6 saatte bir tekrarlanabilir	2000 mg	Doza bağımlı olarak GIS şikayetler, tinnitus, vertigo, geçici işitme kaybı, kanama zamanının uzaması	Aşırı duyarlılığı olanlarda, kanama diatezinde, G6PD-eksikliği, gebeliğin son üç ayında, GIS kronik ve aktif ülseri olanlarda
Asetaminofen	650-1000 mg	2000 mg	Allerjik reaksiyonlar ve GIS şikayetler	Aşırı duyarlılık, karaciğer ve böbrek yetmezliği
Diklofenak	50-100 mg oral/IV	200 mg		ASA benzeri
Flurbiprofen	100-300 mg	300 mg		
İbuprofen	400-800 mg	2400 mg	Başdönmesi, GIS şikayetler	
Ketoprofen	50-100 mg	200 mg		
Ketorolak	30-60 mg IM	120 mg, 5 gün/hafta		Gebelik, Astım
Metamizol	1000 mg oral/IV		Pansitopeni, GIS yan etkileri, hipotansiyon	
Naproksen	550-1100 mg	1500 mg	GIS şikayetler, ödem, hematüri, baş dönmesi, alerji	ASA benzeri
Fenazon	1000 mg	2000 mg		
Tolfenamik asid	200-400 mg	400 mg		
Kombine Preparatlar*				
ASA veya asetaminofen + Kafein	Formülasyona göre Değişmektedir.			
ASA veya asetaminofen + Kodeinli Kombine bileşikler				

ASA: Asetil salisilik asit, GIS: Gastrointestinal sistem, IV: İntravenöz, IM: İntramuskuler

* Uyarı: Kombine preparatların “ilaç aşırı kullanım” başağrısı potansiyeli yüksektir.

2. Migrene özgü ilaçlar (Triptanlar, Ergotamin ve türevleri)

a. Triptanlar (Selektif 5HT_{1B/1D} agonistleri):

- Spesifik selektif 5HT_{1B/1D} agonistleridir. Orta ve ağır şiddetteki migren ataklarında kullanılırlar.
- Günümüzde birçok farklı triptan bulunmaktadır. Triptanların, klinik etkinliklerindeki farklılıklar farmakokinetik özelliklerinden kaynaklanmaktadır.
- Atakların ve hastanın diğer özelliklerine göre triptan ve uygulama yolu seçilir. Belirli bir triptan formundan yanıt alınmazsa diğerleri denenebilir.
- Triptanlar, yüksek koroner arter hastalığı riski olanlarda kullanılmamalıdır.
- Triptanların doz, yan etkileri ve kontrendikasyonları Tablo-2.5'de verilmiştir.

Tablo-2.5: Triptanların doz, yan etki ve kontrendikasyonları

<i>İlaçlar</i>	<i>Doz mg/gün</i>	<i>Maksimum Doz/gün</i>	<i>Yan etkiler</i>	<i>Kontrendikasyonlar</i>
Oral Preparatlar				
Almotriptan	6.25-12.5	25	Ateş basması, halsizlik, sersemlik, bas dönmesi, bulantı, parestezi, ağız kuruluğu, disfaji	Baziler tip migren, hemiplejik migren, serebrovasküler olay ve periferik arter hastalığı, Prinzmetal anjinası, kontrolsüz hipertansiyon, gebelik, son 24 saat içinde ergotamin kullanımı
Eletriptan	40-80	80		
Frovatriptan	2.5	5		
Naratriptan	2.5	5		
Rizatriptan	5- 10	30		
Sumatriptan	50-100	200		
Zolmitriptan	2.5 -5	10		
Nazal sprey				
Sumatriptan	5-20	40	Ek olarak tad alma Duyusunda bozulma	Ek olarak nezle, gribal enfeksiyon, sinüzit
Zolmitriptan	2.5	10		
Subkutan				
Sumatriptan	6	12	Ek olarak enjeksiyon yerinde lokal reaksiyonlar	

b. Ergotamin ve türevleri (Ergotamin tartarat ve Dihidroergotamin)

- Ergotamin ve türevlerinin selektif olmayan 5-HT, alfa adrenerjik ve dopaminerjik aktiviteleri vardır.
- Yan etkileri fazladır ve non-spesifik olarak bağlandıkları reseptörlere bağlıdır.
- Orta ve ağır şiddetteki migren ataklarında etkinlikleri hafif veya orta derecededir.
- Ergotamin tartaratın farklı ilaç kombinasyonları (kafein ve asetaminofen) ve formları vardır.
- Dihidroergotamin (DHE) IV, IM ve nazal formları ülkemizde bulunmamaktadır.
- Ergotamin ve türevlerinin doz, yan etki ve kontrendikasyonları Tablo-2.6'da verilmiştir.

Tablo-2.6: Ergotamin ve türevlerinin doz, yan etki ve kontrendikasyonları

<i>İlaçlar</i>	<i>Doz mg/gün</i>	<i>Maksimum Doz/gün</i>	<i>Yan etkiler</i>	<i>Kontrendikasyonlar</i>
Ergotamin+kafein/ ±asetaminofen oral	1-2 mg	6 mg atak başına 10 mg/hafta	Akut alımlarda: Bulantı kusma, diyare, abdominal ağrı, paresteziler, ayak krampları, tremor,göğüs ağrısı, angina pectoris Kronik alımlarda: Serebral ve periferik iskemik bozukluklar, hipertansiyon, taşikardi, renal bozukluk, baş ağrısı	Kardiyak, karaciğer, böbrek ve periferik damar hastalıkları, hipertansiyon, sepsis, peptik ulser, gebelik ve triptan kullanımı
Supposituvar	2 mg	4 mg/atak		
Sublingual	2 mg			
DHE (IV, IM, SC)	0.5-1.0 mg	3 mg IM veya 2 mg IV ve 6 mg/ Hafta		
DHE (İntranazal)	0.5 mg	2 mg/gün		

3. Anti-emetik ilaçlar

- Bulantı veya kusmanın migren atağına eşlik ettiği durumlarda kullanılırlar.
- Atak tedavisi için kullanılan ilacın etkinliğini arttırırlar.
- Domperidon çocuklara ve gebelere verilebilir (Bkz.Tablo-2.7).

Tablo-2.7: Anti-emetik ilaçların doz, yan etki ve kontrendikasyonları

<i>İlaçlar</i>	<i>Doz mg/gün</i>	<i>Maksimum Doz/gün</i>	<i>Yan etkiler</i>	<i>Kontrendikasyonlar</i>
Domperidon	10-20 mg	40 mg	Sedasyon, hiperprolaktinemi	Allerji, prolaktinoma GIS kanamaları
Metoklopromid	Oral 10-20 mg, IV, IM, 20 mg	20 mg	Sedasyon, huzursuzluk, akut distonik reaksiyonlar	Çocuklar, gebeler ve epileptik hastalar
Trimetobenzamid	100-200 mg oral, supp, IV	800 mg		

4. Nöroleptikler

• Klorpromazin ve proklorperazin gibi nöroleptikler akut migren tedavisinde hem bulantı hem de ağrı üzerine etkinlikleri nedeniyle tek başlarına veya kombine olarak kullanılabilirler. Tablo-2.8’de doz, yan etki ve kontrendikasyonları gösterilmiştir.

Tablo-2.8: Nöroleptiklerin doz, yan etki ve kontrendikasyonları

<i>İlaçlar</i>	<i>Doz mg/gün</i>	<i>Maksimum Doz/gün</i>	<i>Yan etkiler</i>	<i>Kontrendikasyonlar</i>
Klorpromazin	50-75 mg	300 mg	Hipotansiyon, taşikardi, aritmiler, istem dışı hareket bozuklukları, başdönmesi, görme bozukluğu, nazal konjesyon	Hipotansiyon, Epilepsi
Proklorperazin	5-10 mg oral, İV/IM, 10 mg	40 oral, IM, 10 mg IV		
Prometazin	25 mg iv, im, rektal, supp	125 mg		

5. Opioidler

• Rutin migren tedavisinde yeri yoktur. Tedavideki etkinliği minimaldir ve kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır.

• En önemli endikasyonları, iskemik kalp hastalığı ve triptanların veya ergotamin türevlerinin kullanımının kontrendike olduğu durumlardır.

• Spesifik ilaçlara cevap vermeyen durumlarda nadiren kullanılır.

• Bağımlılık oluşturma potansiyeli yüksektir (Bkz.Tablo-2.9).

Tablo-2.9: Opioidlerin doz, yan etki ve kontrendikasyonları

<i>İlaçlar *</i>	<i>Doz mg/gün</i>	<i>Maksimum Doz/gün</i>	<i>Yan etkiler</i>	<i>Kontrendikasyonlar</i>
Hidromorfin	1-2 mg IM/IV	7,5 mg	Bulantı, kusma, baş dönmesi, hipotansiyon, konstipasyon, solunum depresyonu, sedasyon, konfüzyon ve kognitif bozukluk	Kafa travması, gebelik, respiratuvar, karaciğer ve böbrek yetmezliği, MAO inhibitör kullanımı
Meperidin	50-150 mg IM/IV, 10mg Yavaş infüzyon 3-4 saatte tekrarlanabilir	300 mg		
Morfin	5-15 mg IM/IV	30 mg		
Butorfanol nazal	1 sprey (1 mg), 1 saat içinde tekrarlanabilir	4 mg/gün, 2gün/hafta	Başdönmesi, sersemlik hissi, bulantı, kusma ve lokal irritasyon	Böbrek, karaciğer veya pulmoner yetmezliği olanlar ve yaşlı hastalar

*-Bağımlılık potansiyelleri yüksektir

B. Profilaktik tedavi (36)

Amaç

- Atakları önlemek, atak sıklığını, şiddetini ve süresini azaltmak
- Akut atak tedavilerini en aza indirmek
- Özürlülük yaratan durumun ortadan kalkması ile yaşam kalitesini yükseltmek

• Hastanın en az yan etkiye maruz kalmasını sağlamaktır.

Profilaktik tedavi gerektiren durumlar

- Ayda ≥ 2 atak, ayda 4 ya da daha çok ağrılı gün olması
- Seyrek ama uzun süreli ve/veya özür lülüğe yol açan veya “günlük yaşam aktivitelerini ciddi boyutta olumsuz yönde etkileyerek yaşam kalitesini bozan ataklar, 2-3 gün süren ve kayıp oluşturan, daha seyrek fakat ciddi kayıp oluşturan ataklar olması
- Atak tedavisine rağmen günlük aktiviteleri engelleyen ataklar
- Atak ilaçlarına kontrendikasyon, ciddi yan etki ya da atak ilaçlarının aşırı kullanımının olması
- Giderek sıklaşan ataklar ve ilaç aşırı kullanım baş ağrısı gelişme riskinin olması
- Hastanın profilaksi isteğinin olması
- Baziler migren, komplike migren gibi özel durumlarda profilaktik tedavi gerekir.

Profilaktik tedavide genel prensipler

• Seçilecek olan ilaçta en önemli etken ilacın etkinliğidir. Etkinlik için genellikle kabul edilen kriter verilecek ilacın atakların sıklığında en az % 50 azalma sağlamasıdır. Diğer başta gelen ilaç seçim kriterleri arasında; eşlik eden hastalıklar (eşlik eden hastalığa da yönelik tedavi etkisi beklenebilecek ve olumsuz etkisi olmayacak), kullanılacak ilaçların olası yan etkileri yer alır.

• Olası yan etki durumlarında ilacın dozu değiştirilir veya aynı gruptan ya da başka gruptan bir başka ilaca geçilebilir.

• İlaç düzenli olarak, yeterli dozda kullanılmalı, düşük dozdan başlanıp, yan etki oluşmadan etkin doza çıkılmalıdır. Bir ilacın etkinliğiyle ilgili karar için yeterli süre en az 4 ay ve tedavi için süre en az 6 ay olarak kabul edilmektedir.

• Gebelik, aşırı ilaç kullanımı ve eşlik eden diğer hastalıkların varlığına dikkat edilmelidir.

Profilaktik tedavide kullanılan ilaçlar

1. Beta-blokerler
2. Anti-depresanlar
3. Anti-epileptik ilaçlar
4. Kalsiyum kanal blokerleri

5. Serotonin antagonistleri

6. Diğer ilaçlar

1. Beta-blokerler

- Migrenin önleyici tedavisinde en sık kullanılan ilaçlardır.
- Propranolol, timolol nadolol, atenolol ve metoprolol etkindir.
- Angina veya hipertansiyonda tercih edilir.
- Diyabet, hipertiroidizm, tirotoksikoz ve periferel vasküler hastalıklarda dikkatli kullanılmalı, sporcularda tercih edilmemelidir.
- Doz, etkinlik, yan etki ve kontrendikasyonları Tablo-2.10’da verilmistir.

Tablo-2.10: Beta-bloker ilaçların doz, yan etki ve kontrendikasyonları

<i>İlaçlar</i>	<i>Doz mg/gün</i>	<i>Maksimum Doz/gün</i>	<i>Yan etkiler</i>	<i>Kontrendikasyonlar</i>
Propranolol	40-240	480	Uykuya meyil, yorgunluk, sedasyon, uyku ve bellek bozuklukları, depresyon, bradikardi, egzersiz intoleransı, hipotansiyon, impotans	Astım, Kalp yetmezliği 2-3. derece AV blok, sinus bradikardisi, depresyon, diyabet
Atenolol	50-100	200		
Metoprolol	50-200	300		
Timolol	10-30	40		

2. Antidepresanlar

• Amitriptilin migrenin profilaktik tedavisinde en çok kullanılan ve etkinliği en iyi gösterilen trisiklik antidepresandır. Depresyon, uyku bozuklukları, anksiyete ve diğer ağrı bozukluklarının eşlik ettiği durumlarda tercih edilebilirler.

• Serotonin geri alımın inhibitörlerinin ve diğer antidepresanların etkinliğine dair kanıtlar güçlü değildir. Amitriptilin dışındaki antidepresanlar eşlik eden diğer psikiyatrik hastalık durumlarında tercih edilebilirler.

• Tablo-2.11’de migrende anti-depresanların kullanımı ile ilgili bilgiler verilmistir.

Tablo-2.11: Antidepresan ilaçların doz, yan etki ve kontrendikasyonları

<i>İlaçlar</i>	<i>Doz mg/gün</i>	<i>Maksimum Doz/gün</i>	<i>Yan etkiler</i>	<i>Kontrendikasyonlar</i>
Amitriptilin	25-150	300	Ağız kuruluğu, kabızlık, çarpıntı, sedasyon, görme bulanıklığı, kilo alımı, ortostatik hipotansiyon	Aşırı duyarlılık, MAO inhibitörleri ile kullanım, aritmiler, hipertansiyon, mani, İdrar retansiyonu kalp bloğu
Fluoksetin	10-40	40	GİS yan etkileri, iştahsızlık, sinirlilik, uykusuzluk, cinsel işlev bozukluğu, baş ağrısı	Aşırı duyarlılık
Venlafaksin	75-150	225		

3. Anti-epileptik ilaçlar (AEİ)

- AEİ özellikle epilepsisi, anksiyete, bipolar hastalığı ve nöropatik ağrısı olanlarda ilk planda seçilecek ilaçlardır.
- Günümüzde en sık valproik asit ve topiramate kullanılmaktadır. Lamotrijin özellikle uzamış aurası olan hastalarda tercih edilebilir.
- Depresyon, Reynaud fenomeni, astım ve diyabet gibi beta-blokerlerin kullanılmadığı durumlarda AEİ rahatlıkla kullanılabilirler.
- Kullanılan doz, yan etkileri ve kontrendikasyonları ile Tablo-2.12'de verilmiştir.

Tablo-2.12: Antiepileptiklerin doz, yan etki ve kontrendikasyonları

<i>İlaçlar</i>	<i>Doz mg/gün</i>	<i>Maksimum Doz/gün</i>	<i>Yan etkiler</i>	<i>Kontrendikasyonlar</i>
Valproik asit	500-1500 mg	300 mg	Sedasyon, alopesi, kilo alma, tremor, bulantı, kusma, nadiren hepatotoksisite	Karaciğer hastalığı, kanama diatezi, gebelik
Topiramate	100-200 mg	200 mg	Somnolans, halsizlik, kilo kaybı, pareteziler, kognitif işlevlerde bozulma, metabolik asidoz, böbrek taşı	Azalmış renal veya Hepatik fonksiyon
Gabapentin	900-1800 mg	3600 mg	Vertigo, fenalık hissi, uykuya meyil, halsizlik, tremor, sinirlilik	Böbrek ve karaciğer Hastalığı

4. Kalsiyum kanal blokerleri

- Verapamil ve flunarizin kullanılmaktadır.
- Kalsiyum kanal blokerleri, ailesel hemiplejik migren, baziler tip migren, hipertansiyon, Raynaud fenomeni, anjina ve astımda kullanılabilirler.
- Tablo-2.13'de kullanım dozu, yan etkileri ve kontrendikasyonları verilmiştir.

Tablo-2.13: Kalsiyum kanal blokerlerin doz, yan etki ve kontrendikasyonları

<i>İlaçlar</i>	<i>Doz mg/gün</i>	<i>Maksimum Doz/gün</i>	<i>Yan etkiler</i>	<i>Kontrendikasyonlar</i>
Verapamil	120- 480	480	Uyku hali, kilo alımı, halsizlik, hipotansiyon, konstipasyon, bas donmesi	Atrial fibrilasyon, kısa PR sendromu, hipotansiyon, 2-3. derece AV blok, Hasta sinus sendromu, idiyopatik hipertrofik kardiyomiopati,
Flunarizin	5-10	15	Ek olarak parkinsonizm	sol ventrikul disfonksiyonu, bobrek fonksiyon bozukluğu

5. Serotonin Antagonistleri:

- Metiserjit etkin bir migren profilaksi ilacıdır, ancak yan etkileri ve ülkemiz dahil birçok ülkede bulunmaması nedeniyle kullanımı sınırlıdır.
- Yan etkileri, kilo alımı, periferik ödem, uzun süreli kullanımda retroperitoneal, perikardiyal ve pulmoner fibrozistir.
- Kontrendikasyonları hipertansiyon ve gebeliktir. Triptanlar ile kombine edilmemelidir.
- Siproheptadin (0.25-1.5 mg/kg), çocuklarda migren profilaksisinde kullanılmaktadır. İştah artışı, kilo alma, hafif sarhoşluk hissi gibi yan etkileri vardır.

6. Diğer ilaçlar

Migren tedavisinde etkinlikleri kesin gösterilmemiş olmakla birlikte, klinik pratikte kullanılabilen ve halen araştırılmakta olan ilaçlar:

- Intranazal ve i.v. lidokain
- Isomepten mkuat
- Botulinum Toksin Tip A

- Riboflavin
- Magnezyum
- Co-Q enzimi
- Herbal ilaçlar (petasides hybridus ve Tanacetum parthneium)
- Anjiotensin konverting enzim inhibitorleri
- Cox-2 İnhibitorleri

C. Özel durumlar

1. Gebeler ve emzirme:

- İlaç dışı tedaviler tercih edilir.
- Asetaminofen ve 2. trimesterde NSAII kullanılabilir.
- Triptan ve ergotamin türevleri kontrendikedir. Emzirme dönemindeki migren hastalarında kullanılabilir, ancak emzirmeye 24 saat ara verilmesi önerilmektedir.
- Profilaksi tedavisinde magnezyum ve metoprolol (B grubu) kullanılabilir.

2. Çocuk ve Adolesans

• İlaç dışı tedaviler:

- Atak tedavisi:
 - 6 yaş üstünde: İbuprofen 10 mg/kg, asetaminofen 15 mg/kg
 - 12 yaş üstünde: Ek olarak sumatriptan sprey 5-20 mg
- Profilaktik tedavi: Flunarizin 10 mg ve Propranolol 40-80 mg
- Bulantı ve kusması olanlara domperidon eklenebilir.

3. Menstrüel Migren

- Akut tedavi:
 - Triptan, ergotamin ve NSAII kullanılır.
- Profilaktik tedavi:
 - Non-hormonal kısa süreli (perimenstrüel dönemde) profilaksi tedavisi:
 - NSAI ilaçlar: Naproksen 550-1100 mg, mefenamik asit 500-2000 mg
 - Triptanlar (uzun etkili triptanlar): frovatriptan 2,5-5 mg, naratriptan 2,5 mg-

5 mg

- Hormonal kısa süreli profilaksi tedavisi:

-Transdermal estradiol (2,4,6 mg flaster)

4. Migren Statusu (36)

- 72 saatten daha fazla süren ataklar migren statusu olarak kabul edilirler.
- Sıvı ve elektrolit replasmanı (gerekli ise), ilaç detoksifikasyonu, ağrının kontrolü için i.v. farmakoterapi ve birlikte migren profilaksisinin başlanması (gerekli ise) tedavinin temel ilkeleridir.

- Buna göre:

1. Proklorperazin 5-10 mg veya metoklopramid 10 mg.
2. i.v. DHE 0.5-1 mg, 1/2 saat sonra baş ağrısı devam ediyorsa i.v. DHE 0,5 mg ilave edilir.
3. Ek olarak deksametazon 4 mg i.v., diazepam 5-10 mg i.v. verilebilir.
4. Alternatif olarak, ketorolak 30-60 mg i.v., opioidler, klorpromazin 0.1 mg/kg i.v. ya da i.m. uygulanabilir.

2. 2. Görsel Uyarılmış Potansiyeller (Visually Evoked Potentials; VEP) :

Elektroensefalografi (EEG), geniş nöron gruplarının elektriksel aktivitelerindeki dalgalanmaları ortaya koymaktadır. Daha belirleyici bir tanımla EEG, yüzbinlerce nöronun toplam elektriksel aktivitesi ile ilişkili ekstrasellüler akımların ölçümüdür. Duyusal uyarılmış potansiyel, verilen uyarı nedeniyle süregiden EEG'de oluşan özgün değişim anlamına gelmektedir. Bu zararsız bir yöntemdir. EEG'nin duyusal uyarılar serisi boyunca kaydedilmesi, bilgisayar yardımıyla uyarı öncesi ve sonrası EEG dilimlerinin sayısal olarak örneklenmesi ve örneklenen verilerin uyarı anı ile kilitli olarak averajlanması (ortalamalarının alınması) esasına dayanmaktadır. Bu potansiyellerin kayıtlanması, sinir sistemindeki normal veya patolojik fonksiyonun değerlendirilmesinde kullanılır.

Uyarılmış potansiyeller üç şekilde uygulanabilir; görsel uyarılmış potansiyeller (VEP- visually evoked potentials), beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyeller (BAEP- brainstem auditory evoked potentials) ve somatosensoriyal uyarılmış potansiyeller (SSEP- somatosensory evoked potentials). SSEP, dorsal

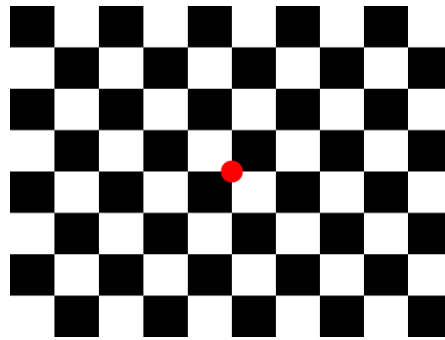
spinal kolonun ve duyuşal korteksin bütünlüğünü değerlendirmede yardımcıdır; BAEP, 8. kraniyal sinir ve beyinsapı üzerindeki işitme yollarının bütünlüğünü değerlendirmede faydalıdır (37).

VEP ise, görme yollarının gözden başlayarak beyne kadar olan mesafedeki olayların görsel uyarı verilerek incelenmesi esasına dayalı bir yöntemdir. Korteksin, özellikle oksipital lobun görmeyi sağlayan uyarana verdiği özel cevaptır. Normal bir cevap ganglion hücrelerinden görme korteksindeki nöronlara kadar olan görme yollarındaki iletimin ve fonksiyonun normal olduğunu göstermesi bakımından önemlidir. Uyarana karşı beynin sınırlanmış bölgesinde oluşan aktiviteyi yansıtmaktadır. Küçük amplitüdü bu özel cevap, kaba ve büyük amplitüdü EEG içinde kaybolur. Kullanılan EEG cihazları ile VEP'lerin görülür hale gelmesi ve kaydedilmesi 'avarager' ile mümkündür. Beyinde oluşan anlık geçici aktivitelerin, örneğin dış dünyadan gelen bir uyarana karşı oluşan yanıtın, saptanması için uyarana zamansal olarak kilitli EEG parçalarının ortalamalarının alınması yöntemi uygulanmaktadır. Olaydan bağımsız süregiden EEG aktivitesine ait dalga bileşenlerinin rastgeleliklerine bağlı olarak birbiriyle girişip silinmeleri ve olayla ilintili komponentlerin zamansal olarak üst üste düşmeleri sebebiyle ortalama sinyalde belirginleşmeleri ilkesinden yola çıkarak değişik yöntemler geliştirilmiştir. Günümüzde uyarana ya da olayla zamansal olarak kilitli EEG parçalarının dijitalize edilmesi (sayısal hale çevirilmesi) ve dijital bir bilgisayarda ortalamaların alınması ile gerek uyarılmış potansiyellerin gerekse çeşitli yavaş potansiyel değişimlerinin ortaya çıkarılması mümkün olmaktadır. VEP'in amacı retinokortikal iletimi ve görme korteksindeki aktiviteyi de kapsayan yüksek afferent görme merkezlerinin durumunu bildirir verileri elde etmektir (38).

Yıllardır retina üzerine düşen ışık uyarısının oksipital loblarda genellikle fark edilebilir bir dalga formu oluşturduğu bilinmektedir. EEG' de uyarının hızlı fazında oluşan bu cevaplara oksipital sürüklenme cevabı denir. Regan ve Heron 1960 yılında dama tahtası şeklindeki bir paternin hızlı değişmeleri ile görsel uyarılmış yanıt ortaya çıkabildiğini gözlemlemişlerdir (39). Retinanın koni ve basil hücrelerinde ışığın etkisi ile oluşan fotokimyasal reaksiyonlar sinir uyarısına sebep olurlar. Reseptörlerden doğan bu impuls optik sinir aracılığı ile önce optik kiazmaya gelir, burada nazal retinadan gelen lifler çaprazlaştıktan sonra impuls, korpus genikulatum lateraleye ulaşır. Görsel bilgi buradan sitriyatal bölgeye (alan 17), striat bölgeden ise

parasitriat, peristriat (alan 18,19) ve midtemporal bölgelere iletilir. Aynı şekilde alan 19 ve midtemporal bölgeden de posterior paryetal bölgeye projeksiyonlar gönderilir. İleti bu şekilde yayıldığı için VEP saçlı deride verteksden iniona kadar geniş bir alandan kayıt edilebilir (40,41,42,43). Yani görsel yollar sadece oksipital lobu aktive etmez temporal ve paryetal lobda da geniş bir alana yayılır. Bu bilgilere dayanarak referans elektrodu verteksin önüne aktif alandan uzağa yerleştirilmelidir (40,41,42,44).

VEP kayıtları için belirli bir donanım gerekmektedir. Genel donanım için elektrodlar, kuvvetlendirici (amplifikatör), filtre edici bir düzen, averaj bilgisayarı ve uyarı düzeni gereklidir. Yüzey elektrodlarının kullanımında kafa derisi alkolle temizlenerek yağ ve ölü deri dokusundan arındırılır. Elektrod direncini düşürmek için jel kullanılır. Ayrıca subkutan yerleştirilen iğne elektrodlar da kullanılabilir. Rutin klinik uygulamada unipolar bir iletici tavsiye edilir. Aktif elektrot orta hatta, protuberensia oksipitalisin 2-3 cm üzerine konur. İnaktif elektrot 10-20 EEG kayıt sistemine göre Cz noktasına konur. Aktif elektrod nöral sinyalleri ve çevre parazitleri, inaktif elektrod ise nöral potansiyeller haricindeki tüm potansiyelleri toplar. Bu iki elektrod arasındaki fark yalnızca oksipital korteksin belirli bölgesinin nöral aktivitesini yansıtır. VEP'leri ortaya çıkarmak için iki tip stimulus kullanılabilir. Şekli (patterned) veya şekilsiz (unpatterned). Pattern stimulus olarak genellikle dama tahtası (checkerboard) pattern, unpatterned stimulus olarak ise stroboskopik flaş kullanılır. Flaş VEP genellikle ufak çocuklar ve görme keskinliği çok azalmış hastalarda tercih edilmektedir (42). Flaş stimulus stroboskopik stimülatörlerle, floresan lamba veya LED (light emitting diodes) ile de yapılabilir. Pattern reversal uyarıda dama tahtası şeklinde, net sınırları olan siyah ve beyaz karelerden oluşan bir pattern kullanılır.



Resim-2.1: Dama Tahtası (checkerboard) Pattern

Flaş VEP incelemesinde ise ani luminans değişiklikleri yaratan ışık uyarıları verilir. Pattern reversal uyarıda ‘sine- wave grating’ patternler (aralarında tedrici geçiş olan açık ve koyu bantlar) de kullanılabilir. Pattern reversal, patterndeki bir elemanın yerine diğerinin geçmesini ifade ederken, pattern shift pattern elemanlarından birinin genişliğinin artmasını ifade eder (41,42,43). Stimulus frekansı açısından ise VEP, transient (geçici) veya steady state (kararlı durum) olarak iki tipe ayrılır. Birincisinde stimulus frekansı 1-2/sn iken, ikincisinde 10/sn ye kadar çıkar (39).

Görsel yolları stimüle eden fiziki uyaranlar (gerek flaş gerekse pattern uyarımda) çok çeşitlidir. Flaş uyarımında, saniyede gönderilen uyarı sayısı, elde edilen aydınlık oranı, dalga boyu, ortamın fotopik (Renkleri ayırdedebilecek kadar aydınlık) veya skotopik (karanlık) oluşu VEP kayıtlarını etkileyen parametrelerdir. Pattern uyarımda ise, uyarının yoğunluğu, şekil seçimi (dama tahtası veya çizgiler gibi), şekillerin büyüklükleri, uyarılan total alanın ölçüsü, şekli ve bunun fiksasyon noktası ile ilgisi, şekillerinin gösterilme şekli, kontrast ayarlanması, ortam aydınlığının sabit olup olmaması ve şekillerin gösterilme oranı VEP kayıtlarını etkileyen başlıca parametrelerdir. Klinikte yeterli VEP elde etmek için en az 100 cevabın ortalaması alınmalıdır (39).

VEP bireysel farklılıklar gösterir, fakat bütün eğri tiplerinde 30 msn’lik çok düşük amplitüdü primer komponentin yanı sıra, latansı 90-100 msn. olan ikinci bir komponent vardır. Genel olarak, N75 ve P100 latansları yaşla birlikte değişir. Uzamış latanslar özellikle 45 yaşından sonra belirginleşir ve bu durum yetersiz miyelin üretimi nedeniyle optik sinir ve trakttaki hız azalmasına bağlıdır. Cinsiyet de latansı etkilemektedir. Kadınlarda nispeten hafif bir latans kısalığı görülür. Cinsiyete bağlı latanslardaki hafif değişiklikler kadınlarda beyin boyutundaki küçüklük ve görme yollarındaki kısalığa bağlanmıştır (39).

VEP ile santral sinir sisteminde optik uyarıların ileti ve işleyişini objektif olarak ölçmek mümkün olmuştur. Psikojenik görme bozuklukları normal VEP bulgularıyla ayırt edilebilir; çünkü normal VEP sadece periferik organın (reseptör) fonksiyonlarının iyi olup olmadığını değil, aynı zamanda afferent sistemde sağlıklı bir iletinin olduğunu ve kortikal nöronlarda eşit uyarı integrasyonu olduğunu da gösterir. VEP klinikte, mutiple skleroz, akut retrobulber nörit, optik siniri komprese

eden tümörler, iskemik optik nöropatiler, Friedreich ataksisi, optik siniri ve oksipital korteksi etkileyen toksik ve metabolik ansefalopatiler, Parkinson ve Alzheimer Hastalığı gibi çeşitli hastalıkların tanısında önemli rol oynar.

2. 2. 1. VEP Öncesi Hazırlık:

1. Hasta sessiz bir odada rahat bir koltuğa oturtulmalıdır. Kas artefaktlarından kaçınmak için çene ve boyun rahat bir pozisyonda olmalıdır (40).

2. Hasta kullandığı gözlüğü takıyor olmalıdır veya lensle görmesi düzeltilmiş olmalıdır (43).

3. Saç spreyi veya jölesi kullanılmamış olmalıdır.

4. Hasta son 12 saat içinde oftalmik muayene amacıyla midriyatik damla kullanmamış olmalıdır. Midriyazis, görme keskinliğinde azalma, P100 latansında uzama ve P100 amlitüdünde etkilenmeye neden olur (42).

5. Görsel uyarı bir televizyon ekranı ya da monitör ile verilir. İnceleme sırasında oda loş bir hale getirilmelidir.

6. Monoküler uyarı için diğer göz bir göz bandı ile kapatılır.

7. Ekranın ortasında bir fiksasyon noktası olmalıdır.

8. Artefaktlardan etkilenmemek için uyarının averajlanmasına ilk birkaç uyarıdan sonra başlanmalıdır.

9. Yarı alan uyarı ya ekranın yarısının karartılması ya da ekranın önüne yarısını kapatacak şekilde bir karton konularak yapılır.

10. VEP kaydı sırasında uyarı hızı 1-2/sn olarak verilir (sıklıkla 2/sn). Daha yavaş uyarı hızı hastanın dikkatinin dağılmasına neden olabilir.

11. İnceleme sırasında tam alan uyarımında ekranın ortasında işaretlenen noktaya, yarı alan uyarımında paternin sağ ya da sol sınırına (sol yarı alan uyarımı için sağ köşe, sağ yarı alan uyarımı için sol köşe) gözün fikse edilmesi istenir. Üst ve alt yarı alan uyarımında paternin alt ve üst sınırına fiksasyon gereklidir (40).

12. Patern-reversal inceleme için hasta 1 metre uzağa oturtulmalı, flaş VEP için ise stroskobik flaş 10 cm uzağa yerleştirilmelidir (43).



Resim-2.2: VEP Çekimi

2. 2. 2. Elektrodlar:

Hasta sandalyede otururken elektrodlar uygun şekilde ve skalp üzerine konvansiyonel elektroensefalografi (EEG) tekniği kullanılarak yerleştirilir. Bunun için yüzeyel elektrodlar veya bakır iğne elektrodlar kullanılabilir (42).

2. 2. 3. Amplifier ve Averajlayıcı Kontrolü:

Patern-shift VEP kaydı için en iyi amplifikasyon 20.000-100.000 arası kullanılarak yapılır. Filtre ayarları alt filtre için 1-3Hz ve üst filtre için 100-300Hz olarak önerilmektedir. Tarama zamanı 300-500 msn olmalıdır, daha kısa tarama zamanı P100 latansında anormal cevaplara neden olur. En az 100 potansiyel averajlanmalıdır bazen 200 veya 500 potansiyel averajlamak gerekebilir. Elde edilen yanıtın güvenilirliği için ise 2-4 kez çalışma tekrarlanmalı ve süperimpoze edilmelidir (40,42).

2. 2. 4. Kayıtlama Kanalları:

Patern VEP de klinik yorumlama tamamen ilk pozitif dalga olan P100 latansı ve daha az olarak da amlitüdüne dayanmaktadır. Bu nedenle kayıt derivasyonları P100 dalgasını en iyi şekilde kayıtlamaya göre seçilmelidir.

Tam ve yarı alan uyarı yapılacak olan hastalarda dört kanal ile çalışılması önerilir.

Tam alan uyarımı;

Kanal 1:Oz-Fz(referans)

Kanal 2:Pz-Fz

Kanal 3:O1-Fz(O1:Oz'nin 5 cm sol tarafı)

Kanal 4:O2-Fz(O2:Oz'nin 5 cm sağ tarafı)

Yarı alan uyarımı;

Kanal 1:Oz'nin 10cm solu ve Fz

Kanal 2:O1-Fz

Kanal 3:Oz-Fz

Kanal 4:O2-Fz

Kanal 5:Oz'nin 10 cm sağ ve Fz

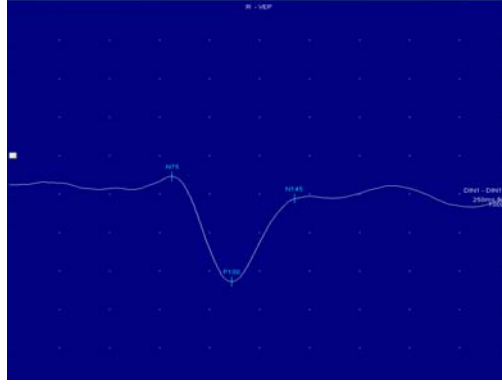
Kanal 6:Pz-Fz

Pratik uygulamada genellikle tek kanalla Oz-Fz kaydı kullanılmaktadır (40,42).

Uluslararası Klinik Nörofizyoloji Federasyonu (International Federation of Clinical Neurophysiology; IFCN) iki kanal kaydı önermektedir; Oz-Fpz ve Oz-A1-Az. Toprak elektrodu da Cz olarak uygulanır (41). Bir kaynağa göre de flaş VEP çalışmalarında referans olarak A1 ve A2' yi kullanmak uygun bulunmuştur (43).

2. 2. 5. Normal VEP Bulguları:

Patern VEP ardı sıra dalga formlarından oluşur. Bu dalga formları birbirini takip eden negatif ve pozitif dalgalar şeklinde olup polarite ve latansları ile değerlendirilirler. Pozitif dalgalar P harfi ve pik latansı belirten bir rakam (P60,P100), negatif dalgalar ise N harfi ve yine pik latansı belirten bir rakam (N75,N145) ile ifade edilir. VEP'de dominant dalga P100 dür (Resim). P100 öncesi görülen dalga N75 olup bu dalga bazı normal bireylerde görülmezken, bazı bireylerde P100 kadar büyük olabildiği için rutin değerlendirmeye alınması çok doğru değildir.



Resim-2.3: Pattern VEP Dalga Formu.

Çok nadir olarak da normal popülasyonda P100 W şeklinde olabilir. Genellikle geniş dama tahtası desenleri kullanılarak sadece bir P100 piki elde edilir ve karar verilebilir. Normal kişilerde Oz de oluşan pozitif aktivasyonun üst görme alanından gelen negatif aktivasyonla karışması veya skotom gibi görme alanı defektlerinin negatif aktivite oluşturarak pozitif piki bozması nedeniyle oluşabilir. Birinci durum için sadece alt görme alanı uyarıldığında bifid (çift tepeli paternin düzeldiği görülür (40,41). Patern VEP için normal değerler Tablo-2.14' te görülmektedir (40).

Tablo-2.14: Patern Reversal VEP İçin UÜTF Nöroloji A.B.D Nörofizyoloji Laboratuvarı Normal Değerleri

	n	Ortalama	Sınırlar	±Std.Sapma (SS)	Ortalama±3 SS
Yaş	33	32.00	15-63	12.6	-
Her iki göz P100 Latans Ortalaması(ms)	66	99.42	88-120	6.66	119.40
İki Göz Arası Latans Farkı (ms)	33	3.21	0-10	2.34	10.23
Her iki göz P100 Amplitüd Ortalması	66	6.05	1.2-11.8	2.74	14.27

2. 2. 6. Anormal VEP Bulguları:

En sık karşılaşılan VEP bozukluğu P100 veya N75 dalga latanslarında uzamadır. Daha seyrek olarak amplitüd düşmesi görülebilir. En ciddi anormallik hiç dalga kaydedilememesidir ki buna “absent VEP” denir. Gecikmiş P100 cevabı hiçbir hastalık için spesifik değildir. Anormal VEP cevabı oluşturabilecek hastalıkları prekiyazmal, kiyazmal ve retrokiyazmal olarak ayırmakta fayda vardır (41). Monooküler ve yarı alan uyarıların değişik kombinasyonları lezyonun prekiyazmal, kiyazmal veya retrokiyazmal olup olmadığı hakkında bilgi verir (40).

Prekiyazmal Lezyonlar

Korneal opasite, katarakt veya kırma kusurları gibi oküler lezyonlarda amplitüd düşmesi ön planda iken, optik sinir lezyonlarında latans uzaması ön planda görülür. Optik sinir basısı yapan tümörler ise amplitüd küçülmesi ve dalgalarda şekil bozukluğu yaratabilirler. Latans uzaması görüldüğü durumlarda bu uzama 30 ms'nin altındadır. Optik sinire direk bası yapmayan ama papil ödeme yol açmış tümörlerde ise VEP normal saptanır (41).

Bir optik sinirin total lezyonu o tarafta VEP yanıtının kaybı ile sonuçlanır. Parsiyel lezyonlar latans uzaması ve amplitüd düşmesine yol açarlar. Retinanın sadece nazal ya da temporal tarafını tutan lezyonlar o gözün karşı yarı alan uyarımında anormal VEP yanıtına (amplitüd ve latans anormallikleri) neden olurlar. İki taraflı düşük amplitüd ya da hafif amplitüd farkı (% 10) güvenilir bir belirteç değildir (40).

Kiyazmal Lezyonlar

Kiyazmal lezyonlar medialdeki optik sinir liflerini tuttuğu için temporal yarı alan uyarımında patolojik yanıt alınır. Nazal görme alanından gelen uyarılar normal iletiğinden, nazal yarı alan uyarımında, (uyarılan gözün karşı hemisferinde daha yüksek amplitüdümlü olmakla birlikte) normal yanıt elde edilir (40,41). Hipofiz tümörleri, karniofarinjioma gibi optik kiyazmaya bası yapan lezyonlarda temporal

yarı alan uyarımı ile anormal VEP cevabının varlığı, postoperatif takip amaçlı kullanılır (40).

Retrokiyazmal Lezyonlar

Kortikal körlüğe yol açan bilateral retrokiyazmal lezyonlarda kliniğin ağırlığına rağmen VEP sıklıkla korunmuştur. Bilateral hemianopsi vakalarında da VEP morfolojisi ve latansı korunur. Bunun sebepleri arasında; VEP' in ekstrasitriyatal vizuel korteksten ya da hasarlanmamış oksipital korteksten kaynaklanıyor olması sayılabilir.

P100 şekil anormallikleri:

P100 piki nadiren normal kişilerde W şeklinde olabilir. İkili patern elde edildiğinde bazı otörler ilk pikin, bazı otörler ise orta noktanın değerlendirmeye alınmasını önermektedir. P100 genliğinin artması,ise her zaman anormal latans ve/veya amplitüd ile birlikte ve patolojik kabul edilir (40,42).

W şeklindeki P100 piki iki sebepten dolayı olabilir:

1. Oz' de oluşan pozitif aktivasyonun, üst görme alanından gelen negatif aktivasyonla karışması durumundadır. Sadece alt görme alanı uyarıldığında ikili paternin düzeldiği gözlenir.
2. Skotom gibi görme alanı defektlerinin negatif aktivite oluşturarak pozitif piki bozması durumundadır. ,

2. 3. İşaretleme Testi:

İşaretleme Testi (İT; Verbal And Nonverbal Cancellation Tests), Weintraub ve Mesulam tarafından 1985'de geliştirilmiştir. İT' nin görsel seçicilik, görsel-motor beceri ve sürekli dikkati (vijilansı) ölçtüğü kabul edilmektedir (45). İT sağ parietal lobun fonksiyonlarına duyarlıdır.

İT; Düzenli Harfler, Düzenli Şekiller, Düzensiz Harfler ve Düzensiz Şekiller olmak üzere 4 alt testten oluşur. Her İT alt testinde 300 uyarıcı arasına yerleştirilmiş 60 hedef uyarıcı vardır. İT' de deneğin görevi hedef uyarıcıyı belirlemek ve bunları

yuvarlak içine almaktır. İT Türk formunda, her bir alt test için, işaretlenen hedef sayısı (İT1), atlanan hedef sayısı (İT2), işaretlenen yanlış harf - şekil sayısı (İT3), toplam hata sayısı (İT4) ve tarama süresi (İT5) olmak üzere beş ayrı puan elde edilmektedir (46). Toplam hata puanı, atlanan hedef ve işaretlenen yanlış hedef puanlarının toplamından elde edilir. İT'nin uygulama süresi yaklaşık 20 dakikadır.

İT' nin Türk kültürü için standardizasyon çalışmaları 20-89 yaş aralığında 344 denek üzerinde yapılmıştır (47,48,49). Testin güvenilirlik çalışması Cantez ve arkadaşları tarafından (50) 20-55 yaş aralığında 56 (26 kadın, 30 erkek) denek üzerinde yapılmıştır. İT'nin alt testlerine ait tarama süresi puanları için hesaplanmış olan test tekrar test korelasyon katsayılarının 0.70- 0.80 arasında değiştiği bulunmuştur ($p < 0.01$). İşaretlenen hedef sayısı, atlanan hedef sayısı, işaretlenen yanlış harf veya şekil sayısı ile toplam puanları için hesaplanan test tekrar test korelasyon katsayıları 0.30 ($p < 0.01$) -0.47 ($p < 0.01$) arasında değişmektedir (50). İT'nin 6-11 yaş aralığında 291 çocuktan oluşan bir örneklem grubunda normal değerlerleri belirlenmiştir. Testin 6-11 yaş grubundaki 101 denekte test tekrar test yöntemi ile hesaplanan güvenilirlik katsayılarının 0.45- 0.83 arasında değiştiği ve tüm katsayıların anlamlı olduğu bulunmuştur (51).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada migren ve migren koruyucu tedavisinin sebep olduğu elektrofizyolojik ve bilişsel (dikkat) değişimler araştırılarak, migren fizyopatogenezinin aydınlatılmasına katkı sağlanması hedeflendi. Bu amaçla koruyucu (profilaktik) migren tedavisi ihtiyacı olan migrenlilerde, etkinliği bilinen üç ilacın (topiramet, propranolol ve flunarizin) tedavi öncesi ve sonrasında, olası VEP değişimlerinin karşılaştırılması, hastaların psikometrik testlerle görsel dikkatlerinin değerlendirilmesi ve elde edilen sonuçların sağlıklı gönüllülerden oluşan grubun verileri ile karşılaştırılması planlandı.

Çalışmaya dahil edilebilme kriterleri:

- Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Polikliniği'nde ICHD-II Kriterlerine göre Migren tanısı almış olmak.
- Migren için profilaktik tedavi gereksinimi olmak ve profilaktik tedavide topiramet, propranolol ve flunarizin kullanabilmesi tıbben uygun bulunmak.
- 20 yaş üstünde ve 60 yaş altında olmak.
- Ayda en az 2 migren atağı yaşıyor olmak.
- Migren tipi baş ağrısı ataklarının şiddetinin VAS >3/10 olmak
- Çalışma dahilindeki soru ve işlemleri doğru anlayıp uygulayabilecek düzeyde eğitilmiş olmak.
- Sağlıklı Kontrol grubu için 20-60 yaş grubunda hiç bir tıbbi problemi olmayan, çalışmaya katılmak için onam veren, eğitilmiş ve sağlıklı gönüllü olmak

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

- Migren için profilaktik tedavi alıyor veya 3 aydan daha kısa süredir profilaktik tedavi almıyor olmak.
- Eşlik eden epizodik veya kronik gerilim tipi baş ağrısı olmak.
- Baş ağrısına neden olabilecek sistemik – metabolik - endokrin bozukluğu olmak.

- Bağ dokusu hastalığı veya başka bir ağrılı hastalığı olmak.
- Akut veya kronik ağrı tedavisi alıyor olmak.
- Anti-epileptik,anti-depresif veya nöroleptik ilaç kullanıyor olmak.
- İlaç-madde kötüye kullanım öyküsü olmak.
- Akut veya kronik nörolojik hastalığı olmak.
- Malignitesi olmak.
- Kontrolsüz hipertansiyonu, kontrolsüz diyabeti, koroner arter hastalığı, aterosklerozu, kardiyak aritmisi, böbrek taşı olmak.
- Epilepsi hastası olmak.
- Psikiyatrik hastalık öyküsü olmak.
- Geçirilmiş kraniotomi veya servikal spinal cerrahisi olmak.
- Geçirilmiş optik nörit atağı bulunmak.
- Görme yolları ve görme merkezini etkileyen doğumsal ve/veya sonradan gelişen yapısal anomalisi bulunmak.
- Gebelik.
- Ferromagnetik implantı bulunmak.

Çalışmamız için Ufuk Üniversitesi yerel etik kurulundan onay alınarak, çalışmaya dahil edilen hasta ve sağlıklı olmak üzere tüm gönüllülerden çalışmaya dahil olabilmeleri için çalışma konusunda bilgilendirildikten sonra imzalı onam formları alındı.

Çalışmaya dahil edilebilme kriterlerini sağlayan migrenli hastalara (n=52) ayrıntılı anamnez, nörolojik muayene, laboratuvar tetkikleri ve gerekli görülürse nöroradyolojik görüntülemeleri yapıldı. Tedavi başlanmadan önce VEP tetkiki ve görsel dikkat değerlendirmesi amacı ile nöropsikolojik bir test olan işaretleme testi uygulanarak bazal değerler elde edildi. Hastalar randomize olarak profilaktik ilaç tedavisi başlandıktan sonra rutin takiplerine devam edip bu takip sırasında tedavinin 3. ayında yeniden VEP ve işaretleme testleri yapıldı. Ayrıca çalışmaya dahil edilen tüm sağlıklı gönüllülere (n=35) bir kez işaretleme testi ve VEP uygulandı. Böylece migren hastalarının sağlıklı gönüllülerle ve farklı migren tedavi grupları kendi aralarında, tedavi öncesi ve sonrası olarak görsel dikkatleri ve VEP değişimleri yönünden istatistiksel yöntemlerle karşılaştırıldı.

VEP Kayıtları:

Uygulanan VEP tetkikleri sessiz ve loş olarak aydınlatılmış bir odada kişiler televizyon monitöründen 1 metre uzakta, monitör göz hizasında olacak şekilde yerleştirilen sandalyeye oturtularak, her göz için ayrı ayrı ve tek gözleri kapatılarak, kırma kusuru olan kişilerde ise gözlükleri ile kırma kusurları düzeltilmiş olarak yapıldı. VEP kayıtları Medelec Synergy programında, cihaz ayarları; tarama zamanı 250 milisaniye, kontrast %100, filtre ayarları alt filtre için 1 Hz., üst filtre için 100Hz., duyarlılık 5 mikrovolt, ve uyarı sıklığı saniyede 1.9 olacak şekilde alındı. Standart VEP kayıt protokolünde, 100 uyarının averajlanması ile elde edilen en az 3 VEP dalgası her bir göz için elde edilmektedir. Çalışmamızda ise migren hastalarında habitüasyon kaybının (desensitizasyon) araştırılması amaçlandığı için, literatürde de tanımlandığı gibi, tekrarlanan uyaranlara VEP yanıtının daha belirgin gözlenmesi amacı ile 100 uyarılık bloklar halinde olmak üzere toplam 10 VEP yanıtı ortalamaları alındı (52,53,54). Buna göre 100'er yanıtılık bloklar halinde tekrarlayan patern reversal uyaranlara karşı oluşan ortalama VEP potansiyeli, sağ ve sol olmak üzere her iki gözden elde edilerek, P100 dalgası amplitüd ve latansları kaydedildi. P100 amplitüdü ölçümü N75-P100 pikleri arasından yapıldı. Değerlendirme için bu değerlerden 1.değer: İlk 100 blokluk uyarı sonrası elde edilen yanıt; 5. değer: İlk 500 uyarı sonrası (100'er uyarılık blokların 5. sinden sonra) edilen yanıt; 10. değer: İlk 1000 uyarı sonrası (100'er uyarılık blokların 10. sundan sonra) edilen yanıt, kaydedilerek elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

İşaretleme Testi Uygulaması:

İşaretleme Testleri ise gönüllülerden sessiz ve sakin bir odada, rahat bir masada, verilen 4 alt testte gösterilen hedefleri işaretleme istenildi. İşaretleme yapılırken gönüllülerin kullandığı renkli kalemler her 10 işaretleme de bir değiştirildi ve her alt testin tamamlanma süreleri kronometre ile belirlenerek not edildi. Testin tamamlanmasının ardından her alt test için işaretlenen hedef sayıları, atlanan hedef sayıları, işaretlenen yanlış hedef sayıları, toplam hata sayıları ve tamamlanma süreleri kaydedildi ve elde edilen sonuçlar istatistiksel analizlerle karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analiz:

Bu çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Windows programında yapıldı. Öncelikle karşılaştırılacak grupların normal dağılıma uygun olup olmadıkları Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile değerlendirildi.

Bağımlı iki grup arasında yapılan değerlendirmelerde gruplar arası farkların normal dağılıma uygun olduğu analizlerde parametrik testlerden t testi, normal dağılıma uygun olmayanlarda ise t testinin parametrik olmayan karşılığı olan Wilcoxon İşaret testi kullanıldı.

Dağılımı normal dağılıma uygun olmayan bağımsız iki grup karşılaştırılırken ise değerlere dönüşüm uygulandığında, dönüştürülmüş değerlerin normal dağılıma uygun dağıldığı veya yine bu dönüştürülmüş değerlerin varyanslarının homojen olduğu analizlerde t testi uygulandı. Varyansların homojen olmadığı, ama dağılımların normal dağılıma uygun olduğu durumlarda düzeltilmiş t testi uygulandı.

Bu iki varsayımdan herhangi birinin sağlanamadığı grupların analizinde ise bağımsız iki grup ortalamasını karşılaştırmak için t testinin parametrik olmayan karşılığı olan Mann-Whitney U testi kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilebilme ve dahil edilmeme kriterlerini sağlayan 52 migren hastası, 35 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 87 gönüllü alındı. Migren hastalarının yaş ortalaması 35,62 iken, sağlıklı grubun yaş ortalaması 34,23 idi. Sağlıklı kontrol grubu ve migren grubu arasında yaş dağılımları açısından anlamlı bir fark yoktur ($p=0.379 > 0.05$). Migren hastalarının 43 (%82,69)'ü kadın, 9 (17,30)'u erkekti. Sağlıklı grupta ise gönüllülerin 27 (%77,14)'si kadın, 8 (%22,85)'i erkek idi. Sağlıklı kontrol grubu ile migren grubu arasında cinsiyet dağılımları açısından istatistiksel olarak da anlamlı bir fark yoktur ($p=0.522>0.05$). Çalışmaya dahil edilen gönüllülerin (sağlıklı ve migren hastası) demografik bilgilerinin gruplara göre dağılımları Tablo-4.1'de görülmektedir.

Tablo-4.1: Sağlıklı Kontrol Grubu ile Migren Grubunun Yaş ve Cinsiyet Dağılımları

Grup	n	Cinsiyet		P Değeri	Yaş		P Değeri
		Kadın	Erkek		Ortalama	±Std. Sapma	
Migren	52	43 (%82.69)	9 (%17.30)	0.379	35.62	9.09	0.522
Sağlıklı Kontrol	35	27 (%77.14)	8 (%22.85)		34.23	9.61	

Çalışmaya dahil edilen 52 migren hastasından 4'ü auralı migren, 48'i ise aurasız migren özellikleri göstermekteydi. Yine migren hastalarının bir aydaki ortalama atak sıklığı 7.57 atak/ay, ortalama migren süresi ise 6.95 yıl olup bunların tedavi grupları içindeki dağılımları Tablo- 4.2'de görülmektedir.

Tablo- 4.2: Migren Grubundaki Hastaların Tanımlayıcı Özellikleri

		Migren Tedavi Grupları			
		Flunarizin	Propranolol	Topiramet	Toplam
Aura	Yok	12	19	17	48
	Var	4	0	0	4
Atak Sıklığı Atak Sayısı / Ay	Ortalama	7.13	7.89	7.71	7.57
Migren Süresi (Yıl)	Ortalama	6.34	6.24	8.29	6.95

52 migren hastası randomize edilerek, flunarizin, propranolol veya topiramet tedavileri başlandı. Çalışmada flunarizin günde 2 kez 5mg (100mg/gün), propranolol günde 3 kez 40mg (120mg/gün), topiramet günde 2 kez 50mg (100mg/gün) tedavi dozlarında verildi. Tedavi başlanan hastaların ancak 33 tanesinin 3 aylık tedavi sonrası kontrol değerlendirmeleri (VEP ve İT) yapılabildi. İlaç tedavisi sonrası kontrol değerlendirmesi yapılabilen hastaların ilaç gruplarına göre dağılımları ise şu şekildedir; flunarizin başlanan 16 hastadan 11'inin, propranolol başlanan 19 hastadan 12'sinin, topiramet başlanan 17 hastadan ise 10'unun 3 aylık tedavi sonrası kontrol değerlendirmeleri yapılabildi.

VEP kayıtlarından toplanan verilere ait kısaltmalar:

R: Sağ (Right),

L: Sol (Left),

amp: P100 dalgasının amplitüdü ,

lat: P100 dalgasının latansı,

baz: Bazal,

kont: Migren koruyucu tedavi sonrası 3. aydaki değerler ,

1: İlk 100 blokluk uyarı sonrası elde edilen yanıt,

5: İlk 500 uyarı sonrası (100'er uyarılık blokların 5. sinden sonra edilen yanıt),

10: İlk 1000 uyarı sonrası (100'er uyarılık blokların 10. sundan sonra edilen yanıt)

1. Sağlıklı Kontrol Grubundaki ve Tedavi Öncesi Migren Grubundaki P100 dalgası Bazal Değerlerinin, Tekrarlayan Uyarılar Sonrasında Elde Edilen Değerlerle Karşılaştırılması:

1a) Tekrarlayan Uyarılarla Amplitüd Ortalamalarının Karşılaştırması:

Sağlıklı kontrol grubunda tekrarlayan uyarılar sonrasında sağ ve sol göz için 1.-10. blok sonrası elde edilen amplitüdümlerle, 5.-10. blok sonrası elde edilen amplitüdümler arasında görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$). Ancak 1. blok ile 5. blok sonrası amplitüdümler karşılaştırıldığında, 5. blok amplitüd değerinin daha düşük olduğu görülse de bu değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0.05$), (Bkz. Tablo-4.3).

Tablo-4.3: Sağlıklı Kontrol Grubu P100 Bazal Amplitüd Ortalamalarının, Tekrarlayan Uyarılar Sonrasında Elde Edilen Amplitüd Ortalamaları ile Karşılaştırılması

Karşılaştırılan parametreler	N	Amplitüd Ort.	±Std.Sapma	P değeri
Rampbaz1 Rampbaz5	35	8,91 8,58	2,73 3,10	0.088
Rampbaz1 Rampbaz10	35	8,91 7,72	2,73 2,71	* 0.000
Rampbaz5 Rampbaz10	35	8,58 7,72	3,10 2,71	* 0.000
Lampbaz1 Lampbaz5	35	8,39 8,30	2,29 2,42	0.269
Lampbaz1 Lampbaz10	35	8,39 8,02	2,29 3,72	* 0,003
Lampbaz5 Lampbaz10	35	8,30 8,02	2,42 3,72	* 0.002

R: Sağ (Right), L: Sol (Left), amp: P100 dalgasının amplitüdü , lat: P100 dalgasının latansı, baz: Bazal, kont: Migren koruyucu tedavi sonrası 3. aydaki değerler , 1: İlk 100 bloklu uyarı sonrası elde edilen yanıt, 5: İlk 500 uyarı sonrası (100'er uyarılık blokların 5. sinden sonra edilen yanıt), 10: İlk 1000 uyarı sonrası (100'er uyarılık blokların 10. sundan sonra edilen yanıt)

Tedavi öncesi migren grubunun sağ ve sol göz için tekrarlayan uyarılar sonrasında 1.-5. blok amplitüd ortalamaları, 1.-10.blok amplitüd ortalamaları, 5.-10. blok amplitüd ortalamaları karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmamıştır ($p > 0.05$) (Bkz. Tablo-4.4).

Tablo-4.4: Tedavi Öncesi Migren Grubu P100 Bazal Amplitüd Ortalamalarının, Tekrarlayan Uyarılar Sonrasında Elde Edilen Amplitüd Ortalamaları ile Karşılaştırılması

Karşılaştırılan parametreler	N	Ortalamalar	±Std.Sapma	p değeri
Rampbaz1	52	8,94	3,63	0.447
Rampbaz5		9,11	3,91	
Rampbaz1	52	8,94	3,63	0.120
Rampbaz10		8,78	3,55	
Rampbaz5	52	9,11	3,91	0.148
Rampbaz10		8,78	3,55	
Lampbaz1	52	8,67	3,62	0.921
Lampbaz5		8,69	3,63	
Lampbaz1	52	8,67	3,62	0.619
Lampbaz10		8,55	3,62	
Lampbaz5	52	8,69	3,63	0.521
Lampbaz10		8,55	3,62	

R: Sağ (Right), L: Sol (Left), amp: P100 dalgasının amplitüdü , lat: P100 dalgasının latansı, baz: Bazal, kont: Migren koruyucu tedavi sonrası 3. aydaki değerler , 1: İlk 100 blokluk uyarı sonrası elde edilen yanıt, 5: İlk 500 uyarı sonrası (100'er uyarılık blokların 5. sinden sonra edilen yanıt), 10: İlk 1000 uyarı sonrası (100'er uyarılık blokların 10. sundan sonra edilen yanıt)

Sonuç olarak sağlıklı kontrol grubunda tekrarlayan uyarılar sonrasında amplitüdüde gözlenen anlamlı düşüşe rağmen, migren hastalarında anlamlı bir değişikliğin gözlenmemesi, migren hastalarında “habitüasyon kaybını” desteklemektedir.

1b) Tekrarlayan Uyarılarla Latans Ortalamalarının Karşılaştırması:

Sağlıklı kontrol grubunda tekrarlayan uyarılar sonrasında sağ gözde 1.- 5. blok latans ortalamaları ile 1.-10. blok latans ortalamaları arasında, sol gözde ise 1.- 10. blok latans ortalamaları ile 5.-10. blok latans ortalamaları arasında gözlenen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$). Ancak sağ gözde 5.-10. blok latans ortalamaları ile sol gözde 1.-5. blok latans ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik yoktur ($p > 0.05$) (Bkz. Tablo-4.5).

Tablo-4.5: Sağlıklı Kontrol Grubu P100 Bazal Latans Ortalamalarının, Tekrarlayan Uyarılar Sonrasında Elde Edilen Latans Ortalamaları ile Karşılaştırılması

Karşılaştırılan parametreler	N	Ortalamalar	±Std.Sapma	p değeri
Rlatbaz1 Rlatbaz5	35	114,27 113,77	3,37 2,96	*0.013
Rlatbaz1 Rlatbaz10	35	114,27 113,64	3,37 3,30	*0.003
Rlatbaz5 Rlatbaz10	35	113,77 113,64	2,96 3,30	0.188
Llatbaz1 Llatbaz5	35	114,48 114,57	3,40 3,30	0.331
Llatbaz1 Llatbaz10	35	114,48 114,07	3,40 3,24	*0.014
Llatbaz5 Llatbaz10	35	114,57 114,07	3,30 3,24	*0.004

R: Sağ (Right), L: Sol (Left), amp: P100 dalgasının amplitüdü , lat: P100 dalgasının latansı, baz: Bazal, kont: Migren koruyucu tedavi sonrası 3. aydaki değerler , 1: İlk 100 blokluk uyarı sonrası elde edilen yanıt, 5: İlk 500 uyarı sonrası (100'er uyarılık blokların 5. sinden sonra edilen yanıt), 10: İlk 1000 uyarı sonrası (100'er uyarılık blokların 10. sundan sonra edilen yanıt)

Bu bulgulara göre her iki gözde tekrarlayan uyarılar karşısında farklı zamanlarda da olsa latans ortalamalarında gözlenen bu düşüş sağlıklı insanların habitüasyon yetenekleri ile ilişkilidir.

Tedavi öncesi migren grubunda tekrarlayan uyarılar sonrasında sağ gözde 1.-10. blok latans ortalamaları ile 5.-10. blok latans ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış mevcuttur ($p < 0.05$). Ancak sağ gözde 1.-5. blok latans ortalamaları, sol gözde ise 1.-5., 1.-10. ile 5.-10. blok latans ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik yoktur ($p > 0.05$) (Bkz.Tablo-4.6).

Tablo-4.6: Tedavi Öncesi Migren Grubu P100 Bazal Latans Ortalamalarının, Tekrarlayan Uyarılar Sonrasında Elde Edilen Latans Ortalamaları ile Karşılaştırılması

Karşılaştırılan parametreler	N	Ortalamalar	±Std.Sapma	p değeri
Rlatbaz1 Rlatbaz5	52	113,67 113,41	5,38 5,47	0.544
Rlatbaz1 Rlatbaz10	52	113,67 114,68	5,38 6,81	*0.034
Rlatbaz5 Rlatbaz10	52	113,41 114,68	5,47 6,81	*0.022
Llatbaz1 Llatbaz5	52	114,15 114,36	4,97 5,28	0.859
Llatbaz1 Llatbaz10	52	114,15 113,45	4,97 5,59	0.153
Llatbaz5 Llatbaz10	52	114,36 113,45	5,28 5,59	0.130

R: Sağ (Right), L: Sol (Left), amp: P100 dalgasının amplitüdü , lat: P100 dalgasının latansı, baz: Bazal, kont: Migren koruyucu tedavi sonrası 3. aydaki değerler , 1: İlk 100 blokluk uyarı sonrası elde edilen yanıt, 5: İlk 500 uyarı sonrası (100'er uyarılık blokların 5. sinden sonra edilen yanıt), 10: İlk 1000 uyarı sonrası (100'er uyarılık blokların 10. sundan sonra edilen yanıt)

Özetle bu bulgulara göre bizim çalışmamızdaki migren örneklemimizde sağ gözden tekrarlayan uyarılar sonrasında elde edilen latanslarda istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanırken, sol gözden elde edilen latanslarda istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmaması her iki gözde sağlıklı kontrol grubundaki gibi anlamlı bir düşüş olmadığını da göstermektedir. Buna göre her iki gözde de bir habitüasyon kaybı olduğu söylenebilir.

2. Tedavi Sonrası Migren Grubunun Tekrarlayan Uyarılarla elde edilen P100 dalgası Değerlerinin Karşılaştırılması:

2a) Tedavi Sonrası Tekrarlayan Uyarılarla Amplitüd Ortalamalarının Karşılaştırması:

Migren grubunda 3 aylık koruyucu tedavi sonrasında tekrarlayan uyarılar sonrasında sağ gözde 1.-10. blok amplitüd ortalamaları ile 5.-10. blok amplitüd ortalamaları, sol gözde ise 1.-5. blok amplitüd ortalamaları ile 1.-10. blok amplitüd ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş mevcuttur ($p < 0.05$). Sağ gözde 1.-5. blok amplitüd ortalamaları , sol gözde ise 5.-10. blok amplitüd ortalamaları arasında gözlenen düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0.05$) (Bkz.Tablo-4.7).

Tablo-4.7: Migren Grubunda 3 Aylık Koruyucu Tedavi Sonrasında Tekrarlayan Uyarılarla Elde Edilen P100 Amplitüd Ortalamalarının Karşılaştırılması

Karşılaştırılan parametreler	N	Amplitüd ort.	±Std.Sapma	p değeri
Rampkont1 Rampkont5	33	8,93 8,56	2,99 2,87	0.063
Rampkont1 Rampkont10	33	8,93 7,96	2,99 2,54	*0.000
Rampkont5 Rampkont10	33	8,56 7,96	2,87 2,54	*0.011
Lampkont1 Lampkont5	33	9,23 8,55	3,33 2,98	*0.004
Lampkont1 Lampkont10	33	9,23 8,30	3,33 2,76	*0.000
Lampkont5 Lampkont10	33	8,55 8,30	2,98 2,76	0.399

R: Sağ (Right), L: Sol (Left), amp: P100 dalgasının amplitüdü , lat: P100 dalgasının latansı, baz: Bazal, kont: Migren koruyucu tedavi sonrası 3. aydaki değerler , 1: İlk 100 blokluk uyarı sonrası elde edilen yanıt, 5: İlk 500 uyarı sonrası (100'er uyarılık blokların 5. sinden sonra edilen yanıt), 10: İlk 1000 uyarı sonrası (100'er uyarılık blokların 10. sundan sonra edilen yanıt)

Özetle tedavi sonrasında sağ ve sol gözde farklı zamanlarda da olsa tekrarlayan uyarılar karşısında gözlenen amplitüd düşüşü, tedavi öncesinde kaybolmuş olduğu saptanan habitüasyon yeteneğinin tedavi ile yeniden kazanıldığını göstermektedir.

2b) Tedavi Sonrası Migren Grubunda Tekrarlayan Uyarılarla Latans Ortalamalarının Karşılaştırması:

Migren grubunda 3 aylık koruyucu tedavi sonrasında, sağ ve sol gözde 1.-5. blok latans ortalamaları ile 1.-10. blok latans ortalamaları arasında gözlenen düşüş istatistiksel olarak da anlamlıdır ($p < 0.05$) (Bkz.Tablo-4.8). Ancak sağ ve sol gözde 5.-10. blok latans ortalamaları arasında düşüş gözlenmekle birlikte, bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0.05$).

Tablo-4.8: Migren Grubunda 3 Aylık Koruyucu Tedavi Sonrasında Tekrarlayan Uyarılarla Elde Edilen P100 Latans Ortalamalarının Karşılaştırılması

Karşılaştırılan parametreler	N	Latans ort.	±Std.Sapma	p
Rlatkont1 Rlatkont5	33	113,30 112,21	4,00 3,73	*0.000
Rlatkont1 Rlatkont10	33	113,30 111,95	4,00 4,95	*0.000
Rlatkont5 Rlatkont10	33	112,21 111,95	3,73 4,95	0.164
Llatkont1 Llatkont5	33	113,59 112,98	4,19 4,29	*0.036
Llatkont1 Llatkont10	33	113,59 112,84	4,19 4,28	*0.013
Llatkont5 Llatkont10	33	112,98 112,84	4,29 4,28	0.435

R: Sağ (Right), L: Sol (Left), amp: P100 dalgasının amplitüdü , lat: P100 dalgasının latansı, baz: Bazal, kont: Migren koruyucu tedavi sonrası 3. aydaki değerler , 1: İlk 100 blokluk uyarı sonrası elde edilen yanıt, 5: İlk 500 uyarı sonrası (100'er uyarılıklı blokların 5. sinden sonra edilen yanıt), 10: İlk 1000 uyarı sonrası (100'er uyarılıklı blokların 10. sundan sonra edilen yanıt)

Bu bulgular, yukarıdaki amplitüd verilerinde de saptadığımız, tedavi öncesinde migren hastalarında kaybolmuş olduğu gösterilen habitüasyonun, tedavi sonrasında yeniden kazanıldığını desteklemektedir.

3. Migren Hastalarında Her Bir Tedavi Grubu İçin; Tedavi Öncesi ve Sonrasında Tekrarlayan Uyarılarla Elde Edilen Amplitüd ve Latans Ortalamalarının karşılaştırılması:

3a- Flunarizin Grubu

Flunarizin tedavisi verilen migren grubunda 3 aylık koruyucu tedavi sonrasında, sağ gözde 1.-10. blok amplitüd ortalamaları, sol gözde 1.-5. blok amplitüd ortalamaları ile 1.-10. blok amplitüd ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş mevcuttur ($p < 0.05$) (Bkz.Tablo-4.9). Ancak sağ gözde 1.-5 blok ile 5.-10. blok amplitüd ortalamaları, sol gözde ise 5.-10. blok amplitüd ortalamaları arasında gözlenen düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0.05$).

Yine flunarizin tedavisi verilen migren grubunda 3 aylık koruyucu tedavi sonrasında sağ gözde 1.-5. blok latans ortalamaları ile 1.-10. blok latans ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir kısalma mevcuttur ($p < 0.05$) (Bkz. Tablo-4.9). Ancak sağ gözde 5.-10. blok ile sol gözde 1.-5. blok, 1.-10. blok ve 5.-10.blok latans ortalamaları arasında gözlenen kısalma istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0.05$).

Flunarizin tedavisi sonrasında hastaların tekrarlayan uyarılar sonrasında gözlenen P100 amplitüdüdeki küçülme ve latanslarındaki kısaltmaların tamamı istatistiksel olmasa da habitüasyonun yeniden kazanıldığını göstermektedir.

3b- Propranolol Grubu:

Propranolol tedavisi verilen migren grubunda 3 aylık koruyucu tedavi sonrasında, sağ ve sol gözde 1.-5. blok ile 1.-10. blok amplitüd ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş mevcuttur ($p < 0.05$) (Bkz.Tablo-4.10). Ancak sağ ve sol gözde 5.-10. blok amplitüd ortalamaları arasında gözlenen düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0.05$).

Tablo- 4.9: Flunarizin Tedavisi Verilen Migren Grubunda 3 Aylık Tedavi Sonrası Tekrarlayan Uyarılarla Amplitüd ve Latans Değişimleri

Karşılaştırılan Parametreler	n	Ortalama	±Std.Sapma	p Değeri
Rpyampkont1	11	8.6273	3.86008	0.082
Rpyampkont5	11	8.2909	3.66427	
Rpyampkont1	11	8.6273	3.86008	*0.036
Rpyampkont10	11	7.8273	3.33649	
Rpyampkont5	11	8.2909	3.66427	0.284
Rpyampkont10	11	7.8273	3.33649	
Rpylatkont1	11	113.5455	3.76633	*0.005
Rpylatkont5	11	112.1136	4.03014	
Rpylatkont1	11	113.5455	3.76633	*0.005
Rpylatkont10	11	112.8636	30.55576	
Rpylatkont5	11	112.1136	4.03014	0.574
Rpylatkont10	11	112.8636	30.55576	
Lpyampkont1	11	9.7818	4.28458	*0.026
Lpyampkont5	11	8.8545	3.61701	
Lpyampkont1	11	9.7818	4.28458	*0.044
Lpyampkont10	11	8.8182	3.48276	
Lpyampkont5	11	8.8545	3.61701	0.964
Lpyampkont10	11	8.8182	3.48276	
Lpylatkont1	11	113.7500	4.16083	0.091
Lpylatkont5	11	113.2045	3.85976	
Lpylatkont1	11	113.7500	4.16083	0.247
Lpylatkont10	11	112.9545	3.61908	
Lpylatkont5	11	113.2045	3.85976	0.401
Lpylatkont10	11	112.9545	3.61908	

R: Sağ (Right), L: Sol (Left), amp: P100 dalgasının amplitüdü , lat: P100 dalgasının latansı, baz: Bazal, kont: Migren koruyucu tedavi sonrası 3. aydaki değerler , 1: İlk 100 blokluk uyarı sonrası elde edilen yanıt, 5: İlk 500 uyarı sonrası (100'er uyarılık blokların 5. sinden sonra edilen yanıt), 10: İlk 1000 uyarı sonrası (100'er uyarılık blokların 10. sundan sonra edilen yanıt)

Yine propranolol tedavisi verilen migren grubunda 3 aylık koruyucu tedavi sonrasında, sağ ve sol gözde 1.-5. blok ile 1.-10. blok latans ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir kısalma mevcuttur ($p < 0.05$) (Bkz.Tablo-4.8). Ancak sağ ve sol gözde 5.-10. blok latans ortalamaları arasında gözlenen kısalma istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0.05$).

Tablo- 4.10: Propranolol Tedavisi Verilen Migren Grubunda 3 Aylık Tedavi Sonrası Tekrarlayan Uyarılarla Amplitüd ve Latans Değişimleri

Karşılaştırılan Parametreler	n	Ortalama	±Std.Sapma	p Değeri
Rpyampkont1	12	9.3167	2.66862	*0.004
Rpyampkont5	12	8.2417	2.80274	
Rpyampkont1	12	9.3167	2.66862	*0.003
Rpyampkont10	12	7.8250	2.57015	
Rpyampkont5	12	8.2417	2.80274	0.265
Rpyampkont10	12	7.8250	2.57015	
Rpylatkont1	12	113.6667	4.57306	*0.016
Rpylatkont5	12	112.3958	4.06965	
Rpylatkont1	12	113.6667	4.57306	*0.003
Rpylatkont10	12	112.1667	4.92827	
Rpylatkont5	12	112.3958	4.06965	0.656
Rpylatkont10	12	112.1667	4.92827	
Lpyampkont1	12	9.3667	2.88455	*0.003
Lpyampkont5	12	8.2333	3.24803	
Lpyampkont1	12	9.3667	2.88455	*0.003
Lpyampkont10	12	8.0333	2.55782	
Lpyampkont5	12	8.2333	3.24803	0.959
Lpyampkont10	12	8.0333	2.55782	
Lpylatkont1	12	113.6250	5.09289	*0.045
Lpylatkont5	12	112.6458	5.41930	
Lpylatkont1	12	113.6250	5.09289	*0.007
Lpylatkont10	12	112.3958	5.59470	
Lpylatkont5	12	112.6458	5.41930	0.418
Lpylatkont10	12	112.3958	5.59470	

R: Sağ (Right), L: Sol (Left), amp: P100 dalgasının amplitüdü , lat: P100 dalgasının latansı, baz: Bazal, kont: Migren koruyucu tedavi sonrası 3. aydaki değerler , 1: İlk 100 blokluk uyarı sonrası elde edilen yanıt, 5: İlk 500 uyarı sonrası (100'er uyarılıklı blokların 5. sinden sonra edilen yanıt), 10: İlk 1000 uyarı sonrası (100'er uyarılıklı blokların 10. sundan sonra edilen yanıt)

Propranolol tedavisi alan migren hastalarında 3 aylık tedavinin sonrasında her iki gözde simetrik ve eş zamanlı olarak habitüasyon yeteneğini gösteren, tekrarlayan uyarılar sonrasında istatistiksel olarak anlamlı P100 amplitüdlerinde küçülme ve latanslarında kısalma mevcuttur.

3c- Topiramate Grubu:

Topiramate tedavisi verilen migren grubunda 3 aylık koruyucu tedavi sonrasında, sağ gözde 5.-10. blok amplitüd ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş mevcuttur ($p < 0.05$) (Bkz.Tablo-4.11). Ancak sağ gözde 1.-10. blok amplitüd ortalamaları ile sol gözde 1.-10. ve 5.-10. blok amplitüd ortalamaları arasında gözlenen düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0.05$). Sağ ve sol gözde 1.-5. amplitüd ortalamaları arasında bir artış gözlenmekle beraber bu artış da istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0.05$).

Yine topiramate tedavisi verilen migren grubunda 3 aylık koruyucu tedavi sonrasında, tekrarlayan uyarılarla latans ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmamıştır.

Topiramate tedavisi alan migren grubunda bir miktar da olsa habitüasyon yeteneği gözlenmektedir. Ancak bu grupta her iki gözde tekrarlayan uyarılar sonrasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan 1.-5. blok amplitüdüleri arasındaki artış habitüasyon yeteneğinin henüz tam olarak sağlanamadığını göstermektedir.

3 aylık koruyucu tedavi sonrasında her üç ilaç tedavisini alan hasta gruplarının sonuçları tabloda incelendiğinde, bu üç ilaçta hastaların habitüasyon yeteneklerinin kazanılmasına katkı sağladıkları gözlenmektedir. Ancak yukarıdaki bulgulara göre en çok propranololün, daha sonra flunarizin, en az ise topiramatin 3 ay içerisinde habitüasyon yeteneğini yeniden sağlayabildiği görülmektedir.

Tablo- 4. 11 : Topiramate Tedavisi Verilen Migren Grubunda 3 Aylık Tedavi Sonrası Tekrarlayan Uyarılarla Amplitüd ve Latans Değişimleri

Karşılaştırılan Parametreler	n	Ortalama	±Std.Sapma	P Değeri
Rpyampkont1	10	8.8200	2.52534	0.307
Rpyampkont5	10	9.2600	2.00233	
Rpyampkont1	10	8.8200	2.52534	0.332
Rpyampkont10	10	8.2900	1.56308	
Rpyampkont5	10	9.2600	2.00233	*0.032
Rpyampkont10	10	8.2900	1.56308	
Rpylatkont1	10	112.6000	3.86257	0.385
Rpylatkont5	10	112.1250	3.35876	
Rpylatkont1	10	112.6000	3.86257	0.308
Rpylatkont10	10	111.7000	3.38050	
Rpylatkont5	10	112.1250	3.35876	0.285
Rpylatkont10	10	111.7000	3.38050	
Lpyampkont1	10	8.4800	2.80903	0.878
Lpyampkont5	10	8.6200	1.98930	
Lpyampkont1	10	8.4800	2.80903	0.475
Lpyampkont10	10	8.0800	2.30063	
Lpyampkont5	10	8.6200	1.98930	0.114
Lpyampkont10	10	8.0800	2.30063	
Lpylatkont1	10	113.3750	3.39577	0.678
Lpylatkont5	10	113.1500	3.60979	
Lpylatkont1	10	113.3750	3.39577	0.594
Lpylatkont10	10	113.2500	3.47211	
Lpylatkont5	10	113.1500	3.60979	0.572
Lpylatkont10	10	113.2500	3.47211	

R: Sağ (Right), L: Sol (Left), amp: P100 dalgasının amplitüdü , lat: P100 dalgasının latansı, baz: Bazal, kont: Migren koruyucu tedavi sonrası 3. aydaki değerler , 1: İlk 100 blokluk uyarı sonrası elde edilen yanıt, 5: İlk 500 uyarı sonrası (100'er uyarılık blokların 5. sinden sonra edilen yanıt), 10: İlk 1000 uyarı sonrası (100'er uyarılık blokların 10. sundan sonra edilen yanıt)

4. İşaretleme Testi Değerlendirmeleri:

4a) Tedavi Öncesi Migren Grubu ile Sağlıklı Kontrol Grubu İT Sonuçlarının Karşılaştırılması:

Bu bölümde sağlıklı kontrol grubu ve migren grubunun İT' den hesaplanan puanlarına ilişkin analizlere yer verilmiştir.

İT1,İT2, İT4 ve İT5 ortalamalarına göre yapılan değerlendirmede sağlıklı kontrol grubu ile tedavi öncesi migren grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p < 0.05$) (Bkz.Tablo-). Ancak İT3 ortalamalarına göre iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur.

Tablo-4.12: Sağlıklı Kontrol Grubu ve Tedavi Öncesi Migren Grubunda Yer Alan Gönüllülerin İT' den Aldıkları Puanlara İlişkin Bulgular

TEST PUANLARI	Sağlıklı Kontrol Grubu (n=35)	Tedavi Öncesi Migren Grubu (n=51)	p Değeri
	Puan Ort. ± Std. Sapma	Puan Ort. ± Std. Sapma	
İT1	59.33 ± 0.63	58.53 ±1.28	*0.001
İT2	0.67 ± 0.63	1.46 ±1.28	*0.001
İT3	0.04 ± 0.09	0.16 ±0.49	0.088
İT4	0.69 ± 0.69	1.62 ±1.38	*0.000
İT5	80.36 ± 17.16	105.3 ±44.06	*0.008

İT1: İşaretlenen Hedef Sayısı, İT2: Atlanan Hedef Sayısı, İT3: İşaretlenen Yanlış Hedef Sayısı, İT4: Toplam Hata Sayısı, İT5: Tarama Süresi.

Bu bulgular migren hastalarında dikkati toplama, devam ettirme ve tepki sürelerinde sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin bozulma olduğunu göstermektedir.

4b) Migren Grubunun Tedavi Öncesi ve Sonrasındaki İşaretleme Test Sonuçlarının Karşılaştırılması:

Analizlerin ikinci aşamasında migren grubunda yer alan gönüllülerin tedavi öncesi ve sonrası İT' den aldıkları puanların ortalama ve standart sapma değerleri yer almaktadır. Tablo-4.13 incelendiğinde tüm alttestler için tedavi sonrası alt test performansının tedavi öncesi test performansından her seferinde daha yüksek olduğu görülmüştür.

İT1,İT2, İT4 ve İT5 ortalamalarına göre yapılan değerlendirmede migren grubunun tedavi öncesi ve sonrası değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p < 0.05$) (Bkz.Tablo-4.13). Ancak İT3 ortalamalarına göre iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p > 0.05$).

Tablo-4.13: Migren Grubunda Yer Alan Gönüllülerin Tedavi Öncesi ve Sonrası İT'den Aldıkları Puanlara İlişkin Bulgular

TEST PUANLARI	Migren Grubu Tedavi Öncesi (n=33)	Migren Grubu Tedavi Sonrası (n=33)	p Değeri
	Puan Ort. \pm Std. Sapma	Puan Ort. \pm Std. Sapma	
İT1	58,53 \pm 1.24	59.20 \pm 0.94	*0.001
İT2	1,47 \pm 1.24	0.80 \pm 0.94	*0.001
İT3	0,08 \pm 0.14	0.05 \pm 0.12	0.088
İT4	1,55 \pm 1.20	0.85 \pm 0.98	*0.000
İT5	103,61 \pm 44.73	96.15 \pm 39.29	*0.008

İT1: İşaretlenen Hedef Sayısı, İT2: Atlanan Hedef Sayısı, İT3: İşaretlenen Yanlış Hedef Sayısı, İT4: Toplam Hata Sayısı, İT5: Tarama Süresi.

Bu bulgular ise migren hastalarında tedavi sonrasında işaretleme testi sonuçlarının tedavi öncesi sonuçlara göre düzelmiş olduğuna, migren hastalarının tedavi öncesi bozulmuş olduğu gösterilen dikkat özelliklerinin tedavi sonrasında düzelmeye gösterdiğine işaret etmektedir (Bkz. Tablo-4.13).

4c) Tedavi Sonrası Migren Grubu ile Sağlıklı Kontrol Grubu İT Sonuçlarının Karşılaştırılması

Analizlerin üçüncü aşamasında ise, migren grubunun tedavi sonrasında İT' den aldıkları puanlar ile sağlıklı kontrol grubu puanları arasında fark olup olmadığı test edilmiştir. (Bkz. Tablo-4.14).

Tablo-4.14: Sağlıklı Kontrol Grubu ile Migren Grubunun Tedavi Sonrasında İT' den Aldıkları Puanlara İlişkin Bulgular

TEST PUANLARI	Sağlıklı Kontrol Grubu (n=35)	Tedavi Sonrası Migren Grubu (n=33)	p Değeri
	Puan Ort. ± Std. Sapma	PuanOrt. ±Std. Sapma	
İT1	59.33 ± 0.63	59.20 ±0.94	0.872
İT2	0.67 ± 0.63	0.80 ± 0.94	0.872
İT3	0.04 ± 0.09	0.05 ± 0.12	0.631
İT4	0.69 ± 0.69	0.85 ± 0.98	0.780
İT5	80.36 ± 17.16	96.15 ± 39.29	0.275

İT1: İşaretlenen Hedef Sayısı, İT2: Atlanan Hedef Sayısı, İT3: İşaretlenen Yanlış Hedef Sayısı, İT4: Toplam Hata Sayısı, İT5: Tarama Süresi.

Migren hastalarının tedavi sonrası işaretleme testi sonuçlarının sağlıklı kontrol grubu sonuçları ile karşılaştırılmasında testin hiçbir bileşeninde anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$) (Bkz.Tablo-4.14). Bu da tedavi öncesi saptanan dikkat bozukluğunun tedavi sonrasında düzeldiğine, bu düzelmeye de sağlıklı kontrol grubu düzeyine ulaştığına işaret etmektedir .

5. TARTIŞMA

Migrenin toplumda sık karşılaşılan bir hastalık olması, ciddi işgücü kayıpları ile beraber önemli komplikasyonlara neden olabiliyor olması gibi nedenlerle patogenezi aydınlatmaya yönelik araştırmalar oldukça önem kazanmaktadır. Migren, patogenezi hala net olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte hem nörojenik, hem vasküler, hem otonomik ve hem de psikojenik bozuklukların birbirleri ile etkileştiği, birbirlerini tetiklediği ve migren durumunun oluşumundan farklı oranlarda sorumlu olduğu gösterilmiştir .

Migren hastalarının oldukça büyük bir bölümünde ışıklı uyaran ile atakların tetiklenmesi ve baş ağrısı döneminde fotosensitivite (ışığa duyarlılık) söz konusudur. Ayrıca auralı migren hastalarının yarısından fazlasında da auralar görsel niteliktedir ve ağrıya sıklıkla görsel bozukluklar da eşlik edebilmektedir. Dolayısıyla migren patogenezinin aydınlatılabilmesi amacı ile görme yollarının değerlendirilmesi anlamlı bulgular sağlayabilecektir. Literatürde migren hastalarında VEP ile yapılmış çalışmalar sayıca fazladır. Pek çok çalışmada çelişkili sonuçlar elde edilmesine rağmen çoğunda saptanan ortak sonuç, migren hastalarında VEP anormalliklerinin olduğu ve tedavi ile bu anormalliklerde düzelme gözlenebildiği yönündedir.

Migren hastalarında VEP çalışmaları uzun yıllardan beri yapılmakta olup pek çoğundan anlamlı ve birbiri ile uyumlu sonuçlar bildirilmektedir. Örnek olarak Kennard ve arkadaşlarının (55) 1978 yılında yaptıkları pattern reversal VEP çalışmalarında sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, migren hastalarında P100 amplitüdlerinin daha büyük, latanslarının ise daha uzun olduğunu göstermişlerdir. Bundan birkaç yıl sonra 1982 yılında ise Connolly ve arkadaşları (56) ise yaptıkları flash (parlak ışık) VEP çalışmalarında N120 amplitüdlerinin migren hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre daha büyük olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da uzun zaman önce yapılmış olan bu çalışmalarla uyumlu olarak migren hastalarında P100 amplitüdü daha büyük, latansı ise daha uzun bulunmuştur. Daha sonra 1989 yılında Diener ve arkadaşları (57) santral etkili ilaçlarla (kalsiyum kanal blokerleri, selektif ve selektif olmayan β blokerlerle) yapılan çalışmalarında koruyucu migren tedavisi sonrasında P100

latansında belirgin kısılma tespit etmişlerdir. Bunu da yine görsel girdilerin dismodülasyonundaki düzelmeye açıklamışlardır.

Afra ve arkadaşları (54) 1998 yılında yayınladıkları çalışmalarında migren hastalarında, normal kontrollerle karşılaştırıldığında VEP amplitüdünü büyümüş olarak bulmuşlardır. VEP amplitüdündeki bu artış ise hastalık süresi ve klinik görünümle ilişkili bulunmamıştır. 100'er uyarılık bloklar halinde uyguladıkları patern-reversal uyarıları 15 dakika boyunca devam ettirerek migrenli hastaların VEP amplitüdlерinin belirgin şekilde arttığını gözlemlemişler. Onlar da yine migren hastalarındaki bu artışı, habitüasyon yeteneğindeki bozulmayla açıklamışlardır. Bizim çalışmamızda da sağlıklı kontrol grubunda tekrarlayan uyarılar karşısında gözlenen amplitüd küçülmesi (habitüasyon yeteneği) görülmekte olup bu durumun migren hastalarında kaybolduğu görülmektedir.

Olekers ve ark. (58) 1999 yılında migrende habitüasyon davranışının genellikle bozulmadan çok uyarılma koşullarına bağlı olarak karmaşık bir yolla etkilendiğini gözlemlemiştir. Yapılmış olan çalışmalarda birbiri ile çelişkili sonuçlar alınması, ancak hemen hepsinde sonuçta migren hastalarında bozulmuş elektrofizyolojik bulgular olması ve tedavi sonrası değerlendirmelerin de olduğu çalışmaların hepsinde tedavi ile bu bozuklukların düzeldiğinin gösterilmesi Olekers'i desteklemektedir. Olekers migren hastalarındaki bozulan bu habitüasyon davranışının, habitüasyonla birlikte duyuşal kortekste laktat birikimine bağlı olarak kısıtlanan preaktivasyon düzeyine bağlı olarak oluştuğunu da belirtmiştir.

Biz de çalışmamızda migren koruyucu tedavisi olarak uyguladığımız topiramet, flunarizin ve propranol tedavileri sonrasında P100 amplitüd ve latans ortalamalarının tedavi öncesi değerlere göre gerilemiş olduğunu gösterdik. Ek olarak bizim çalışmamızda tekrarlayan uyarılar karşısında tedavi öncesinde migren grubunda bizim de gösterdiğimiz habitüasyon yeteneği kaybının tedavi sonrasında yeniden kazanıldığı gösterilmiş olup, bu habitüasyon yeteneğinin geri kazanılmasında ise verdiğimiz üç ilaç grubundan en çok propranolölün, daha sonra flunarizinin en az ise topirametin etkinliğı olduğunu söyleyebilmekteyiz.

Khalil ve arkadaşları 2000 yılında yayınladıkları çalışmalarında (59), migren hastalarında (n=92), VEP tetkikinde P100 dalga latansını auralı ve aurasız migren hastalarında, normal kişilerle karşılaştırıldığında uzamış olarak bulmuşlardır. Bu

uzama hastalık süresi ve aura semptomlarıyla ilişkili bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda da migren hastalarında sağlıklı kişilere göre P100 latansları uzamış, amplitüdüleri büyümüş olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu durum bizim çalışmamızın daha az sayıda (n=52) migren hastası ile yapılmış olması ile ilişkilendirilebilir. Aynı çalışmada migren süresi kısa olan auralı migren hastalarında P100 amplitüdü yine kontrol grubuna göre büyük bulunurken, migren süresi 30 yıldan fazla olan auralı migren hastalarında P100 dalgası amplitüdülerinde kontrol grubu ve migren süresi kısa olanlara göre keskin bir düşüş gözlemlendiği belirtilmişti. Onlar bu beklenmeyen düşüşü uzun zamandır, tekrarlayan migren nedenli geçici iskemilere bağlı gelişen nöronal hasar ile ilişkilendirmişlerdi. Bizim çalışmamızda ise migren süresi 30 yıldan fazla olan hasta bulunmamakla beraber ortalama migren süresinin hastalarımızda 6-8 yıl arasında (minimum: 6 ay, maksimum:20 yıl) değişiyor olması ve hasta grubumuzda auralı migren hastası sayısının çok az olması (n:4) nedenleri ile migren süresi ve aura semptomlarına bağlı değerlendirmeler yapılamamıştır. Halihazırda literatürde migren süresine bağlı VEP değerlendirmelerinin de yapılmış olduğu çalışmalar bulunmakta ve çoğunda herhangi bir farklılık gösterilememiştir (54). Çalışmamızda hasta sayımızın nisbeten az olmasına rağmen yaptığımız bu çalışmada üç farklı koruyucu migren tedavisi ilacını habitüasyon yeteneğinin yeniden kazanılması açısından değerlendirmiş ve kendi içlerinde karşılaştırarak propranololün en yüksek, flunarizin orta düzeyde, topiramatin ise en az düzeyde bu etkinliğe katkıda bulunduğunu söyleyebilmiş olmamız çalışmamızın literatüre katkısını göstermektedir.

Özkul ve arkadaşları (53) 2002 yılında tekrarlayan uyarılarla yaptıkları değişen patternli VEP çalışmalarında tedavi öncesinde bazal P100 amplitüd ortalamalarının migren hastalarında sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırdığında daha küçük olduğunu, P100 latanslarının ise istatistiksel olarak anlamlı olmasa da migren hastalarında daha uzun olduğunu göstermişlerdir. 50'şer uyarılı blok halinde verdikleri tekrarlayan uyarılar sonrasında ise 1.blok ile 5.blok sonrası yanıtları karşılaştırdıklarında migren hastalarında sağlıklı grubun tersine tekrarlayan uyarılar karşısında amplitüdüdeki büyümeyi (habitüasyon kaybını) göstermişlerdir. Hastaların VEP yanıtlarını 1 aylık fluoksetin tedavisi sonrasında tekrarladıklarında

ise tekrarlayan uyarılar karşısında P100 amplitüdlerinin küçüldüğünü, habitüasyon yeteneğinin yeniden kazanıldığını göstermişlerdir.

Bizim çalışmamızda daha yoğun ve daha fazla tekrarlayan uyarı ile yapılmış olup, daha farklı koruyucu ilaç tedavilerinin etkinliği incelenmiş ve sonuçta benzer bulgular elde edilmiştir. Yaptığımız çalışmanın literatüre en büyük katkısı ise üç ilacın elektrofizyolojik etkinliklerinin karşılaştırılarak oldukça önemli sonuçlar alınmış olmasıdır.

Farklı ilaçlarla tedavi verilmesine rağmen tedavi öncesinde saptanan elektrofizyolojik değişikliklerin, tedavi sonrasında klinik iyileşmenin yanı sıra düzelmesi, migren patogeneziye yönelik olarak yapılmakta olan tüm bu elektrofizyolojik çalışmalarının doğru bir yönlenim içinde olduğunu ve bizim yapmış olduğumuz çalışmanın da literatüre katkısını göstermektedir.

Spreafico ve arkadaşları (60) ise 2004 yılında toplam 53 migren hastasında yaptıkları çalışmada, tedavi almayan 32 migren hastası ile migren profilaksisi almakta olan (ilaç belirtilmemiş) 21 migren hastasının ve 20 migreni olmayan sağlıklıların P100 dalga latansını karşılaştırdıklarında, tedavi almayan grupta P100 latansını daha kısa bulmuşlardır. Spreafico ve arkadaşlarının elde ettiği bu veriler gerek bizim verilerimiz gerek literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu değildir (57). Spreafico ve arkadaşlarının yaptığı aynı çalışmada migren profilaksisi alan grubun P100 latanslarının ise sağlıklı grubun latansları ile benzer bulmuşlardır. P100 latansı düşük hasta grubunda ise tedavi sonrası P100 latansını, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulamamışlardır.

Coppola ve arkadaşları (52) ise 2011 yılında yayınlanan çalışmalarında farklı olarak ışık deprivasyonunun (yoksunluğunun) VEP üzerine etkilerini incelemişlerdir. Migren ve sağlıklı kontrol grubunun VEP kayıtlarını karanlık öncesi ve sonrası iki kez uygulamışlar ve her ikisinde de 100'er uyarılı blok halinde toplam 6 blok sonrası yanıtları değerlendirmişler. Her iki grubun karanlık öncesi değerlendirmelerinde 1. blok sonrasında P100 amplitüdlerinin migren hastalarında daha küçük olduğunu ancak tekrarlayan uyarılar sonrasında, sağlıklı grupta gözlenen habitüasyon yanıtının migren grubunda kaybolduğunu göstermişlerdir. Ayrıca 1 saatlik ışık mahrumiyeti sonrasında ise VEP kayıtlarını aynı şekilde tekrarladıklarında migren hastalarındaki bozulmuş habitüasyonun etkilenmediğini

ancak, sağlıklı grupta ışık mahrumiyeti sonrasında habitüasyon yeteneğinin bozulduğunu göstermişlerdir. Bu alışma da migren hastalarındaki VEP değişikliklerine farklı bir bakış açısı kazandırmakla beraber bazal VEP kayıtlarında başka birkaç çalışmada da olduğu gibi 1. blok P100 amplitüd ortalamalarının, bizim çalışmamız ve çoğu çalışmanın tersine migren hastalarında daha küçük bulunmuş olması, bu durumun habitüasyon yeteneği kadar netleşmemiş olduğunu ve bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

Migren hastalarında duyuşal uyarıların işlenmesinde bir dismodülasyon olduğunu, vasküler veya nörojenik mekanizmalar ile kortikal bir hipereksitabilitenin var olduğunu bunun sonucunda bu hastalarda tekrarlayan uyarılara karşı sağlıklı insanlarda görülen desensitizasyonun (habitüasyon) görülmediğini, bu hastaların sürekli sensitize olarak kaldıklarını literatür destekli çalışmamızda görmüş bulunuyoruz. Bu konuda geniş ve çok merkezli çalışmaların bulunmaması nedeni ile bizim çalışmamız gibi sınırlı hasta sayısı ile de olsa yapılacak olan çalışmalar migrenin elektrofizyolojik patogenezinin aydınlatılabilmesi için değerlendirilen popülasyonun genişletilmesini sağlamak ve bulguların kesinleştirilebilmesi için anlamlı ve gerekli gözükmektedir.

Bunların yanında biliyoruz ki migren hastalarında sıklıkla eşlik eden psikojenik ve bilişsel bozukluklar (depresyon, anksiyete bozukluğu, dikkat eksikliği vs...) da bulunmaktadır. Buradan yola çıkarak biz çalışmamızda elektrofizyolojik değerlendirmeye ek olarak migren hastalarında görsel uyarıların ve auraların belirgin olması nedeni ile hastalarımıza yaptığımız işaretleme testi ile migren hastalarının görsel dikkatlerini tedavi öncesi ve sonrasında değerlendirdik. Bu konuyla ilişkili literatürde yapılmış az sayıda çalışma olduğu dikkatimizi çekti.

Annoyazzi ve arkadaşları (61) yaptıkları çalışmada migren hastalarında Stroop Testi ile tepki sürelerinde bir yavaşlama olduğunu göstermişlerdir. Bu sonuç bizim İşaretleme Testi ile elde ettiğimiz sonuçlarımız ile uyumlu gözükmektedir. Ancak literatürde migren profilaktik ilaç tedavisi sonrası bilişsel fonksiyonların İşaretleme Testi ya da Stroop Testi ile değerlendiriliği bir çalışmaya rastlamadık.Yaptığımız çalışmada etkin tedavi ile hastaların görsel dikkatlerindeki (dikkati toplama, devam ettirme ve tepki sürelerindeki) bozulmanın düzeldiğini görmüş olmamız, bu düzelmenin hastalara yalnızca migren koruyucu tedavi

(psikiyatrik tedavi ile değil) verilmesi ile gözlenmesi, dikkatteki bu bozulmanın aslında öncelikle migrenöz bozukluğa bağlı olarak ortaya çıktığını desteklemektedir.

Çalışmamızın en dikkat çekici noktalarından biri ise migren hastalarına verdiğimiz üç profilaksi ilacının da yan etki olarak bilişsel bozulmaya neden olabildiklerinin bilinmesine rağmen bu ilaçlarla migren tedavisi sonrasında hastaların bilişsel fonksiyonlarında iyileşme olmasıdır. Bu durum migrenin bilişsel fonksiyonlar üzerinde ne denli önemli bir baskılayıcı olduğunu göstermektedir.

Nöropsikolojik testlerle oluşturulacak değişik örüntülerden Alzheimer Hastalığı ve Şizofreni'de olduğu gibi pek çok nörolojik ve psikiyatrik hastalıkların değerlendirilmesinde kullanılabilir bataryalar elde edilmesi mümkündür (57). Her ne kadar literatürde yapılmış çalışma sayısı az olsa da bizim yaptığımız çalışmanın sonuçları da göz önüne alındığında migren hastalığının değerlendirilmesi için de bir nöropsikolojik test bataryası geliştirilmesi ve bu bataryada işaretleme testinin de güvenilir şekilde yer alması ileride söz konusu olabilecektir. Böyle bir durum söz konusu olduğunda çalışmamızın yol gösterici niteliği olacaktır.

6. SONUÇ

Yaptığımız bu çalışmada literatürde daha önceden yapılmış olan diğer çalışmaları destekler nitelikte; migren hastalarındaki desensitizasyonun göstergesi olarak sağlıklı grupta gözlenen tekrarlanan patern reversal uyarılar karşısında P100 dalgası amplitüd ve latanslarındaki düşmenin migren hastalarında gözlenmediğini göstermiş bulunuyoruz. Bu sonuç, migren hastalarındaki desensitizasyona sekonder olarak VEP yanıtlarındaki habituasyonun kaybolduğuna işaret etmektedir. Ayrıca tedavi sonrası kontrol VEP kayıtları alınabilen tüm migren hastaları toplu olarak değerlendirildiğinde tekrarlayan uyarılar karşısında P100 amplitüd ve latanslarında tedavi öncesi değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptanmıştır. Bu da migren hastalarında kaybolduğu görülen habituasyonun tedavi ile yeniden kazanılabildiğini göstermektedir. Tedavi sonrası kontrol VEP kayıtları alınabilen migren hastalarını verilen tedavilere göre gruplayarak yaptığımız değerlendirmeler sonucunda ise en belirgin olarak propranololün, daha sonra flunarizinin, en az ise topiramatin habituasyon yeteneğinin yeniden kazanılmasını sağlayıcı etkisi olduğunu göstermiş bulunmaktayız. Sonuç olarak ileride daha fazla hasta ile yapılacak çalışmaların daha güvenilir ve yol gösterici sonuçlar verebileceği aşikardır.

Ayrıca İT ile yaptığımız değerlendirme ile migren hastalarında görsel dikkatin belirgin olarak bozulduğunu, etkin koruyucu migren tedavisi ile klinik ve elektrofizyolojik iyileşmenin yanı sıra görsel dikkatin de sağlıklı insanlarla eşit düzeye ulaşacak şekilde düzeldiğini göstermiş bulunuyoruz.

7. ÖZET

Migren toplumda sık karşılaşılan ve büyük ölçüde ailesel bir hastalıktır. Paroksizmal, sıklıkla tek taraflı, zonklayıcı vasıfta, bulantı ve kusma ile ışık ve ses hassasiyetinin eşlik edebildiği, çeşitli nörolojik, otonomik ve gastrointestinal değişiklikler ile beraberlik gösterebilen baş ağrısı ile karakterize primer baş ağrısı sendromudur.

Migren, nörojenik, vasküler, gastrointestinal, otonom ve psikolojenik bozuklukların iç içe girmiş olduğu, kompleks bir hastalık durumudur. Patogenezi hala net olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte hem nörojenik, hem vasküler, hem gastrointestinal, hem otonomik ve hem de psikolojenik bozuklukların birbirleri ile etkileştiği, birbirlerini tetiklediği ve migren durumunun oluşumundan farklı oranlarda sorumlu olduğu gösterilmiştir. Migren patogenezinde nörojenik ve vasküler hipotezlere göre kortikal bir hipereksitabilitenin varlığı bilinmekte ve bu nedenle pek çok elektrofizyolojik çalışma gündeme gelmektedir. Migrende özellikle görsel bulguların ve auraların ön planda olması nedeni ile elektrofizyolojik çalışmalar VEP çalışmalarına yönelmektedir. Bunun yanı sıra migrenin hayatı kısıtlayan, yaşam kalitesini önemli ölçüde düşüren ciddi bir işgörmezliğe neden olması beraberinde psikojen bozuklukları da getirebilmektedir.

Biz bu çalışmada migren hastalarını ve sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubunu VEP ve İşaretleme Testi ile elektrofizyolojik ve nöropsikolojik olarak değerlendirmeyi, migren hastalarının koruyucu tedavi verilerek tedavi öncesi ve sonrası değerleri ile verdiğimiz farklı tedavileri kendi aralarında karşılaştırabilmeyi amaçladık.

Çalışmada 52 migren hastası ile 35 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubunun tedavi öncesi VEP tetkiklerinde P100 amplitüd ve latans değerlerini birbirleri ile, tedavi sonrasında migren hastalarının değerlerini tedavi öncesi değerleri ile ve tedavi gruplarını kendi aralarında değerlendirdik. Ayrıca hem migren hastalarının tedavi öncesi ve sonrası hem de migren hastaları ile kontrol grubunu kendi aralarında tekrarlayan patern reversal uyaranlara verdikleri habituasyon yanıtlarına göre değerlendirdik. Yine bu çalışma içinde İşaretleme Testi ile migren

hastalarını kontrol grubu ile ve migren hastalarını tedavi öncesi ve sonrası sonuçları ile değerlendirdik.

Çalışmamız sonunda migren hastalarında yapılan VEP tetkikinde P100 amplitüd ve latansları ile yapılan değerlendirmelerde sağlıklı grupta gözlenen habitüasyon yeteneğinin kaybolduğu, ancak tedavi sonrasında bu habitüasyon yeteneğinin yeniden sağlandığı görülmüştür. Üç koruyucu migren tedavi ilacının, 3 aylık tedavi sonrasında elektrofizyolojik etkinlikleri karşılaştırıldığında ise propranololün en yüksek, flunarizin orta düzeyde, topiramatin ise en az etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir. Yine migren hastalarında sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında İşaretleme Testi sonuçlarına göre görsel dikkat parametrelerinin bozulmuş olduğu, ancak tedavi sonrasında görülen belirgin düzelme ile sağlıklı grup değerlerine ulaşıldığı görülmüştür. Migren profilaksisinde verdiğimiz ilaçların bilişsel fonksiyonları geriletici yan etkileri olmasına rağmen migren tedavisinde kullanımlarının bilişsel fonksiyonları iyileştirici yönde etkilemeleri çalışmamızda elde ettiğimiz önemli bir bulgudur.

Çalışma sonucunda elde ettiğimiz tüm bulgular, çalışmanın başlangıcında kurduğumuz hipotezlerimizi doğrulamış ve bu konuda literatürde yapılmış olan pek çok çalışma ile karşılaştırıldığında destekleyici nitelikte bulunmuştur. Literatürde şimdiye kadar tüm bu özellikleri araştıran bir çalışmaya rastlamadık. Ayrıca verdiğimiz ilaç tedavileri arasında yaptığımız değerlendirme sonucunda elde ettiğimiz elektrofizyolojik etkinlik karşılaştırmaları yanında, migrene bağlı bozulmuş bilişsel fonksiyonların da migren profilaktik ilaçlarıyla düzeltilebileceği konusunda değerli sonuçlar elde edilmiştir. Özetle bu çalışmamızın migren hastalığının fizyopatogenezini aydınlatmada önemli bilgiler vermesi yanında, koruyucu tedavi ile hastalığın gidişatını da değiştirebileceğimizi (hastalık modifiye edeci özellikler) göstermesi açısından literatüre değerli katkılarda bulunacağı düşüncesindeyiz.

8. ABSTRACT

Migraine is a common and, most of the time, familial disease. It can be defined as a primary headache syndrome characterized with paroxysmal, unilateral and throbbing headache which may be accompanied by nausea, vomiting and light and sound sensitivity, which can also be concomitant with various neurological, autonomic and gastrointestinal changes.

Migraine is a complex disease involving neurogenic, vascular, gastrointestinal, autonomous and psychogenic disorders. Although its pathogenesis has not clearly been defined yet, it is proven that neurogenic, vascular, gastrointestinal, autonomic and psychogenic disorders are in interaction with and triggering each other and responsible for the development of migraine with different proportions. According to the neurogenic and vascular hypotheses, cortical hyperexcitability is reported in the pathogenesis of migraine and because of this, there are so many electrophysiological studies on the agenda. Since visual findings and auras, in particular, are at the forefront in migraine, electrophysiological studies focus on VEP tests. In addition, as migraine causes a serious inability limiting daily activities and decreasing the quality of life to a great extent, psychogenic disorders may also occur.

In this study we aimed at assessing the migraine patients and the control group composed of healthy volunteers in electrophysiological and neuropsychological aspects by means of VEP and Cancellation Tests, providing preventive treatment and comparing the pre- and post-treatment results of migraine patients and comparing the different treatments provided.

In this study we compared the P100 amplitude and latency values of the VEP tests carried out before the treatment between 52 migraine patients and the control group composed of 35 healthy volunteers, between the pre- and post-treatment results of migraine patients and the treatment groups among themselves. In addition, we made comparisons both between the pre- and post-treatment results in migraine patients, and migraine patients and the control group among themselves in terms of their habituation response to repetitive pattern reversal stimuli. Similarly, in this

study we compared migraine patients with the control group by means of a Cancellation Test and we evaluated migraine patients in terms of their pre- and post-treatment results.

At the end of our study, according to the analysis done with VEP test, amplitude and latency values of the P100, it was reported that the habituation ability observed in the healthy group, was disappeared on migraine patients, however the habituation ability was reinstated after the treatment. According to the comparison of three preventive migraine medications in terms of their electrophysiological efficiency at the end of the 3-month treatment, propranolol was proven to have the highest, flunarizin moderate and topiramate the lowest efficiency levels. In addition, it was observed that visual attention parameters were distorted in migraine patients when compared to the healthy control group according to the Cancellation Test results, however together with the clear improvement observed after the treatment, migraine patients caught up with the results of the healthy group. The fact that the medications used in the prophylaxis of migraine had an improving effect on cognitive functions despite their side effects causing regression in cognitive functions when used in the treatment of migraine is an important finding of our study.

All the findings of this study proved our hypotheses set forth at the beginning of our study right and, when compared with many studies carried out in this field in the literature, our results are found to be supportive. So far, we could not find any other study investigating all the abovementioned features. Furthermore, in addition to the electrophysiological efficiency comparisons made according to the evaluations performed among the medical treatments administered, some valuable conclusions are drawn regarding the fact that distorted cognitive functions due to migraine can be reinstated by means of migraine prophylactic medicines. In summary, this study not only provides important information in the definition of physiopathogenesis of migraine, but also we believe that it will be a valuable contribution to the literature in terms of the possibility to change the course of the disease by means of preventive treatment (disease-modifying features).

9. REFERANSLAR

- 1- Ropper AH, Samuels MA. Adams and Victor's Principles of Neurology. Çev.ed:Murat Emre, 9.Baskı, s:166
- 2- Current Diagnosis and Treatment. Neurology. Lange Medical Books. 2007: 64-69 Edited by John C. M. Brust
- 3- İdrisoğlu HA. Baş ağrısı, İ.Ü. İstanbul Tıp Fakóltesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları, Nöroloji, Nobel Tıp Kitabevleri, s:313, 2004
- 4- Bekar D, Keçeci H, Akyüz A. Migrende Elektrofizyoloji ve Nörotransmitterler C. Ü. Tıp Fakóltesi Dergisi 23 (4): 209 -213, 2001
- 5- Schoenen J. Cortical electrophysiology in migraine and possible pathogenetic implications. Clinical Neuroscience 5: 10-17,1998.
- 6- Schoenen J. Clinical neurophysiology of headache. Neurologic Clinics 15 (1): 87-93, 1997.
- 7- Schoenen J, Wang W, Albert A, Delvaide PJ. Potentiation instead of habituation characterizes visual evoked potentials in migraine patients between attacks. European Journal of Neurology 2: 115-122, 1995.
- 8- Yılmaz M, Bayazit YA, Erbagci I, Pençe S. Visual evoked potential changes in migraine. Influence of migraine attack and aura. J Neurol Sci 184(2): 139-41, 2001.
- 9- Silberstein SD. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2000;55:754-62.

- 10- Yücel Y. Migren Bas Ağrısında Tanı ve Tedavi Yaklaşımları .Dicle Tıp Dergisi, Cilt: 35, Sayı: 4 , (281-286), 2008
- 11- Açıık L. Migrenli Hastalarda EEG'de Fotik Sürüklenme Yanıtları. Uzmanlık Tezi, Selçuk Üniv. Meram Tıp Fak. Nöroloji A.B.D. 2006.
- 12- Critchley M. Migraine: from Cappadocia to Queen Square. In: Smith R, ed. Background to migraine. London: Heineman, 1967.
- 13- Silberstein SD. Migraine. Lancet 2004 Jan 31; 363 (9406): 381-391.
- 14- Silberstein SD, Lipton RB , Goadsby PJ. Headache in clinical Practice. USA. Oxford.1998;1-90.
- 15- Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD. Neurology in Clinical Practice Principles of Diagnosis and Management. Third Edition. 2000;1845-186.
- 16- Vural O. Baş Ağrıları özel sayısı . Türkiye Klinikleri Nöroloji 2003; 85-126.
- 17- Oğuzhanoğlu A . Baş ağrısı Bozukluklarının Uluslararası Sınıflaması. Denizli. Türk Nöroloji Derneği Yayınları, 2. Basım.2005;2:26-38.
- 18- Dowson AJ . Sorularınıza Yanıtlar Migren ve Diğer Baş Ağrıları. 1. Baskı.2003;3-204.
- 19- Lipton RB, Stewart WF, Diamond S et al. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. Headache 2001; 41: 646-57.

- 20- Silberstein SD, Merriam GR. Sex hormones and headache. in Goadsby PJ, Silberstein SD. Blue Books of practical Neurology: Headache. 7th Boston. Butterworth Heinemann, 1997, pp 143-76.
- 21- Stewart WF, Simon D, Schechter A, Lipton RB. Population variation in migraine prevalence: a meta-analysis. J Clin Epidemiol 1995; 48: 269-80.
- 22- Bıçakcı Ş.:Baş ağrılarında yeni sınıflama.Türkiye Klinikleri Nöroloji,2(3):85-93:2003
- 23- Headache classification Subcommittee of International Headache Society. The Int. Classification Of Headache Disorders, second edition. Cephalalgia. 24 (S1), 2004
- 24- Silberstein SD, Young SD, Young WB, Migraine aura and prodrome. Sem Neurol 1995; 45: 175-82.
- 25- Jensen K, Tfelt-Hansen P, Lauritzen M, Olesen J. Classic migraine, a prospective recording of symptoms. Acta Neurol Scand 1986; 73:359-62.
- 26- Blau JN. Classical migraine: symptoms between visual aura and headache onset. Lancet 1992; 340: 355-6.
- 27- Olesen J. Some Clinical features of the acute migraine attack. An analysis of 750 patients. Headache 1978; 18:268-71.
- 28- Sacks O. Migraine: understanding a common disorder. Berkeley: University of California Press, 1985.
- 29- Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD. Neurology in clinical practice. In Swanson JW, Dodick DW, Caplanco DJ. Headache and other craniofacial pain 3th edition. Butterworth-Hieneman, 2000, pp 1829-78.

- 30- Silberstein SD. Migraine symptoms: result of a survey of self-reported migraineurs. *Headache* 1995; 35: 387-96.
- 31- Russel MB, Olesen JA. A nosographic analysis of the migraine aura in a general population. *Brain* 1996; 119: 355-61.
- 32- Rasmussen BK, Olesen J. Migraine with aura and migraine without aura: a epidemiological study. *Cephalalgia* 1992; 12: 221-8.
- 33- Alonso I, Barros J, Tuna A, Coelho J, Sequeiros J, Silveira I. Phenotypes of spinocerebellar ataxia type 6 and familial hemiplegic migraine caused by a unique CACNA 1A missense mutation in patients from a large family. *Arc Neurol* 2003; 60: 610-4.
- 34- Kozubski W. Basilar-type migraine: Pathophysiology, Symptoms and signs, and treatment. *Neurol Neurosurg Pol* 2005; 34: 65-7.
- 35- Merritt's Neurology. 11th edition. Ed: Lewis P. Rowland. Lippincott Williams and Wilkins. 2005. p:981-990.
- 36- Zarifoğlu M., Siva A., Öztürk V., Baykan B., Karlı N., Özge A., Gökçay F., Selekler M., Bıçakçı Ş., Özrürk B., Taşdemir N. Türk Nöroloji Derneği Baş ağrısı Tedavi Rehberi.
- 37- Jorg J. und Hielscher H. Evozierte potentiale (VEP, SEP, AEP) in klinik und praxis. Springer-Verlag, Berlin, Heilderberg, 1984, 1-69
- 38- Gücükoğlu A. Retrobulber nevrinin VER ile tanısı ve klinik değeri. *Turk Oftalmoloji Gazetesi*, 1988, 16: 424-435.

- 39- Boylu EC. Migren Hastalığı Tanısında Görsel Uyandırılmış Potansiyeller. Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Nöroloji A.B.D. 2006
- 40- Akyüz G.,Aras N.:Elektrodiagnoz.s.351-379
- 41- Aminoff MJ. Electrodiagnosis in Clinical Neurology. 5th edition. p.453-467
- 42- Chiappa KH.:Evoked Potentials in Clinical Medicine 3rd.Edition.1997. p.31-93
- 43- Delisa Joel R.,Hag J.Lee.Manual of nevre Conduction Velocity and Clinical Neurophysiology.s.300-304
- 44- Adams R.,Victor B.:Principles of Neurology. 6th Edition. p.30-31,144-160
- 45- Lezak M.D. Neuropsychological assessment (3rd ed.). Oxford univ. Pr. New York: 1995.
- 46- Karakaş S. Bilnot Bataryası El Kitabı: Nöropsikolojik Testler İçin Araştırma ve Geliştirme Çalışmaları. Gözden Geçirilmiş 2.Baskı. 2006. Sayfa: 137-140
- 47- Karakaş S.,Başar E., Nöropsikolojik Testlerin Türk Örneklemini Üzerinde Değişik Yaş ve Eğitim Düzeylerine Göre Standardizasyonu. Kriz Dergisi (Özel Sayı: İkinci Sosyal Psikiyatri Sempozyumu, 1993, 3 (1-2), 177-184.
- 48- Karakaş S., Eski R., Başar E., Türk Toplumunu İçin Standardizasyonu Yapılmış Nöropsikolojik Testler Topluluğu: BİLNOT Bataryası. 32. Ulusal Nöroloji Kongresi El Kitabı. İstanbul. Ufuk Mat. 1996.
- 49- Kurt M., Karakaş S., Sağ serebral Hemisferin Bilişsel İşlevlerine Duyarlı Üç Nöropsikolojik Testin Özellikleri ve Aralarındaki İlişkiler. Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi, 2000: 8 (4), 251-265.

- 50- Cantez E., Akça Ş., Akkapulu F., Bekçi B., Canlı P., Çakar A., Yıldırım S., BİLNOT Bataryası Testlerinden İşaretleme Testi ve Sayı Dizisi Öğrenme Testinin Test – Tekrar Test Güvenirliği. 9. Ulusal Psikoloji Kongresi, İstanbul. 1996.
- 51- Kılıç BG., Irak M, Koçkar Aİ., Şener Ş., Karakaş S., İşaretleme Testi Türk Formunun 6-11 Yaş Grubu Çocuklarda Standardizasyon Çalışması. Klinik Psikiyatri. 2002b; 5 (4): 213-228.
- 52- Coppola G., Cremers J., Gerard P., Pierelli F., Schoenen J. Effects of light deprivation on visual evoked potentials in migraine without aura. BMC Neurology 2011, 11:91
- 53- Özkul Y, Bozlar Ş. Effects of Fluoxetine on Habituation of Pattern Reversal Visually Evoked Potentials in Migraine Prophylaxis. Headache. 2002;42:582-587
- 54- Afra J, Cecchini AP, De Pasqua V, Albert A, Schoenen J. Visual evoked potentials during long periods of pattern-reversal stimulation in migraine. Brain 1996; 121: 233-41.
- 55- Kennard C., Gawel M., Rudolph N de M., Rose FC. Visual evoked potentials in migraine subjects. In: Friedman AP., Granger M., Crichley M., eds. Research and Clinical Studies in Headache 6:72-80. Basel: Kager, 1978.
- 56- Connolly J.F., Gawel M., Clifford Rose F. Migraine patients exhibit abnormalities in the visual evoked potentials. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1982; 45: 464-467.
- 57- Diener HC, Scholz E, Dichgans J, et al. Central effects of drugs used in migraine prophylaxis evaluated by visual evoked potentials. Ann Neurol 1989; 25: 125-30.

- 58- Olekers R, Grosser K, Long E, Kobal G, Brune K, Lotsch J. Visual evoked potentials in migraine patients alterations depend on pattern spatial frequency. *Brain* 1999; 122: 1147-55.
- 59- Khalil NM, Legg NJ, Anderson DJ. Long term decline of P100 amplitude in migraine with aura. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 507-11.
- 60- Spreafico C, Figerio R, Santoro P, Ferrarese C, Agostoni E. Visual evoked potentials in migraine. *Neurol Sci* 2004; 25: 88-90.
- 61- Annovazzi P, Colombo B, Bernasconi L, Schiatti E, Comi G, Leocani L. Cortical function abnormalities in migraine: neurophysiological and neuropsychological evidence from reaction times and event-related potentials to the Stroop test. *Neurol Sci.* 2004 Oct;25 Suppl 3:S285-7.