

T.C.
İnönü Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

MİGREN BAŞAĞRILARINDA SEMPATİK DERİ YANITI

941647

UZMANLIK TEZİ
Dr. Hikmet YILMAZ

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. A. Münife MÜFTÜOĞLU

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANİZASYON BİRİMİ

Malatya - 1996

İÇİNDEKİLER

Tablo ve şekil listesi.....	ii
Teşekkür.....	iii
Giriş ve Amaç.....	1
Genel Bilgiler.....	3
Sempatik Sinir Sistemi.....	3
Migren Baş ağrısı.....	13
Gereç ve Yöntem.....	19
Bulgular.....	22
Tartışma.....	26
Özet.....	29
Kaynaklar.....	30

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

- Tablo 1: Sempatik sinir sistemini değerlendirmede kullanılan testler.....8
- Tablo 2: “Uluslararası Baş ağrısı Derneği”nin düzenlediği migren kriterleri..15
- Tablo 3: Normal olgular (kontrol grubu) ve migren hastalarında sempatik deri yanıtları (SDY) değerleri.....25
- Şekil 1: Sempatik sinir sistemi. Kesik çizgiler; ramus communicans griseus'taki post-ganglionik telleri göstermektedir. Bunlar spinal sinirlerin içine girip kan damarlarına, ter bezlerine ve pilo-erektor kaslara dağılmaktadır.....4
- Şekil 2: Medulla spinalis, sempatik zincir, spinal sinirler ve periferik sempatik sinirler arasındaki bağlantılar.....5
- Şekil 3: SDY kayıtlanması. Uyarı yeri, elektrotların yerleştirilmesi ve normal yanıtta bir örnek.....21
- Şekil 4: A'da kontrol grubumuza, B'de migren grubumuza ait SDY örnekleri görülmektedir.....23

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın düzenlenmesinde ve yazılmasındaki katkılarından dolayı İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Doç. Dr. A. Münife Müftüoğlu'na, test için uygun tekniğin seçilmesinde ve uygulanmasındaki katkılarından dolayı Nöroloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Yrd. Doç. Dr. A. Cemal Özcan'a, istatistiksel analizlerdeki değerli katkılarından dolayı İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyelerinden Yrd. Doç. Dr. Saim Yoloğlu'na, yazım anındaki katkılarından dolayı Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Öğrt. Görv. Dr. Yüksel Ersoy'a, Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalından Arşt. Görv. Dr. Öner Gülcan'a, Üroloji Anabilim dalından Arşt. Görv. Dr. Özcan Özsan'a ve Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalından Dr. Hikmet Tilgen'e, her aşamadaki katkı ve sabırlarından dolayı da eşime en içten teşekkürlerimi sunarım.

GİRİŞ VE AMAÇ

İstemli motor aktivite dışındaki vücut işlevleri otonom sinir sistemini oluşturan afferent ve efferent periferik bölümlerle birlikte santral entegrasyon yapıları tarafından düzenlenir¹⁻⁵. İlk kez 1528'de Galen tarafından tanımlanan otonom sinir sisteminin(OSS) efferent bölümü sempatik ve parasempatik olmak üzere iki kısma ayrılır. Tüm vücut sistemleri ile yakın ilişki içerisinde olduğu için bir çok hastalıkta otonom disfonksiyon belirtileri ortaya çıkabilir¹⁻⁵. Ancak, nöroloji pratiğinde otonom sinir sistemi disfonksiyonuna ait belirti ve bulgular, özellikle aranmıyorsa, sıklıkla gözden kaçabilir. Bu sistemin klinik muayene ile incelenmesi de genellikle yeterli sonuç vermemekte ve klinik bulguların laboratuvar incelemelerle de desteklenmesi gerekmektedir.

Otonom sinir sistemini test etmede kullanılan bir çok yöntem vardır. Ayağa kalkmaya kan basıncı yanıtı, izometrik egzersize kan basıncı yanıtı, terleme testleri, sempatik deri yanıtı, plazma noradrenalin düzeyi, periferik vazomotor innervasyon testleri ve pupil testleri ile sempatik sinir sistemi; ayağa kalkmaya kalp hızı yanıtı, solunumla kalp hızı değişimi, Valsalva oranı (RR interval değişkinliği), barorefleks duyarlılığının ölçülmesi ve pupil testleri ile de parasempatik sinir sistem değerlendirilebilir^{1,3-7}. Ayrıca gastrointestinal sistemin baryumlu tetkikleri, endoskopi, radyoizotop yöntemlerle gastrik motilitenin değerlendirilmesi, ürodinami, üriner sfinkter elektromiyografisi ve mikronörografi teknikleri de uygulanan yöntemlerdir^{5,8,9}. Ancak bu testlerin bir çoğu invazif, özel beceri, uzmanlık ve zaman gerektiren işlemler olduğundan; ancak özel merkezlerde ve sıklıkla araştırma amacıyla kullanılmaktadır. Son on yıl içerisinde, otonomik bozuklukların kolay, noninvazif ve hızlı bir şekilde değerlendirilmesini sağlayacak, geçerli testler geliştirilmiş ve yapılan çalışmalarla söz konusu testlerin güvenilirlikleri artırılmıştır³.

İlk defa 1984 yılında Shahani ve arkadaşları elektronöromyografi (ENMG)

aleti kullanarak; sempatik deri yanıtlarının (SDY) kaydedilmesi ve değerlendirilmesi ile sempatik sinir sistemi işlevlerinin kolay ve güvenilir bir şekilde değerlendirilebileceğini bildirmişlerdir¹⁰. Son yıllarda otonomik bozuklukların tanımlandığı bir çok hastalıkta sempatik sinir sistemi aktivitesinin araştırılması amacıyla sempatik deri cevapları çalışılmıştır.

Sempatik deri yanıtlarının afferent ve efferent periferik yolları iyi bilinmesine karşın, medulla spinaliste inen ve çıkan liflerin lokalizasyonu ve refleks cevabı etkileyen merkez sinir sistemi yapıları hakkında bilinenler yeterli değildir. Refleks arkında afferent ve efferent yollarının iyi bilinmesi bu testin sadece periferik sempatik disfonksiyonların tanımlandığı olgularda çalışılmasına neden olmuştur. Ancak sempatik deri yanıtlarının emosyonel faktörler ve bilinç durumuyla olan belirgin ilişkisi, santral yapıların refleks yol içinde yer aldığını düşündürmektedir. Refleksin oluşmasında, hipotalamusun posterior kısmı ve beyinsapı ventrolateral retiküler formasyonunun da önemli rol oynadığı düşünülmektedir.

Migren periyodik olarak gelen, sıklıkla tek taraflı, bazen nörojenik ve otonomik bozuklukların eşlik ettiği şiddetli bir baş ağrısıdır. Patogenezi ile ilgili 200 yıldan uzun süredir çeşitli teoriler öne sürülmüş olan bu hastalığın aurasında ve ağrı döneminde gözlenen vasküler değişikliklerin otonomik düzenlemedeki dengesizlikten kaynaklandığını savunan yazarlar vardır^{2,11,12}. Otonomik disfonksiyonun migren fizyopatolojisindeki rolü çeşitli araştırmalara konu olmuştur, ancak bu hasta grubunda sempatik deri yanıtı konusunda yeterli bilgimiz yoktur.

Bu çalışmada; kolay uygulanabilir bir test olan sempatik deri yanıtlarının, migren hastalarında otonomik disfonksiyonu değerlendirmede güvenilir ve anlamlı bir parametre olup olmadığının, kontrol grubu değerleri ile karşılaştırılarak saptanması amaçlanmıştır.

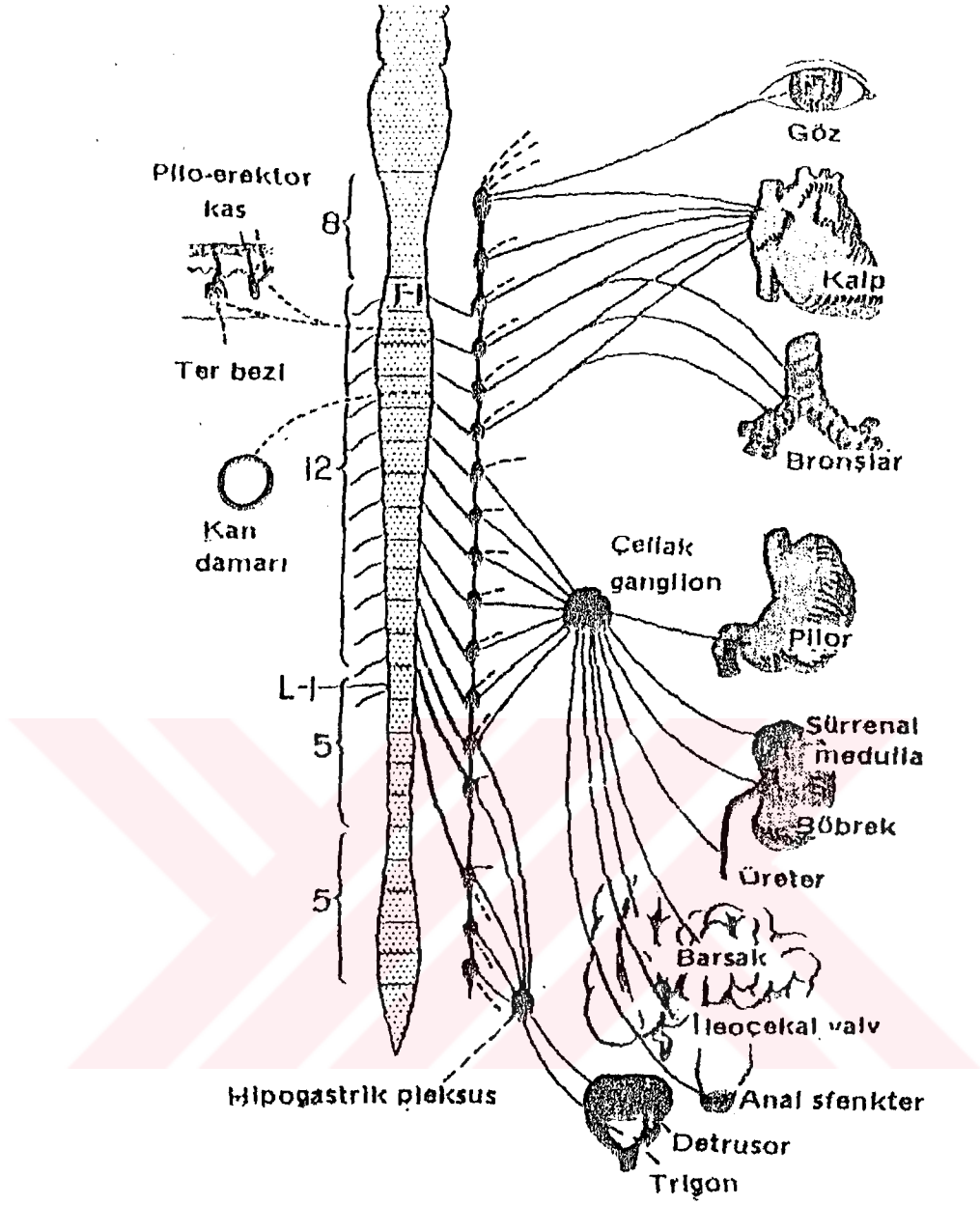
GENEL BİLGİLER

Sempatik sinir sistemi

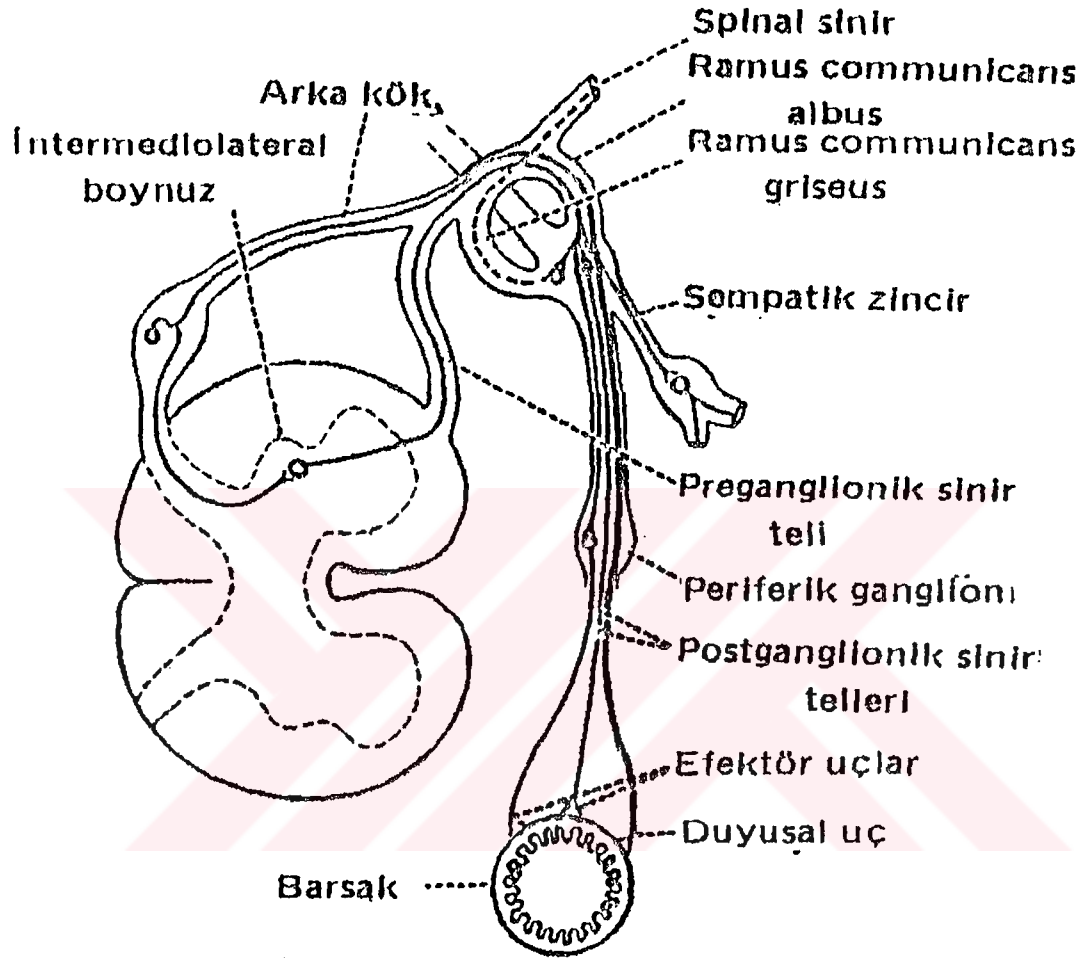
Sempatik sinir sistemi; ortosempatik sinir sistemi, adrenerjik sinir sistemi veya torako-lomber sinir sistemi olarak da isimlendirilir¹⁻⁵. Sempatik sinirler omurilikten T₁-L₂ segmentleri arasında çıkarlar. Bunlar, omurilik gri maddesinin intermediolateral boynuzlarındaki sempatik motor nöronlardan kaynak alırlar (Şekil 1). Sempatik sinir sisteminin merkezi posterior hipotalamusta olup; bu merkezin bulber retiküler formasyon, orbitofrontal korteks, serebral korteks ve limbik sistem ile bağlantıları vardır^{1-7,13-18}.

Hipotalamus, ventrolateral medüller retiküler formasyon, nükleus traktus solitari ve rafe nükleusundan inen yollar C₈-L₂ segmentleri arasında uzanan intermediolateral kolonda yer alan nöronlarla sinaps yaparlar^{2-5,13-18}. Dolayısı ile bu sistemin aktivitesi vücudun farklı kısımlarından gelen afferent impulslardan, spinal korddaki nöronlardan, hipotalamus ve beyin sapındaki serebral merkezlerden etkilenir^{3-7,13-18}.

İntermediolateral hücre kolonundan çıkan preganglionik lifler ventral ön kökler ve beyaz komünikan ramuslar aracılığıyla sempatik ganglionlara girerler (Şekil 2). Preganglionik nöronun hücre gövdesi omuriliğin intermediolateral boynuzunda bulunmakta ve uzantısı şekil 2'de görüldüğü gibi, bir ön kökten geçip bir spinal sinire girmektedir. Preganglionik lif, spinal siniri hemen terkeder ve gri komünikan ramuslar yoluyla sempatik zincirin bir ganglionuna varır. Burada ya bir postganglionik nöronla hemen sinaps yapar ya da sıklıkla, sempatik zincirden



Şekil 1: Sempatik sinir sistemi. Kesik çizgiler; ramus communicans griseus'taki postganglionik telleri göstermektedir. Bunlar spinal sinirlerin içine girip kan damarlarına, ter bezlerine ve pilo-erektor kaslara dağılmaktadır.



Şekil 2: Medulla spinalis, sempatik zincir, spinal sinirler ve periferik sempatik sinirler arasındaki bağlantılar.

geçip bir kısmı aynı düzeydeki, bir kısmı daha aşağı veya yukarı yerleşimli postganglionik nöronlarla sinaps yaparlar^{5,13,14}. Miyelinsiz olan bu lifler doğrudan viseral yapılara veya periferik sinirlerle, kas ve derideki kan damarlarına ve ter bezlerine giderler (Şekil 2). Ayrıca kalp, böbrek, bronş, barsak, pankreas, mesane ve genital organların innervasyonu ile ilgili pleksusları meydana getirirler^{5,13-18}.

Sempatik sinir sisteminde preganglionik bölgede asetilkolin, postganglionik bölgede ise noradrenalin ile birlikte nöropeptid-Y salgılanmaktadır. Ter bezlerini innerve eden sempatik postganglionik nöronlar ise kolinerjiktir.

Sempatik sinir sistemi organizmayı aktiviteye hazırlar, çevresel koşulların gerektirdiği hızlı uyumu sağlar^{3-5,13,14}. Bu sistemin lezyonlarında; vazodilatasyon, anhidroz, piloereksiyon kaybı, refleks eritem, hipotansiyon, bradikardi, miozis, bronkokonstriksiyon ve ejakulasyon bozukluğu gibi yaygın değişiklikler meydana gelmektedir^{4,5,13,14}.

Sempatik sistemin etkilenmesi primer veya sekonder olabilir. Pür otonomik yetmezlik¹⁹, Shy-Drager sendromu²⁰, multisistem atrofi^{15,17,21,22,23}, akut veya subakut disotonomi primer etkilenmelere örnektir. Sekonder sempatik sistem anormallikleri posterior fossa tümörleri¹⁸, siringobulbi^{3,4,19}, multipl skleroz^{3,15,23-27}, tetanoz^{18,28,29}, bulber poliomyelit⁴, serebrovasküler hastalıklar^{21-23,30}, spinal kord kesisi^{28,29}, transvers miyelit^{7,14,19,24,50}, siringomiyeli^{28,29,31}, Guillain-Barre sendromu³², porfiri⁵, diabetes mellitus^{5,33-40}, amiloidoz^{22,41,42}, herediter sensorimotor nöropati^{7,13}, lepra⁴³, skleroderma⁴⁴, alkolizm⁴⁵, idiyopatik generalize anhidroz²⁰, radikülopatiler⁴⁶ ve karpal tünel sendromu'nda⁴² görülebilir. Ayrıca; Horner sendromu, Chagas hastalığı, Hirschprung hastalığı, refleks sempatik distrofi gibi lokal sempatik sinir sistemi etkilenmeleri de mevcuttur.

Hipofiz, tiroid ve srenal hormonları, efedrin, norepinefrin, isopropilarteronal, aludrin, epinedrin, presedrin, benzedrin, sentetik efedrin, amfetaminler, kafein, kokain, simpatol, tiramin gibi ilaçlar, kalsiyum iyonu ve asit iyonu sempatik sinir sistemini stimüle ederken; ergotoin, ergotamin, histamin, yohimbin, papaverin, dibenzamin, tolazalin, fentolamin hidroklorid, hidrazinoftalazin, potasyum iyonu, alkalin iyonu sempatik sinir sistemini inhibe eder. Sempatik sinir sistemini stimüle eden ilaçlar çizgisiz kas tonusunu artırır, bezlerin salgılarını oaltır ve organizmanın direncini artırır. Deride; solukluk, pilomotor refleks eksitasyonundan dolayı kıllarda dikilme ve dermografizm meydana gelir. Midriazis, ekzoftalmi, salya-gözyaşı sekresyonlarında azalma, taşikardi, kalp debisinde artma, iskelet kaslarında ve akciğerlerde vasküler sirkülasyon artışı meydana gelir. Periferik arterlerde vazokonstrüksiyon olduğu halde beyin, kalp, kas arterlerinde vazodilatasyon, kan basıncında artma, bronşlarda genişleme, peristaltizmde artma, viseral organların sfinkterlerinin kasılmasından dolayı retansiyon, katabolizma arttığı için zayıflama ve glukozüri görülür.

Sempatik sinir sistemini test etmede kullanılan yöntemler çok çeşitlidir (Tablo1). Bunlardan terleme testleri de sempatik fonksiyonun önemli objektif testlerindedir. Sempatik sistemin fonksiyonlarından olan terleme, termoreglasyonda rol oynar ve vücudu ani ısı artışlarından korur. Ter bezleri salgılama özelliklerine göre ekrin ve apokrin bezler olarak iki gruba ayrılırlar. Ekrin ter bezleri yenidoğan döneminden itibaren fonksiyon yaparlar ve tüm vücutta yaygın olarak cilt yüzeyine açılırlar. Apokrin ter bezleri ise adolesan döneminden sonra sekresyon yaparlar, pubik bölgede ve aksillada yerleşiktirler.

Ter bezi salgısı sinir impulsları ile sağlanır. Asetilkolin, pilokarpin gibi parasempatometik ilaçlar terlemeyi aktive eder; atropin ve skopolamin gibi postganglionik kolinerjik lifleri inhibe eden ilaçlar ise terlemeyi azaltırlar¹⁴.

Tablo I. Sempatik sistemi değerlendirmede kullanılan testler

Test	Normal yanıt	Refleks arkının test edilen kısmı
Ayağa kalkmaya karşı oluşan kan basıncı yanıtı	Kan basıncında 30/50 mmHg ↓	Afferent ve efferent bölümler
Ayağa kalkmaya karşı oluşan kalp hızı yanıtı	Nabızda 11 - 29 atım/dk ↑	Afferent ve efferent bölümler
İzometrik egzersize karşı oluşan kan basıncı yanıtı	Diastolik kan basıncı 15 mmHg ↑	Sempatik efferent bölüm
Plazma noradrenalin düzeyi	Horizontalden vertikal pozisyona geçişte yükselme	Sempatik efferent bölüm
Plazma vazopressin düzeyi	Hipertansiyon oluşturulduğunda düzeyi yükselir	Afferent bölüm
Valsalva manevrası	Faz 1: Kan basıncında yükselme Faz 2: Kan basıncında platoya doğru tedrici azalma, taşikardi Faz 3: Kan basıncında düşme Faz 4: Kan basıncı ↑, bradikardi	Afferent ve efferent bölümler
Akson refleksi	Lokal piloereksiyon, terleme	Postganglionik sempatik efferent lifler
Vazomotor kontrolün diğer testleri	<ul style="list-style-type: none"> • Gövdeye radyan ısı uygulanması • El kan akımında ↑ • Elin sıcak suya sokulması • Diğer elde kan akımında ↑ • Soęuk pressör testi • Kan akımında ↓ • Emosyonel stres • Kan basıncında ↑ • İspirasyonda soluk tutma • El kan akımında ↓ 	Sempatik efferent bölüm
Pupil innervasyonu	<ul style="list-style-type: none"> • %4 Kokain • Pupil dilatasyonu • % 0.1 Adrenalin • yanıt yok • %1Hidroksiamfetamin hidro bromid • Pupil dilatasyonu 	Sempatik innervasyon Postganglionik sempatik innervasyon Postganglionik sempatik innervasyon
Ter testleri	Tüm vücutta terleme	Sempatik efferent bölüm

Sudomotor lifler postganglionik sempatik kolinerjik liflerdir, segmental dağılımları düzensiz ve asimetriktir. Yaş ilerledikçe ter bezlerinin satısında ve cilt iletkenliğinde azalma olur^{3,4,13,19,20,33,48,49,51}.

Ortam ısısı değişikliklerinde ortaya çıkan termoregülatuar terlemede tüm vücutta terleme olurken, emosyonel terleme avuç içeri, ayak tabanları ve aksillaya sınırlıdır. Mental stres avuç içi ve tabanlarda terlemeyi artırır. Uykuda avuç içi ve ayak tabanı terlemesi azalırken; ağrı, gürültü gibi emosyonel uyarılar palmar terlemeyi aktive eder. Bu gözlemler neokorteks, limbik sistem gibi üst merkezlerin, palmar ve yaygın terlemeye yol açan santral mekanizmaları etkileyebileceğini düşündürmektedir^{4,5,19,20,33}.

Terleme ile ilgili mekanizmaların etkilendiği lezyonlarda anhidroz meydana gelir. Lezyon; santral, postganglionik, ter bezi veya ciltte olabilir^{1,3,4,19,20,33}. Klinikte anhidrozun saptanmasında bir çok test kullanılmaktadır. Bu testlerin hepsinde de önce gövde ışınal olarak, oral ısı bir derece yükselinceye kadar bir radyan ısıtıcı ile ısıtılır. Daha sonra da seçilen test tekniğine göre rengi nemle değişen iodin, ferriklorür, kobalt klorid, gümüş nitrat, potasyum kromat, kinirazin gibi kimyasal ayıraçların cilde uygulanması ile anhidroz araştırılır. Anhidrotik deri bölgesine kolinomimetik madde iontoforezi veya enjeksiyonu ile de; santral veya preganglionik lezyonları postganglionik disfonksiyonlardan ayırdetmek mümkündür. Kolinomimetik ajanlara ter yanıtı akson reflekslerine bağlıdır ve postganglionik sinir hasarında azalır veya kaybolur, santral ve preganglionik lezyonlardan etkilenmez^{1,14}. Ter baskı metodunda muskarinik agonist pilokarpin iontoforezi ile lokal terleme sağlanır. Ter damlalarının baskısı çıkarılır, büyütülen fotoğraftan dijitalizasyon ile ter histogramı oluşturulur¹⁴.

Kantitatif sudomotor akson refleksi testi lokal akson refleksi mekanizmasına dayanır. Asetilkolin iontoforezi sırasında sinir terminallerinde C lifleri stimüle edilir. Sempatik C liflerinde antidromik ilerleyen impuls aksonun dallanma noktasına gelir, diğer sempatik C lifleri ile geri döner, 1-2 dakika içerisinde ter yanıtını ortaya çıkarır. Akson refleksinin uyardığı terleme 3-5 cm çaplı bir alanı kaplar, uygun bir düzenek aracılığı ile ter yanıtı dinamik olarak ölçülebilir^{16,18,19,31,33,36,37}

Terleme ve ter bezlerinin sekresyonu deride ter içi elektrolitlerine bağlı olarak deri iletkenliğinde anlık spontan değişimler meydana getirir. Eğer deriye bir elektrod ikilisi yerleştirilirse; örneğin el avucu ve el sırtı üzerine birer yüzeysel elektrod yerleştirilir ve bu elektrodlar bir kayıtlama sistemine bağlanırsa; sempatik sinir sistemini aktive eden tüm uyarılar (gürültü, ani ses, ısı değişmesi, hesap yapma, öksürük, derin inspirasyon, ağrı, çeşitli elektrik ve fotik uyarılar gibi) deride bir iletkenlik değişikliği olarak yazdırılabilir^{4,8,11,20,23,27,33,36,40, 43,47,50-58}. Bu potansiyel değişimler, bölgede sempatik sinir liflerinin ter bezlerini aktive etmesi sonucu meydana gelir. Bunlar uyarandan sonra meydana gelen çok yavaş potansiyel değişimlerdir. Örneğin el derisi elektrodlarından elde edilen potansiyel, karşı median sinir ani elektrik uyarımı ile meydana gelmiş ise uyarandan 1.5 saniye sonra oluşur ve 2-5 saniye devam eder. Sonuçta test edilenin el ve ayaklarından ENMG cihazıyla kaydedilebilen bir yanıt elde edilir. Bu çeşit deri potansiyellerine; galvanik deri yanıtı, elektrodermal aktivite, sempatik deri potansiyeli, periferik otonomik yüzeysel potansiyeli, psikogalvanik refleks ve sempatik deri yanıtı gibi isimler verilmiştir^{9,10,23,27, 36,40,43,54-57}. Emosyonel değişikliğe bağlı ortaya çıkan potansiyeller için "galvanik deri yanıtı", bir uyarı (elektrik, ses gibi) sonrası ortaya çıkan potansiyel değişiklikleri için "sempatik deri yanıtı" yaygın olarak kullanılan isimlerdir. Uzun yıllar psikolojik çalışmalarda kullanılmış olan bu refleksin nörofizyolojik değeri son yıllarda ortaya konmuştur^{1,8,10,11,23,27,43,50-57}.

Elektrodermal potansiyellerin ilk tanımı ondokuzuncu yüzyılın sonlarına doğru Tarchanoff (1890) tarafından yapılmıştır. Venables ve Christie'nin 1973'de yaptıkları değişikliklerle bu test tekniği daha da gelişmiş, Shahani ve arkadaşları 1984'de SDY'nı tanımlamışlar, takiben Knezevic ve Bajada'nın 1985'deki çalışmaları ile de bu test klinik nörolojide kullanım alanı bulmuştur^{8,52,58}.

SDY somatosempatik bir reflekstir^{7,13,16, 18,47-52}. Afferent yolu grup II-III somatik duyu lifleri, efferent bölümü sempatik preganglionik, postganglionik B ve C lifleridir^{7,16}. SDY latansını; somatik duyu iletimi, santral retiküler işleme, pre ve postganglionik liflerde iletim ve nöroglandüler kavşaktan geçiş süresi kapsamaktadır. Santral süreçte medüller retiküler formasyon, orta beyin, hipotalamus ve limbik sistemin düzenleyici rolü olduğu ve bu aşamanın yaklaşık 250-300 milisaniye (msn.) sürdüğü bildirilmektedir. Ter bezinin depolarizasyon süresi tahminen 600-700 msn.dir^{8,52,53}.

Sempatik deri yanıtı; başlangıcı negatif, izleyen komponenti pozitif olan bifazik bir potansiyeldir. Avuç içinden kaydedilen SDY'nın latansı ayak tabanından alınan yanıtı göre kısadır. Amplitüd ise bireyler arasında ve aynı bireyde farklı zamanlarda değişkenlik gösterir. Bu nedenle araştırmalarda amplitüd genellikle değerlendirmeye alınmaz, latans incelenir^{10,40}. Bazı araştırmacılar da, amplitüdün olgular arasında ve aynı olguda farklı zamanlarda fazla değişken olması nedeniyle amplitüdün değerlendirilmesinin sağlıklı olmayacağını bildirmişlerdir^{1,10,40}. Bazı araştırmacılar da, C liflerinde iletimin hep ya da hiç ilkesine bağlı olması nedeniyle, periferik patolojilerde sempatik deri yanıtı latansının yorumlanmasının anlamlı olmadığını öne sürmüşlerdir^{10,24,33,35, 39,41,44,46}. Santral sempatik anormalliklerde ise 250 - 300 msn.lik sürede artma olabileceği için, latans uzaması anlamlı kabul edilebilmektedir²³. Bazı araştırmacılar ise SDY latansının da değişken olması nedeniyle, sadece potansiyelin ortaya çıkmadığı durumların patolojik kabul edilebileceği kanısındadırlar^{8,10,23,40,50-57}.

Somatik afferent yol hastalıklarından doğabilecek yanlışlıkların önlenmesi amacıyla, derin solunum, supraorbital elektriksel uyarım veya her iki kulağın ses ile stimülasyonu ile sempatik deri yanıtlarının elde edilmesi de ek olarak önerilen yöntemlerdir^{8,10,13,25,33-37,50-57}.

Sempatik deri yanıtları ile yapılan ilk çalışmalarda, disotoniden şüphelenilen hastaların sempatik sistem fonksiyonlarını değerlendirmek amaçlanmıştır.

Shahani ve arkadaşları 1984 yılında yaptıkları bir çalışmada 33 diabet olgusunun 16'sında SDY'ni kaydedememişlerdir. SDY'nin disotonomi semptomları ile anlamlı bir ilişki göstermezken, aksonal nöropati ile ilişki gösterdiğini belirtmişlerdir¹⁰. Ancak SDY latans değişikliklerinin aksonal nöropatiyi göstermediğini bildiren yayınlar da vardır^{9,41,44-50}. Bir başka seride periferik nöropatisi olan diabet hastalarının yarısından fazlasında özellikle alt ekstremitelerde SDY'lerinin alınmadığı bildirilmiştir³³. Diabetes mellitus hastalarında yapılan çalışmalarda SDY anormalliği sıklıkla bildirilmiştir^{20,24,31-46}. Otonomik fonksiyonları normal olan 10 Guillain-Barre' hastasında SDY'nin alınmaması preganglionik miyelinli ince B grubu sempatik liflerin inflamasyonu veya yeterli uyarı sağlanamaması ile açıklanmıştır^{13,32}.

Özcan ve arkadaşları 15 lepra olgusunda SDY' nı çalışmışlar; 10 olguda yanıt oluşturulamazken, 5 olguda yanıtların kontrol grubuna göre düşük amplitüdü olduğunu, SDY' nin lepralı hastalarda otonomik tutulumun değerlendirilmesinde kullanılabileceğini bildirmişlerdir¹⁹.

Montagna ve arkadaşları 20 familial amiloid polinöropatili olguda; hastalığın süresi ve şiddeti ile SDY anormalliği arasında anlamlı bir ilişki olduğunu, bu nedenle hasta ailelerin çocuklarının hastalık risklerini araştırmada SDY' nin kullanışlı bir parametre olabileceğini bildirmişlerdir⁴¹.

Yokota ve arkadaşları multipl skleroz olgularında %75 oranında SDY anormalliği saptamışlar, torasik spinal kordda yer alan demiyelinizan plakların

preganglionik sempatik iletimi engellediğini düşünmüşlerdir²⁵. Özcan ve arkadaşları; kesin multipl sklerozlu 10 olguda SDY çalışmışlar, hastaların disabilite durum göstergeleri ile SDY anormalliğinin anlamlı bir ilişki gösterdiğini ve SDY'nin multipl sklerozda otonomik tutulumu göstermekte anlamlı olduğunu bildirmişlerdir²⁷.

Raszewa ve arkadaşları otonomik tutulum belirtileri olmayan 32 skleroderma olgusunda SDY'ni çalışmışlar ve özellikle lineer skleroderma formunda SDY'nin oluşturulmadığını görmüşlerdir. Yanıt alınamamasından; postganglionik sempatik liflerin lezyonunun ve ter bezlerinin sempatik inervasyonunun etkilenmesinin sorumlu olabileceğini bildirmişlerdir⁴⁴.

Park ve arkadaşları sempatik sinir sistemi lezyonunda ejakulatuar fonksiyon bozulabileceğinden hareketle; ejakulatuar disfonksiyon tanımlanan 17 olguda, penisin dorsal sinirinden uyarı verip el ve ayaktan kayıt yapmışlar. SDY ile ejakulatuar disfonksiyonun korelasyon gösterdiğini, ejakulatuar disfonksiyonlu olgularda plantar yanıtın oluşturulmadığını ve seksüel disfonksiyonların tanısında SDY'nin objektif bir parametre olabileceğini bildirmişlerdir⁵⁹.

Migren Baş ağrısı

Migren baş ağrısı; frekansı ve süresi değişkenlik gösteren ataklarla karakterizedir^{11,60,61}. Uluslararası Baş ağrısı Derneği (International Headache Society-IHS) migren baş ağrısını bir sınıflama ile 7 ana alt gruba ayırmıştır (Tablo 2). İlk iki alt grup birbiri ile sıkı ilişkilidir. Bunlardan aurasız(basit) migren; 4-72 saat süren, unilateral, zonklayıcı, orta derecede veya şiddetli, bulantı, kusma veya fotofobi/fonofobinin eşlik ettiği, günlük fiziksel aktivitelerin ağrı şiddetini artırdığı idiopatik, kronik ve rekürren bir baş ağrısıdır. Auralı(klasik) migren ise; yukarıda tanımlanan bulgulara ek olarak serebral korteks veya beyin sapına lokalize edilebilecek, 5-20 dakikada gelişerek bir saatten kısa süren nörolojik semptomların

ataklara eşlik ettiği başağrısıdır. Nörolojik belirtilerin hemen ardından veya bir saatten kısa bir intervalden sonra başağrısı, bulantı, fotofobi ve fonofobi ortaya çıkar. Başağrısı genellikle 4-72 saat devam eder^{11,60,62}. Ağrı sırasında temporal damarlar gerginleşebilir ve ağrı yüze, boyuna yayılabilir. Abdominal gerginlik, ekstremitelerde soğukluk, vertigo, tremor, solukluk, ağız kuruluğu, aşırı terleme ve üşüme gibi sistemik semptomlar eşlik edebilir^{61,62,63}.

Migren insidensi kadınlarda yüksektir. Erkeklerde prevalans %3.5 kadınlarda %7.4'dür¹¹. Kadınlarda doğurganlık döneminde %15 oranında görülmektedir. Gebelik sırasında %75 - 80 olguda ataklar azalmaktadır, nadiren ilk atak gebelikte özellikle ilk trimesterde belirmektedir. İlk atak çoğunlukla adolesan döneminde veya ikinci dekatta başlamaktadır. 40 yaşından sonra ilk atak çok nadirdir.

Basağrısı genellikle sabah uyanırken başlamaktadır, fakat günün veya gecenin herhangi bir saatinde de olabilir. Ağrı tedricen başlamakta, 1-2 saat içerisinde yoğunluğu artmaktadır^{62,63}. Olguların çoğunda başağrısı unilateraldir, daima aynı tarafa lateralize olmayabilir, %25 - 30 olguda ise yaygındır. Migren atakları % 50 olguda ayda 1 -4 sıklığında ortaya çıkmaktadır. Ayda 10 ataktan sık veya yılda 1 -2 atak gibi bildirilen olgular da vardır.

Migren patogenezinde oftalmolojik, endokrinolojik, metabolik ve psikolojik çeşitli teoriler öne sürülmüştür. Migren atağı sırasında dört dinamik olay tanımlanmıştır. Serebral vazokonstriksiyon auraya neden olur. Noradrenalin'in vasküler alfa reseptörlere etkisi ile vazospazm gelişir ve bunu izleyerek ekstra ve intrakranial vazodilatasyona bağlı olarak ağrı başlar⁶¹.

MİGREN SINIFLAMASI

- 1- Aurasız migren
- 2- Auralı migren
 - a) Tipik auralı migren
 - b) Uzamış auralı migren
 - c) Familyal hemiplejik migren
 - d) Basiler migren
 - e) Başağrısız migren aurası
 - f) Akut auralı migren
- 3- Oftalmoplejik migren
- 4- Retinal migren
- 5- Migrenin eşlik veya öncülük ettiği çocukluk çağı periyodik sendromları
 - a) Çocukluk çağı benign paroksizmal vertigosu
 - b) Çocuklukta görülen alternan hemipleji
- 6- Migren komplikasyonları
 - a) Migren statusu
 - b) Migrenöz infarkt
- 7- Yukarıdaki kriterleri taşımayan migrenöz bozukluklar

Tablo-2 " Uluslararası Başağrısı Derneği"nin düzenlediği migren sınıflaması.

Steril inflamasyon başağrısının şiddetini artırır ve devam etmesine yol açar, son olarak sekonder kas kontraksiyonu gelişir^{11,63}. Günümüzde migren patogenezi yönelik kuramlar dört grupta toplanır: hipoksik, nörojenik, vasküler ve endotelial (sellüler) kuramlar.

Duygusal uyaranların serebral metabolizmayı artırdıkları ve gereksinimi karşılayacak serebral kan akımı artışı olmadığından migren atağının tetiklendiği bildirilmiştir. Migrenli hastaların duygusal uyaranlara duyarlılığı bu şekilde açıklanabilir. Ruhsal gerilim sempatik aktivasyon ve katekolamin salınımı ile vazokonstriksiyona, dolayısı ile başağrısına neden olmaktadır¹¹.

Lance'in nörojenik hipotezi lokus seruleus ve rafe nükleuslarının önemini bildirir. Lokus seruleusun noradrenerjik, rafe nükleuslarının serotonerjik nöronlarının kortekse projekte olduklarını iddia etmektedir. Lokus seruleus stimülasyonu noradrenerjik perivasküler lifleri aktive eder ve kan akımı azalır, bu dönem auralı migren prodromunu oluşturur. Ağrı kökeninde beyin sapı monoaminerjik nöronlarının, nervus trigeminus spinal traktındaki veya spinal nükleusundaki nöronların epizodik ve aşırı deşarjları da sorumlu tutulmaktadır⁶⁰. Serotonin içeren rafe nöronlarının ağrı transmilyonunda inhibitör etkili, desandan projeksiyonları vardır. Bu inhibisyon bozulduğunda trigeminal sinirin desandan traktusunda ve üst servikal dorsal boynuzlarda nöronal deşarjlar artar ve substans P salınır. Bu vazoaaktif peptid, ağrı sinyallerini ilettiği gibi vazodilatasyon ve vasküler permeabilite artışına da neden olur. Orta beyin rafe projeksiyonlarının serebral mikrovasküler yapılarda sonlandığı gösterilmiş, vazomotor regülasyonda rol oynadıkları öne sürülmüştür¹².

Migrende vazomotor değişikliklerin, kan damarlarının otonomik disregülasyonuna sekonder olduğu görüşü de yaygındır¹³.

Migren hastalarında otonom sinir sistemi işlevleri çeşitli yönleriyle incelenmiştir. Atak öncesinde esneme, yorgunluk, açlık, öfori, depresyon gibi hipotalamik-limbik merkezlerden köken alan semptomların sık olduğu, migren ataklarının başlamasında hipotalamus ve korteksin spesifik duysal alanlarının önemli rol oynadığı öne sürülmüştür^{11,60}. Migrenin periyodik özelliğinin hipotalamik aktivite bozukluğuyla ilgili olabileceği de bildirilmiştir⁶⁰.

Gotoh ve arkadaşları, migren hastalarında, noradrenalin sentezinin son aşamasında yer alan, dopamin betahidroksilaz (DBH) enzim aktivitesini normal bireylere ve gerilim başağrısı grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlar ve noradrenalinin vazokonstriksiyonun ortaya çıkmasında önemli rol oynadığını öne sürmüşlerdir⁶⁴. Migrenli hastalarda uykunun REM döneminde serum noradrenalin düzeyi ölçülmüş, ağrı ile uyanılan günlerde, uyanmadan ortalama 3 saat önceki serum noradrenalin miktarının, ağrısız günlere göre belirgin olarak yüksek olduğu saptanmıştır⁶⁵.

Migrenli 45 hastada "beklentisel negatif varyasyon" (contingent negative variation-CNV) incelenmiştir. Bu test, potansiyel uyarıcı bir stimulusa basit bir reaksiyon vermesi istenilen denekte, saçlı deriden serebral potansiyellerin kaydedilmesi esasına dayanır. CNV'in major modülatörleri noradrenalin ve dopamindir. Bu nörotransmitterler yavaş negatif potansiyellerden sorumlu kolinerjik nöronları fasilite, GABAerjik internöronları ise inhibe ederek CNV'ni etkilerler. Migren olgularında, CNV amplitüdünün normal bireylere göre yüksek olduğu görülmüş ve migren patofizyolojisinde sempatik hiperaktivite bulunduğu bildirilmiştir⁶⁶.

Atak sırasında semptomatik tarafta, pupilin karanlıkta dilatasyonunun yavaşladığı, buna karşın ipsilateral gözkapağı aralığının asemptomatik gözkapağına göre daha geniş olduğu bildirilmektedir⁶⁷. Ağrısız dönemde gözkapağı asimetrisi kaybolduğu halde, miyozis devam etmektedir. Bu karşıt bulgular kolay

açıklanamamakla birlikte atak sırasında sempatik fonksiyon değişiklikleri olduğunu düşündürmektedir.

Yapılan bir başka çalışmada; 21 migren olgusunda plazma noradrenalin düzeyinin düşük oluşu, başın doğrultulması ile plazma noradrenalin düzeyinin yükselmemesi ve ortostatik hipotansiyonun bulunması ağrısız intervalde sempatik hipofonksiyonu telkin etmiştir. Serebral damarların çaplarındaki bifazik değişikliklerin noradrenerjik yetmezlik zemininde hormonlar ve stres yaratan faktörlere bağlı gelişen denervasyon hipersensitivitesi ile oluştuğu öne sürülmüştür⁶⁸.



GEREÇ VE YÖNTEM

İnönü Üniversitesi Tıp fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı polikliniğine baş ağrısı yakınması ile başvuran ve klinik olarak; IHS'nin baş ağrısı sınıflamasına göre migren tanısı alan 30 olgu hasta grubu ve herhangi bir yakınması olmayan 30 normal kişi kontrol grubu olarak çalışmaya alındı.

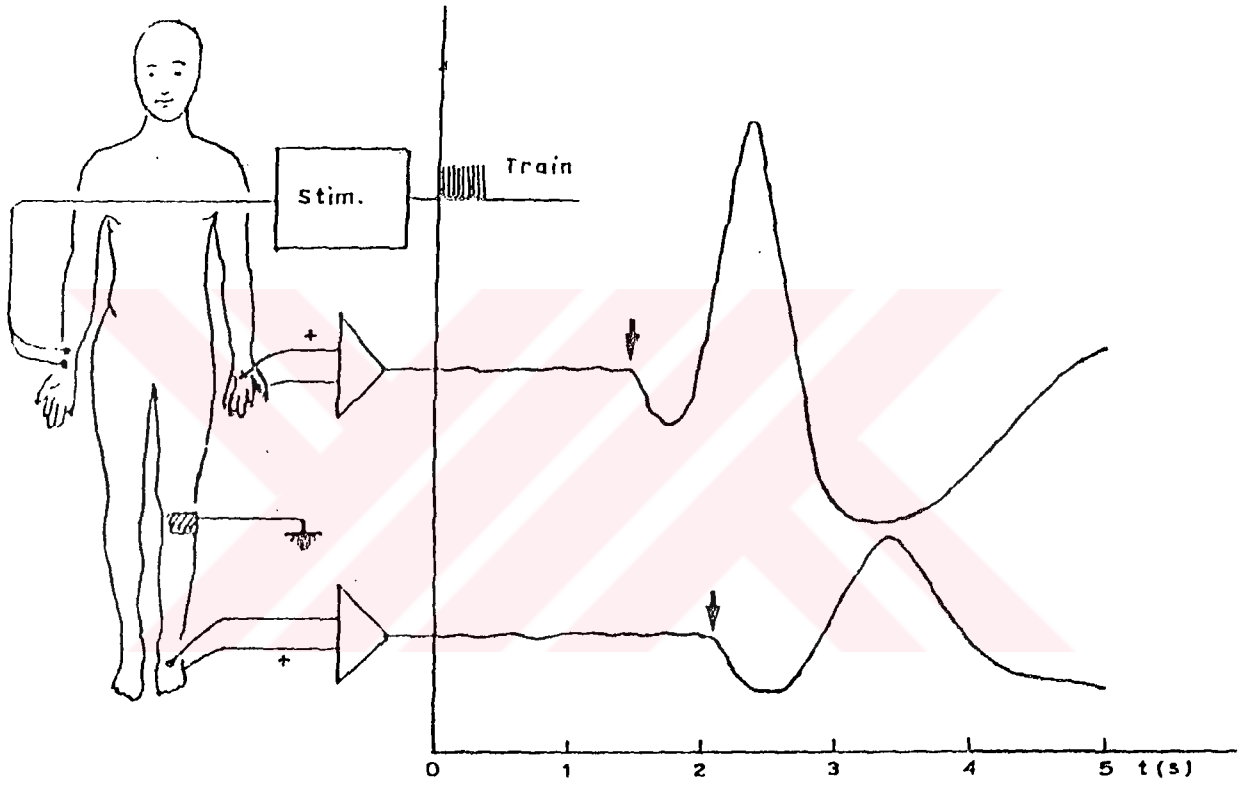
Migren olgularında baş ağrısının; lokalizasyonu, karakteri, süresi, şiddeti, sıklığı, prodromal belirtileri, ortaya çıkaran faktörler, eşlik eden faktörler ve aile öyküsü detaylı olarak sorularak kaydedildi. Tüm migren olgularında rutin kan tetkikleri ve bilgisayarlı beyin tomografisi(BBT) yapıldı. Nörolojik başka bir yakınması olanlar, klinik olarak otonomik disfonksiyon düşünülen ya da otonom sinir sistemini etkileyebilecek ilaç kullanan olgular, periferik nöropati düşündürecek öyküsü olan olgular çalışmaya alınmadı. Gruplar arası yaş farkı olmamasına gayret edildi.

Olguların elektrofizyolojik incelemeleri İnönü Üniversitesi Tıp fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, ENMG laboratuvarında yapıldı. Çalışmaya; 26-28°C oda ısısında, loş ve sessiz bir ortamda, bireylere yöntemler hakkında bilgi verildikten, olgular rahatlatıldıktan, 5-10 dakika dinlendirildikten ve cilt radyan lamba ile ısıtıldıktan sonra başlandı. Olgular sırtüstü yatar pozisyonda ve gözler açık konumda incelendi. Odanın iyi havalandırılması sağlandı. Sempatik deri yanıtlarının kayıtları hasta ve kontrol grubunda günün aynı saatlerinde, iki kanallı ENMG cihazı (Dantec Cantata, Dantec Elektronik, Skovlunde-Denmark) ile yapıldı. Kayıtlarda yüzeysel elektrodlar (Dantec 13L 20, silver / silver chloride ECG electrodes, Skovlunde - Denmark) Kullanıldı. Aktif yüzeysel elektrodları üst ekstremitede avuç ayasına, alt ekstremitede ayak tabanına; pasif elektrodlar ise üst ekstremitede el sırtına, alt ekstremitede ayak sırtına yerleştirildi. Aktif elektrodun yerleştirildiği elin veya ayağın bilek kısmına toprak elektrodu bağlandı (Şekil 3) Yüzeysel elektrodlar yerleştirilmeden önce deri alkolle silindi, kuruyuncaya kadar beklendi ve iletken madde(type 15 B 411 electrode

paste-Dantec) sürüldükten sonra yapıştırma işlemi yapıldı. Alet; 0.5-1000 Hz frekans bandına, 100-500 μ V/div. amplifikasyona ve 500-1000 msn./div. süpürme hızına ayarlandı. Elektriksel uyarı kontralateral median sinire uygulandı. Median sinir bilekten 15 mA şiddetinde, 200 msn. süreli, dik açılı elektrik şoklarla uyarılıp üst ve alt ekstremitelerden on yanıt alındı. Her yanıtın latansı ve amplitüdü ayrı ayrı ölçüldü. Latanslar; izoelektrik hattan ilk defleksiyona kadar olan sürenin ölçülmesi ile, amplitüdüler ise kaydedilen potansiyellerden tepeden tepeye en yüksek amplitüdülerin ölçülmesi ile bulundu. Her olgu için en kısa latans ve en büyük amplitüdülü yanıt değerlendirmeye alındı. Habituasyonlardan kaçınmak için; uyarılar 45 saniyeden daha uzun süreli ve düzensiz aralıklarla verildi.

Bulguların istatistiksel değerlendirilmesinde; "iki eş arasındaki farkın önemlilik testi " ve "iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi " kullanıldı⁶⁹.





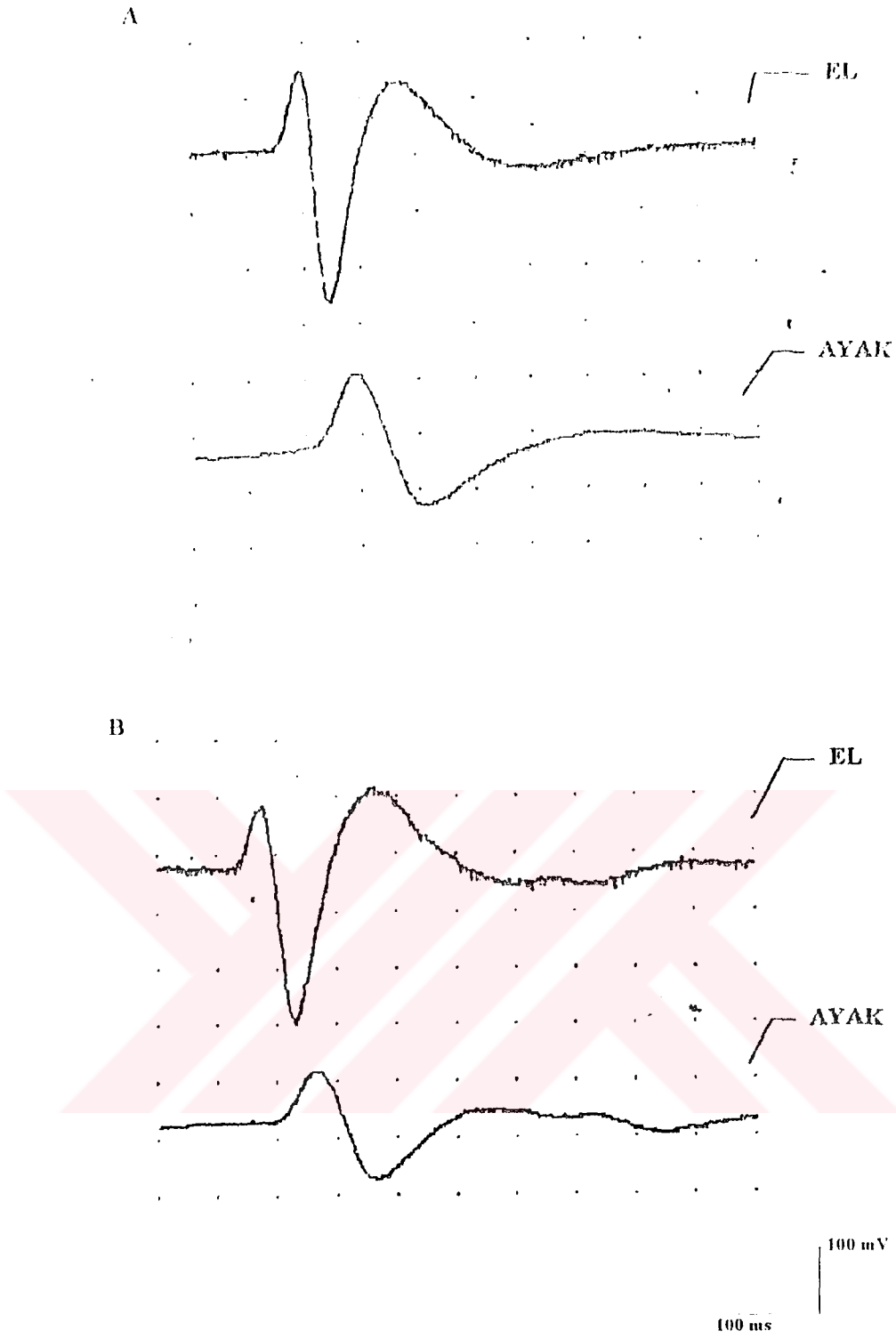
Şekil 3: SDY kayıtlaması. Uyarı yeri, elektrotların yerleştirilmesi ne normal yanıt

bir örnek

BULGULAR

Migren grubuna; yaşları 21-60 arasında değişen (ort: 34.8 ± 8.0), 23 kadın ve 7 erkek hasta alınmıştır. Bu grubun boyları 147 cm- 176 cm arasında değişmektedir (ort: 162.7 ± 6.5). Migrenli olguların 17'si klasik migren, 13'ü ise auralı migren tanısı almışlardır. Baş ağrısı öyküsü 4 - 25 yıl arasında değişmektedir. Olgulardan 2'si zaman zaman ve düzensiz olarak ilaç kullanırken, geriye kalan 28 olgu son 6 aylık periyotta herhangi bir ilaç kullanmamışlardır. Olguların hepsinde sempatik deri yanıtları elde edilmiştir. Migren hastalarında SDY latans ortalaması üst ekstremitelerde 575.3 ± 145.7 msn, alt ekstremitelerde 1279.6 ± 276.6 msn. olarak kaydedilmiştir. SDY amplitüd ortalaması üst ekstremitelerde 676.4 ± 308.0 μ V, alt ekstremitelerde 319.2 ± 162.6 μ V olarak bulunmuştur. Migren grubunda sempatik deri yanıtlarının latans ve amplitüdü ile yaş, cins ve boy uzunluğu arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Üst ve alt ekstremitelerde; SDY latans ve amplitüdü arasında "iki eş arasındaki farkın önemlilik testi"ne göre negatif ilişki izlenmiştir ($r = 0.45$, $p < 0.0001$). Bu grupta kaydedilen sempatik deri yanıtlarının biçiminin, amplitüd ve latans değerlerinin kontrol grubundan farksız olduğu gözlenmiştir (şekil 4-A).

Kontrol grubuna yaşları 21-58 arasında değişen (ort: 34.6 ± 7.8), 24'ü kadın ve 6'sı erkek 30 sağlıklı kişi alınmıştır. Bu grubun boyları 149 cm- 176 cm arasında değişmektedir (ort: 164.4 ± 5.7). Kontrol grubunda da sempatik deri yanıtları ilk komponenti genellikle negatif olan, bifazik veya trifazik potansiyeller olarak kolayca kaydedilmiştir (Şekil 4-B). Normal olgularda sempatik deri yanıtı latans ortalaması üst ekstremitelerde 609.3 ± 160.4 msn, alt ekstremitelerde 1331.6 ± 309.6 msn olarak kaydedilmiştir.



Şekil 4: A' da migren grubuna, B' de kontrol grubuna ait SDY örnekleri görülmektedir.

Sempatik deri yanıtı amplitüd ortalaması üst ekstremitelere 647.8± 287.5 µV, alt ekstremitelere 313.0± 138.0 µV olarak belirlenmiştir. Bu grupta da sempatik deri yanıtlarının latans ve amplitüd değerleri ile yaş ve cins arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Boy uzunluğu ile sempatik deri yanıtı latansı arasında üst ekstremitelere anlamlı bir ilişki gözlenirken (r=0.42, p<0.005), alt ekstremitelere anlamlı ilişki saptanmamıştır (r=0.09, p>0.05). Üst ve alt ekstremitelere; SDY latans ve amplitüdüleri arasında "iki eş arasındaki farkın önemlilik testi"ne göre negatif ilişki bulunmuştur (r= 0.36, p< 0.0001). Sempatik deri yanıtlarının amplitüd ve latans değerleri ile yaş ve cins arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0.05).

Kontrol ve migren gruplarının yaş ve boy ortalamaları arasında; "iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi"ne göre önemli bir fark bulunmamıştır(p>0.05).

Kontrol ve migren grupları karşılaştırıldığında; migren grubunda üst ve alt ekstremitelerde SDY latans ortalamaları daha kısa, amplitüd ortalamaları ise daha yüksek olarak bulunmuştur. Ancak bu fark istatistik olarak anlamlı değildir (p>0.05).

Kontrol ve migren gruplarında elde olunan SDY bulguları Tablo 3' de gösterilmiştir.

Tablo III. Normal ve migrenli olgularda sempatik deri yanıtları

	Normal kontrol n = 30	Migren n = 30	P değeri
Yaş	34.6 ± 7.8 (21 - 58)	34.8 ± 8.0 (21 - 60)	P > 0.05
Boy (cm)	164.4 ± 5.7 (149 - 176)	162.7 ± 6.5 (147 - 176)	P > 0.05
Latans ÜE (ms)	609.3 ± 160.4 (400 - 880)	575.3 ± 145.7 (400 -1000)	P > 0.05
Latans AE (ms)	1331.6 ± 309.6 (900 -1900)	1279.6 ± 276.6 (920 - 2000)	P > 0.05
Amplitüd ÜE (µV)	647.8 ± 287.5 (400 - 1600)	676.4 ± 308.0 (400 - 1730)	P > 0.05
Amplitüd AE (µV)	313.0 ± 138.0 (140 - 680)	319.2 ± 162.6 (136 - 820)	P > 0.05

TARTIŞMA

Migrende sempatik sinir sistemi işlevleri çeşitli yöntemlerle araştırılmıştır. Gotoh ve arkadaşları serum noradrenalin düzeyini incelemişler, ağrısız periyotta sempatik hipofonksiyon olduğunu bildirmişlerdir⁶⁸. Migren hastalarında postüral hipotansiyon ve izometrik egzersize diastolik basınç artışının beklenenden az oluşu sempatik hipofonksiyon savını desteklemektedir⁷⁰. Ayrıca migrende Valsalva oranının düştüğü gözlenmiş, bunun sempatik aktivitenin azaldığı kuramını desteklediği bildirilmiştir⁷². Venöz pletismografi ile elin kan akımı ölçümleri migrende normale göre yüksek olduğundan sempatik hipofonksiyon lehine yorumlanmıştır⁷³. Appel ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada; derin solunum etkisi ile vagal etkinin inhibe olduğunu, dolayısı ile sinüs düğümü üzerindeki depresör etkinin azaldığını, bazal sempatik aktivite yüksek olduğundan kalp ritminin hızlandığını bildirmişlerdir⁷¹. Bir başka çalışmada da istirahatte kalp hızının normale göre yüksek oluşu bazal sempatik tonusun arttığını düşündürmüştür⁷⁴.

Yapılan çalışmalarda farklı hasta gruplarının seçilmiş olması, testlerin ağrılı ve/veya ağrısız dönemde yapılması gibi çeşitli faktörler sonuçları etkilese de migren hastalarında otonomik disfonksiyon bulguları sıklıkla bildirilmektedir. Fakat, kullanılan testlerin beceri ve uzmanlık istemesi, çok zaman alması ve ancak bazı merkezlerde uygulanabilir olması, klinik uygulamada zorluklar yaratmakta ve bu konudaki çalışmaları sınırlandırmaktadır. Bu nedenle klinik uygulamada; daha pratik, güvenilir ve çabuk sonuç alınabilecek testlere gereksinim vardır. SDY, sempatik sinir sisteminin işlevlerini kısa sürede, kolay ve güvenilir bir şekilde incelenebilme imkanı sağlayan, pratik bir testtir.

Ancak refleks arkının periferik bölümünün daha iyi bilinmesi nedeniyle periferik sinir sistemi lezyonlarında çalışılmış olması, daha çok santral yapıları ilgilendiren hastalıklarda kullanımının güvenilirliğini azaltmaktadır. Bu konuda

değişik hastalıklarda daha çok sayıda çalışmaya ve bilgi birikimine gereksinim vardır.

Bu çalışmada kontrol grubunda olduğu gibi migren grubunda da tüm olgularda sempatik deri yanıtları elde edilmiş ve iki grup arasında sempatik deri yanıtlarının latans ve amplitüd değerleri yönünden anlamlı farklılık olmadığı gösterilmiştir. Tüm olgularda üst ekstremitte SDY latansları alt ekstremitte SDY latanslarına göre kısa, amplitüdüleri ise yüksek bulunmuştur. Bu bulgular literatürle uyumludur^{8,10,13,25,33-37,50-57}.

Literatürde SDY' nin latanslarının boy ile doğru orantılı olduğu bildirilmektedir^{8,13,20,24,33-39,45,48-58}.

Bu çalışmada da üst ekstremitte SDY latanslarının boy ile bağıntısı olduğu izlenmiş, ancak alt ekstremitte SDY latanslarında bu ilişki gözlenmemiştir. Gerek kontrol, gerekse migren grubunda SDY latans ortalamalarının; yaş ve cinsiyete göre değişmediği görülmüş, sağ - sol ekstremitte SDY değerleri arasında da anlamlı fark bulunmamıştır. Bu bulgular normal kişilerle yapılan çalışmaların sonuçlarıyla uyumludur^{8,13,20,24,25,33,34,40-45,48-53}.

Kontrol grubunda elde edilen SDY' larının latans ve amplitüd değerleri Elie, Shahani, Knezevic ve Uncini'nin sonuçlarına^{8,10, 52,58} göre düşük, Satchell ve Drory' nin sonuçlarına göre ise yüksek bulunmuştur. Bu fark kontrol grubunun yaş ve boy ortalamalarının bahsedilen çalışmalardaki gruplarınkinden farklı olmasına bağlı olabilir, Drory ve arkadaşları 1992 yılında; yaşa bağlı elektrofizyolojik değişikliklerin meydana gelebileceği düşüncesinden yola çıkarak, 100 sağlıklı olguyu yaşlarına göre gruplandırıp SDY çalışmışlar ve yaşlanma ile latans değerlerinin uzadığını, amplitüd değerlerinin küçüldüğünü veya hiç yanıt elde edilemediğini bildirmişlerdir⁵¹. Gerek Shahani ve Knezevic'in, gerekse Elie ve Uncini'nin çalıştıkları normal grubun boy ortalamaları bu çalışmadaki kontrol grubundan yüksek, yaş ortalamaları ise düşüktür. Nitekim Satchell ve Drory'nin kontrol gruplarının yaş ortalamaları da bu çalışmadaki kontrol grubundan yüksektir,

Migren olgularında üst ve alt ekstremitelerde SDY latanslarının kontrol grubuna göre kısa bulunmuş olması, hastaların boy ortalamasının kontrollere göre daha düşük olmasına bağlı olduğu, hastalıkla ilgili olmadığı düşünülmüştür. Migren olgularında SDY amplitüdlerinin normalden yüksek oluşu ise SDY latans ve amplitüdü arasındaki negatif ilişki ile açıklanabilir⁸.

Bu çalışmada, sempatik deri yanıtları üst ekstremitelerde elektrodların yerleştirildiği ekstremitenin karşısındaki median sinire en az 45 saniye aralarla ve düzensiz olarak verilen uyarılarla elde olunmuş; böylece habitüasyon oluşması (bazı uyarılara yanıt alınamaması) önlenmiştir. Yanıtlar tüm ekstremitelerden ayrı ayrı onar potansiyel olarak kaydedilmiştir. Bu yöntem yerine uyarı yerinin değiştirilerek kayıtlamanın yapılmasını öneren çalışmacılar da vardır²⁵. Uyarıların verilmesi sırasında teknik inceliklerin gözardı edilmemesi sağlıklı kayıtlamanın yapılabilmesi ve özellikle yanlış değerlendirmelere yol açabilecek habitüasyon fenomenini önlemek için gereklidir. SDY'ları sağlıklı deneklerin hepsinde kaydedilebildiğinden, kurallara uygun uyarı verildiğinde yanıt alınamaması ya da asimetric yanıtlar patolojik kabul edilmelidir. SDY amplitüdü bireyler arasında ve aynı bireyde zaman içerisinde değişkenlik gösterdiği için amplitüdü güvenilir bir parametre kabul edilmemektedir. Normal kişilerde SDY latanslarının ortalama, minimum ve maksimum değerleri incelendiğinde latansın daha güvenilir bir ölçüt olduğu öne sürülmüştür⁵⁰.

Sonuç olarak, sempatik deri yanıtlarının migrenli olgularda normal kişilerdekinden farklılık göstermediği görülmüş ve bu hastalıkta otonomik disfonksiyonu değerlendirmede güvenilir bir test olmadığı düşünülmüştür.

ÖZET

Migren periyodik olarak gelen, sıklıkla tek taraflı, bazen nörojenik ve otonomik bozuklukların eşlik ettiği şiddetli bir baş ağrısıdır. Otonomik disfonksiyonun migren fizyopatolojisindeki rolü çeşitli araştırmalara konu olmuştur,

Migrende sempatik sinir sistemi işlevleri çeşitli yöntemlerle araştırılmıştır, ancak bu hasta grubunda sempatik deri yanıtları konusunda yeterli bilgimiz yoktur. Sempatik deri yanıtları sempatik sinir sisteminin işlevlerini kısa sürede, kolay ve güvenilir bir şekilde incelenebilme imkanı sağlayan, pratik bir testtir. Bu testin afferent ve efferent periferik yolları iyi bilinmesine karşın, medulla spinaliste inen ve çıkan liflerin lokalizasyonu ve refleks cevabı etkileyen merkez sinir sistemi yapıları hakkında bilinenler yeterli değildir. Refleks arkında afferent ve efferent yollarının iyi bilinmesi bu testin sadece periferik sempatik disfonksiyonların tanımlandığı olgularda çalışılmasına neden olmuştur. Ancak sempatik deri yanıtlarının emosyonel faktörler ve bilinç durumuyla olan belirgin ilişkisi, santral yapıların refleks yol içinde yer aldığını düşündürmektedir. Bu çalışmada 30 sağlıklı birey ve 30 migren baş ağrısı tanımlayan iki grupta SDY çalışılmıştır. Çalışmaya alınan tüm olgularda sempatik deri yanıtları elde edilmiş ve iki grup arasında sempatik deri yanıtlarının latans ve amplitüd değerleri yönünden anlamlı farklılık olmadığı gösterilmiştir. Bu gözlem SDY'nın santral kökenli otonomik bozukluklardan çok, periferik yerleşimli lezyonları test etmede yararlı olacağını doğrulamaktadır.

Sonuç olarak; bu çalışma sempatik deri yanıtlarının migrenli olgularda otonomik disfonksiyonu değerlendirmede güvenilir bir test olmadığını düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Akbostancı MC, Mutluer N. Otonomik sinir sistemini değerlendirmede kullanılan testler. Ankara Tıp Fakóltesi Nöroloji Dergisi 1994; 21: 78-83.
2. Terzioęlu M, Çakar L. Fizyoloji Ders Kitabı Cilt 1; Üçüncü baskı. İstanbul Üniversitesi Fen Fakóltesi Basım Atölyesi. İstanbul: 1989; s.234-77.
3. McLeod JG, Tuck RR. Disorders of the autonomic nervous system: Part 1. Pathophysiology and clinical features. Ann Neurol 1987; 21: 419-30.
4. Low PA. Autonomic Nervous System Function. J Neurophysiol 1993; 10 (1): 14-27.
5. Mathias CJ. Disorders of the autonomic system. İn: Braedley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD, eds. Neurology in Clinical Practise. Butterworth-Heinemann Boston 1991; pp1661-85.
6. Hilsted J. Testing For Autonomic Neuropathy. Ann Clin Res 1984; 16: 128-35.
7. Vallbo AB, Hagbarth KE, Torebjörk HE, Wallin BG. Somatosensory, Proprioceptive, and Sympathetic Activity in Human Peripheral Nerves. Physiol Rev 1979; 59(4): 919-57.
8. Elie B, Guiheneuc P. Sympathetic skin response: normal results, in different experimental conditions. Electroenceph clin Neurophysiol 1990; 76: 258-67.
9. Ertekin C Çolakoęlu Z. Nöroürolojide nörofizyolojik tanı yöntemleri. Ege Üniversitesi Basımevi, Bornova, İzmir 1994; s 57-63.

10. Shahani BT, Halperin JJ, Boulu P, Cohen j. Sympathetic skin response: a method of assessing unmyelinated axon dysfunction in peripheral neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1984; 47: 536-42.
11. Ertekin C. Ağrının nöroanatomi ve nörofizyolojisi. Ağrı ve tedavisi'inde, Yegül İ(der), Yapım matbaacılık, İzmir 1993; s1-18.
12. Grazi L, Bussone G. Effect of biofeedback treatment on sympathetic function in common migraine and tension type headache. *Cephalalgia* 1993; 13(3): 197-200.
13. Shahani BT, Day TJ, Cros D. RR Interval Variation and the Sympathetic Skin Response in the Assessment of Autonomic Function in Peripheral Neuropathy. *Arch Neurol* 1990; 47: 6: 659-64.
14. Haerer AF. De Jong's The Neurologic Examination. 5th ed JB Lippincott Company, Philedelphia 1992; pp489-545.
15. Saper CB, Loewy AD, Swanson LW, Cowan WM. Direct hypothalamo-autonomic connections. *Brain Res* 1976; 117: 305-12.
16. Sato A, Schmith RF. Somatosympathetic reflexes: Afferent fibers, Central pathways, Discharge Charecteristics. *Physiol Rev* 1971; 53(4): 916-47.
17. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive Magnetic Stimulation of Human Motor Cortex. *Lancet*1985; 11(5): 1106-7.
18. Nathan PW, Smith MC. The Location of descending fibers to sympathetic preganglionic vasomotor and sudomotor neurons in man. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1987; 50: 1253-62.

19. Baser SM, Meer J, Polinsky RJ, Hallett M. Sudomotor function in autonomic failure. *Neurology* 1991; 41: 1564-66.
20. Murakami K, Sobue G, Iwase S, Mitsuma T, Mano T. Skin Sympathetic nerve activity in acquired idiopathic generalized anhidrosis. *Neurology* 1993; 43: 1137-40.
21. Rossini PM, Massa R, Sancesario G, Boccasena P. Sudomotor skin responses to brain stimulation do not depend on nerve sensory fiber functionality. *Electroenceph clin Neurophysiol* 1993; 89: 447-51.
22. Yokota T, Hayashi M, Tanabe H, Tsukagoshi H. Sympathetic skin response in patients with cerebellar degeneration. *Arch Neurol* 1993; 50: 422-27.
23. Özkaynak S, Yalrkaya K, Aydın U. Serebral infarktlarda sempatik deri yanıtı. *Nöroloji Bülteni* 1995; 2(3): 75-78.
24. Karaszewski JW, Reder AT, Maselli RA, Brown M, Arnason BGW. Sympathetic skin responses are decreased and lymphocyte beta-adrenergic receptors are increased in progressive Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 1990; 27: 366-72.
25. Yokota T, Matsunaga T, Okiyama R, Hirose K, Tanebe H, Furukawa T, Tsukagoshi H. Sympathetic skin response in patients with multiple sclerosis compared with patients with spinal cord transection and normal controls. *Brain* 1991; 114: 1381-94.
26. Gutrecht JA, Suarez GA, Denny BE. Sympathetic skin response in Multiple Sclerosis. *J Neurol Sci* 1993; 118: 88-91.
27. Özcan C, Bölük A, Şenol M, Yılmaz H. Multipl sklerozda sempatik deri cevabı. *İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi* 1994; 1(4): 268-71.

28. Wallin BG, Stjernberg L. Sympathetic activity in man after spinal cord injury: Outflow to skin below the lesion. *Brain* 1984; 107: 183-98.
29. Stjernberg L, Blumberg H, Wallin BG. Sympathetic activity in man after spinal cord injury: Outflow to muscle below the lesion. *Brain* 1986; 109: 695-715.
30. Karpelainen JT, Tolonen U, Sataniemi KA, Myllylä VV. Suppressed sympathetic skin response in brain infarction. *Stroke* 1993; 24(9): 1389-92.
31. Uozumi T, Nakano S, Matsunaga K, Tsuji S, Mumi Y. Sudomotor potential evoked by magnetic stimulation of the neck. *Neurology* 1993; 43: 1397-1400.
32. Persson A, Solders G. RR variation in Guillain Barre Syndrome: A test of autonomic dysfunction. *Acta Neurol Scand* 1983; 67: 294-300.
33. Maselli RA, Jaspán JB, Soliven BC, Green AJ, Spine JP, Arnason BGW. Comparison of sympathetic skin response with quantitative sudomotor axon reflex test in Diabetic Neuropathy. *Muscle Nerve* 1989; 12: 420-23.
34. Soliven BC, Maselli RA, Jaspán JB, Green AJ, Graziano H, Peterson M, Spine JP. Sympathetic skin response in Diabetic Neuropathy. *Muscle Nerve* 1987; 10: 711-16.
35. Niakan E, Harati Y. Sympathetic skin response in Diabetic Peripheral Neuropathy. *Muscle Nerve* 1988; 11: 261-64.
36. Levy DM, Rowley DA, Abraham RR. Changes in cholinergic sweat gland activation in Diabetic Neuropathy identified by computerised sweatpot analysis. *Diabetologia* 1991; 34: 807-12.

37. Ahmed ME, Pamela M, Quesne LE. Quantitative sweat test in Diabetic with neuropathic foot lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1986; 49: 1059-62.
38. Levy DM, Abraham RR, Reid G. A comparison of two methods for measuring thermal thresholds in diabetic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1989; 52: 1072-77.
39. Caccia MR, Dezuanni E, Salvaggio A, Osio M, Bevilacqua M, Norbiato G, Mangani A. Sympathetic skin response versus maximum motor and sensory conduction velocity to detect subclinical neuropathy in non-insulin-dependent diabetics. *Acta Neurol Belg* 1991; 91: 213-22.
40. Levy DM, Reid G, Rowley DA, Abraham RR. Quantitative measures of sympathetic skin response in diabetes: relation to sudomotor and neurological function. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1992; 55: 902-8.
41. Montagna P, Salvi F, Liquori R. Sympathetic skin response in Familial Amyloid Polineuropathy. *Muscle Nerve* 1988; 2: 183.
42. Caccia MR, Galimberti V, Valla PL, Salvaggio A, Dezuanni E, Mangani A. Peripheral autonomic involvement in the Carpal Tunnel Syndrome. *Acta Neurol Scand* 1993; 88: 47-50.
43. Özcan C, Bölük A, Şenol M, Yılmaz H, Yoloğlu S. Lepra hastalarında sempatik deri cevabı. *Lepra mecmuası* 1994; 25(1-2): 14-22.
44. Raszewa M, Petruszewicz IH, Błaszczak M, Jablonska S. Sympathetic skin response in Scleroderma. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1991; 31: 467-72.

45. Sole JV, Monforte R, Estruch R. Abnormal Sympathetic skin response in alcoholic subjects. *J Neurol Sci* 1991; 102: 233-37.
46. Andary MT, Stolov WC, Nutter PB. Sympathetic skin response in fifth lumbar and first sacral radiculopathies. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1993; 33: 91-9.
47. Hagbarth KE, Hallin RG, Hongell A, Torebjörk HE, Wallin BG. General characteristics of sympathetic activity in human skin nerves. *Acta Physiol Scand* 1972; 84: 164-76.
48. Wallin BG. Peripheral sympathetic neural activity in conscious humans. *Ann Rev Physiol* 1988; 50: 565-76.
49. Jepsen H, Gaehtgens P. Postural vascular response vs. Sympathetic vasoconstriction in human skin during orthostasis. *Am Physiol Soc* 1995; H53-61.
50. Tzeng SS, Wu ZA, Chu FL. The latencies of sympathetic skin response. *Eur Neurol* 1993; 33: 65-8.
51. Dröry VE, Korezyn AD. Sympathetic skin response: Age effect. *Neurology* 1993; 43: 1818-20.
52. Knezevic W, Bajada S. Peripheral autonomic surface potentials: a quantitative technique for recording sympathetic conduction in man. *J Neurol Sci* 1985; 67: 239-51.
53. Satchell PM, Seers CP. Evoked skin sympathetic nerve responses in man. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1987; 50: 1015-21.

54. Okamoto T, Ivase S, Sugenoja J, Mano T, Sugiyama Y, Yamamoto K. Different thermal dependency of cutaneous sympathetic outflow to glabrous and hairy skin in humans. *Eur J Appl Physiol* 1994; 68: 460-64.
55. Sethi RK, Thompson LL. *The Electromyographer's Handbook*. 2nd ed. Little, Brown and Company. Boston 1990; pp18-20.
56. Montagna P, Liguori R, Zappia M. Sympathetic skin response. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1985; 48(5): 489-90.
57. Martyn CN, Reid W. Sympathetic skin response. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1985; 48(5): 490.
58. Uncini A, Pullman SL, Lovelace RE, Gambi D. The sympathetic skin response: normal values, elucidation of afferent components and application limits. *J Neurol Sci* 1988; 87: 299-306.
59. Park YC, Esa A, Sugiyama T, Kaneko S, Kurita T. Sympathetic skin response: A new test to diagnose ejaculatory dysfunction. *J Urol* 1988; 139(3): 539-41.
60. Ertekin C. *Nörolojide Fizyopatoloji ve Tedavi*. Bilgehan Matbaası, Bornova İzmir 1987; s151-259.
61. Zileli B. *Baş ve yüz ağrıları. Ağrı ve tedavisi'inde Yegül İ(der)*, Yapım Matbaacılık 1994; s 29-53.
62. Campbell JK, Caselli RJ. Headache and other Craniofacial Pain. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD. eds *Butterworth-Heinemann Boston* 1991; pp 1507-49.

63. Mathew NT, Sanin LC. Advances in migraine drug therapy. *Drug Therapy* 1993; pp37-48 (çev R Akşit) *Nçroloji Bülteni* 1994; 1(1): 21-6.
64. Gotoh F, Kanda T, Sakai F, Yamamoto M, Takeoka T. Serum dopamin beta hidroksilse activity in migraine. *Arch Neurol* 1976; 33: 656-7.
65. Gallai V, Gaiti A, Sarchielli P, Coata G, Trequattrini A, Paciaroni M. Evidence for an altered dopamin beta hydroxilase activity in migraine and tension-type headache. *Acta Neurol Scand* 1992; 86(4): 403-6.
66. Herwig BK, Diergarten D, Siewert RS. Psychophysiological reactivity of migraine sufferers in conditions of stress and relaxation. *J Psychosom Res* 1988;32(4-5): 483-92.
67. Drummond PD. Disturbances in ocular sympathetic function and facial blood flow in unilateral migraine headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1990; 53(2): 121-5.
68. Gotoh F, Komatsumato S, Araki N, Gomi S. Noradrenergic nervous activity in migraine. *Arch Neurol* 1984; 41(9): 951-5.
69. Sümbülođlu K, Sümbülođlu V. Biyoistatistik. 4cü baskı, Özdemir Yayıncılık Ankara1993; s 59-145.
70. Boiardi A, Munari L, Milanese I, Paggetta C, Lamperti E, Bussone G. Impaired cardiovascular reflexes in cluster headache and migraine patients: Evidence for an autonomic dysfunction. *Headache* 1988; 28: 417-22.
71. Havanka-Kanniainen H, Tolonen U, Myllyla VV. Autonomic dysfunction in migraine. A survey of 188 patients. *Headache* 1988; 28: 465-70.

72. Downey JA, Frewin DB. Vascular responses in the hands of patients suffering from migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1972; 35: 258-63.
73. Appel S, Kuritzky A, Zahavi I, Zigelman M, Akselrod S. Evidence for instability of the autonomic nervous system in patients with migraine headache. *Headache* 1992, 32: 10-17.
74. Cortelli P, Pierangelli G, Parchi P, Contin M, Baruzzi A, Lugaresi E. Autonomic nervous system function in migraine without aura. *Headache* 1991; 31: 457-62.



Jüri Başkanı

UYGUNDUR

Adı Soyadı (imza)

Jüri Üyesi

UYGUNDUR

Adı Soyadı (imza)

Jüri Üyesi

UYGUNDUR

Adı Soyadı(imza)

Jüri Üyesi

UYGUNDUR

Adı Soyadı (imza)

Jüri Üyesi

UYGUNDUR

Adı Soyadı (imza)