

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

**POSTMENOPUZAL DÖNEM MİGREN HASTASI KADINLARDA  
GÖZ KIRPMA REFLEKSİ-SEKS HORMON DÜZEYLERİ  
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. ÖZLEM DÜZ**

**DANIŞMAN**

**PROF.DR. ATTILA OĞUZHANOĞLU**

**DENİZLİ – 2012**

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

**POSTMENOPUZAL DÖNEM MİGREN HASTASI KADINLARDA  
GÖZ KIRPMA REFLEKSİ-SEKS HORMON DÜZEYLERİ  
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. ÖZLEM DÜZ**

**DANIŞMAN**

**PROF.DR. ATTILA OĞUZHANOĞLU**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 23.02.2011 tarih ve 2011TPF003 nolu kararı ile desteklenmiştir.

**DENİZLİ - 2012**

## ONAY SAYFASI

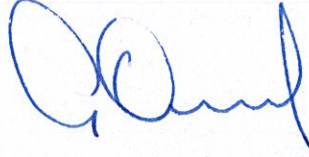
Prof. Dr. Attila OĞUZHANOĞLU danışmanlığında Dr. Özlem DÜZ tarafından yapılan "Postmenopozal dönem migren hastası kadınlarda göz kırpmaya refleksi-seks hormon düzeyleri arasındaki ilişki" başlıklı tez çalışması 25/04/2012 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Nöroloji Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

  
Prof. Dr. Attila OĞUZHANOĞLU

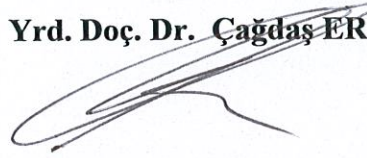
ÜYE

Doç. Dr. H. Çağatay ÖNCEL

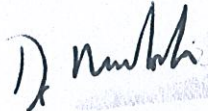


ÜYE

Yrd. Doç. Dr. Çağdaş ERDOĞAN



Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım. 25.04.2012

  
Prof. Dr. Mustafa Kılıç  
Pamukkale Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Dekanı

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında bizzat yanımda olan, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, bana bilimsel çalışma felsefesini aşılamaya çalışan sayın hocam Prof. Dr. Attila Oğuzhanolu'na; uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini aktaran, her konuda desteklerini esirgemeyen, değerli hocalarım; sayın Prof. Dr. Levent Sinan Bir'e, sayın Doç. Dr. H. Çağatay Öncel'e, sayın Doç. Dr. Göksemin Acar'a, sayın Yrd. Doç. Dr. Eylem Değirmenci'ye ve sayın Yrd. Doç. Dr. Çağdaş Erdoğan'a ; birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum, tüm asistan doktor arkadaşlarıma ve nöroloji servisinin diğer çalışanlarına sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Benim bu günlere gelmemde büyük emeği olan maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, her zaman yanımda hissettiğim sevgili ailem ve eşim Engin Düz'e sonsuz teşekkür ediyorum.

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ONAY SAYFASI .....	III
TEŞEKKÜR .....	IV
İÇİNDEKİLER .....	V
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	VII
TABLolar DİZİNİ .....	VIII
ÖZET .....	IX
SUMMARY .....	X
GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
GENEL BİLGİLER .....	3
Migren Tanımı .....	3
Epidemiyoloji .....	3
Sınıflama .....	4
Baş ağrısı Bozukluklarının Uluslararası Sınıflaması .....	4
Migren Tanısı ve Klinik Evreleri .....	8
Migren Patofizyolojisi .....	10
Migren ve Hormonlar .....	13
Menopoz .....	14
Menopoz Fizyolojisi .....	15
Hormonların Nöroendokrin Etkileri .....	16
Menopoz ve Migren .....	16
Göz Kırpma Refleksi .....	17
Göz Kırpma Refleksinin Elde Edilme Yöntemi .....	20
Migren, Göz Kırpma Refleksi İlişkisi .....	21
GEREÇ VE YÖNTEM .....	23
BULGULAR .....	27
TARTIŞMA .....	37
SONUÇLAR .....	45
KAYNAKLAR .....	46

## SİMGELER VE KISALTMALAR

AHM	: Ailesel Hemiplejik Migren
CGRP	: Selektif kalsitonin geni ile ilişkili peptit
CSD	: Kortikal yayılan depresyon
FMRI	: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
FSH	: Foliküler Uyarıcı Hormon
FSMN	: Fasial sinir motor nöronları
GKR	: Göz kırpma refleksi
IHS	: Uluslararası Baş ağrısı Derneği
LH	: Luteinleştirici hormon
n-GKR	: Nosisepsiyona özgü Göz Kırpma Refleksi
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
SOS	: Supraorbital sinir
TE	: Toparlanma eğrisi
TNC	: Trigeminal Nucleus Caudalis
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b>Sayfa No</b>
Şekil 1 Göz kırpma refleksi uygulaması .....	24
Şekil 2 Direk motor yanıt .....	25
Şekil 3 Göz kırpma refleksi yanıtı .....	25
Şekil 4 500 msn ve 1000 msn aralıklı ikili uyarı R2 amplitüdüleri ...	26
Şekil 5 Göz kırpma refleksi R2 uyarılma eşik değeri .....	28
Şekil 6 Göz kırpma refleksi R1 latans değeri .....	29
Şekil 7 Göz kırpma refleksi R2 latans değeri .....	30
Şekil 8 R1 latans/direk motor yanıt latans değeri .....	31
Şekil 9 500 msn, 1000 msn aralıklı ikili uyarı R2 amplitüd değeri .....	33
Şekil 10 500 msn, 1000 msn aralıklı ikili uyarı R2 amplitüd değeri .....	33
Şekil 11 500 msn, 1000 msn aralıklı ikili uyarı R2 amplitüd oranı değeri .....	36

## TABLolar DİZİNİ

	<b>Sayfa no</b>
<b>Tablo 1</b> Katılımcıların östradiol ve progesteron düzeyleri .....	27
<b>Tablo 2</b> Tragus uyarı ile direk motor yanıt latans değerleri .....	27
<b>Tablo 3</b> Göz kırpma refleksi R2 uyarılma eşik değerleri .....	28
<b>Tablo 4</b> Göz kırpma refleksi R1 latans değerleri .....	29
<b>Tablo 5</b> Göz kırpma refleksi R2 latans değerleri .....	30
<b>Tablo 6</b> R1 latans/direk motor yanıt latans değerleri .....	31
<b>Tablo 7</b> 500 msn, 1000 msn aralıklı ikili uyarı R2 amplitüd değerleri .....	32
<b>Tablo 8</b> Hasta grubunda östrojen seviyesi ile ikili uyarı R2 amplitüd değerleri arasındaki korelasyon .....	34
<b>Tablo 9</b> 500 msn, 1000 msn aralıklı ikili uyarı R2 amplitüd oranları .....	35



## ÖZET

### **Postmenopozal dönem migren hastası kadınlarda Göz kırpma refleksi–seks hormon düzeyleri arasındaki ilişki**

Dr. Özlem Düz

Migren, ataklarla seyreden ve ataklar arasında semptom göstermeyen, uzun yıllar süren tekrarlayıcı bir bozukluktur. Beyin sapı ve onun trigeminovasküler bağlantıları, migren patogenezinde önemli rol almaktadır. Bu çalışmada postmenopozal dönemdeki migrenli kadınlarda seks hormon düzeyleri ile trigeminovasküler sistem uyarılabilirliğinin, göz kırpma refleksi (GKR) yanıtı ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmada 45 yaş üzeri, aurasız migren tanı ölçütlerine uyan 30 kadın, hasta sağlıklı ve migreni olmayan 30 gönüllü katılımcı ile karşılaştırıldı. Başağrısız dönemde ya da başağrısı atağından en az 72 saat sonra, tüm katılımcılara göz kırpma refleksi çalışması uygulandı ve serum östradiol ve progesteron düzeyleri ölçümü yapıldı.

Çalışmada hasta grubunda göz kırpma refleksi R2 uyarılma eşik değerlerinin kontrol grubuna göre daha düşük değerlerde uyarılabildiği saptanmış olup, bunun migren hastalarında ataksız dönemde de beyin sapı uyarılabilirliğindeki artışın göstergesi olabileceği düşünüldü. Ayrıca Hasta grubunda sol taraf R1 ve R2 latanslarında kontrol grubuna göre belirgin azalma saptanmış olması; ağrı lokalizasyonu ile göz kırpma refleksi latans değerleri arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmüştür. Hasta grubunda ikili uyarı tekniği ile ikinci elde edilen R2 amplitüdünde ki silik artış, beyin sapı ve trigeminovasküler sistem üzerine kortikal kontrolün yetmezliğine bağlanabilir.

Migren patogenezinde beyin sapı ve trigeminovasküler bağlantılarının önemli rol oynadığı bu sonuçlarla desteklenmektedir ve ileride yapılacak çalışmalara da katkıda bulunacaktır.

Anahtar kelimeler: Migren, menopoz, trigeminovasküler sistem

## SUMMARY

### **The relationship between blink reflex-sex hormone levels in postmenopausal migraine patients**

Dr. Özlem Düz

Migraine is a disorder which can last for years and is characterized with attacks and shows no symptoms between attacks. Brain stem and its trigeminovascular network have important roles in migraine pathogenesis. In this study, we aimed to determine the relationship between sex hormone levels and trigeminovascular system excitability with BR (blink reflex) in postmenopausal migraine patients. In this study, we enrolled 30 women patients who were older than 45 years and fit to the criteria for migraine without aura, and then we compared them to 30 healthy subjects. In the period without headache or at least 72 hours after headache, blink reflex study was practiced and serum estradiol and progesterone levels were measured.

On our patient group blink reflex R2 excitability threshold was lower than the control; therefore, we thought that migraine patients' brain stem excitability increases during the period without an attack. Moreover, patient group's left side R1 and R2 latencies were significantly lower than in the control group, which can mean pain localization and blink reflex latency levels might have a relationship. Weak increase in R2 amplitude in the patient group, which was obtained by repetitive stimulus, can be tied to cortical control impairment on brain stem and trigeminovascular system. With these results, brain stem and trigeminovascular network involvement in migraine pathogenesis is supported.

Key words: migraine, menopause, trigeminovascular system

## GİRİŞ (VE AMAÇ)

Migren, ataklarla seyreden ve ataklar arasında semptom göstermeyen uzun yıllar süren tekrarlayıcı bir bozukluktur. Baş ağrısı ve eşlik eden belirtiler, migrenli kişinin yaşantısını her zamanki gibi sürdürmesini engeller ve belirgin bir işgörmezliğe yol açar.

Migren tanısında dikkatli bir öykü alınması çok önemlidir. Fizik muayene temel olarak normaldir. Bugün için doğrulayıcı hiçbir tanı testi yoktur.

Migren sıklığı çocuklarda ve ileri yaşlarda cinsiyet farkı gözetmezken, puberteden sonra kadınlarda erkeklerdekine iki katına çıkar ve kadınların doğurgan olduğu yaşlar boyunca görülme sıklığı erkeklerden yüksektir. Bu durum kadın seks hormonları ile migren arasında bir bağlantının varlığını düşündürmektedir (1,2).

Yapılan çalışmalarla; özellikle östrojen hormonu olmak üzere, dişi seks hormonları seviyelerindeki dalgalanmalar migrenin tipini ve seyriyi etkilemektedir (2). Perimenopozal dönemde östrojen değerlerindeki değişiklikler ile ilişkili olarak migrende kötüleşme olup, postmenopozal dönemde iyileşme görüldüğü çeşitli çalışmalarla ortaya konulmuştur (3).

Ayrıca beyin sapı ve onun trigeminovasküler bağlantıları, baş ağrısı patogenezinde rol almaktadır (4,5). Migrende trigeminovasküler sistemin etkilenmesi insanlarda ve hayvanlarda yapılan deneysel çalışmalarla gösterilmiştir.

Nöroinflamatuvar teoriye göre migren atağı sırasında meninklerde oluşan nörojenik inflamasyon, trigeminal sinir terminallerinin aktivasyonu yoluyla ağrıyı ortaya çıkarır (6). Migren atağı sırasında trigeminal sinirin aktivasyonunun öncelikle A delta liflerini uyardığı ve bunun sonucunda selektif kalsitonin geni ile ilişkili peptidin (CGRP) salınımının ortaya çıktığı gösterilmiştir (7). Trigeminal sinir liflerinden salındığı düşünülen CGRP'nin, migrende ağrı atağı sırasında

juguler venöz kanda arttığı tespit edilmiştir (8). Trigemiovasküler sistem, elektrofizyolojik olarak göz kırpma refleksi (GKR) ile kısmen değerlendirilebilmektedir.

Bu çalışmada postmenopozal dönemdeki kadınlarda seks hormon düzeyleri ile trigeminovasküler sistem arasındaki ilişkinin göz kırpma refleksi yanıtı ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Böylece migren patofizyolojisi ve beynin duyarlılık düzeyi araştırılması ile ilgili yeni verilere ulaşmak umut edilmektedir.

## GENEL BİLGİLER

### MİGREN TANIMI

Migren, nörolojik, gastrointestinal ve otonom değişikliklerin çeşitli biçimlerde eşlik ettiği, primer, epizodik bir baş ağrısı bozukluğudur (9). Migren aynı zamanda “genetik olarak yatkın bireylerde, santral sinir sistemindeki döngüsel değişmelere veya bir takım uyarılara bağlı nörovasküler reaksiyonların ürünü olarak aralıklarla gelen baş ağrısıdır” şeklinde de tanımlanabilir (10). Şiddeti, sıklığı, lokalizasyonu ve süresi değişken, sıklıkla zonklayıcı baş ağrısı atakları ile karakterizedir. Ataklara bulantı, kusma, fotofobi, fonofobi ve halsizlik eşlik eder (11).

### EPİDEMİYOLOJİ

Migren bireyin hayat kalitesi ve iş gücünü düşüren, prevalans ve insidansı yüksek olan bir hastalıktır. 2006 yılında Avrupa’da yapılan epidemiyoloji çalışmasında, migren prevalansı %9.6 ile %24.6 (ortalama %13.7) olarak bulunmuştur. Kadınlarda bu oran %6.9 - %25 (ortalama %16.6), erkeklerde ise %2.7 - %13 (ortalama %7.5) olarak tespit edilmiştir (12,13). Ülkemizde 15-55 yaş grubunda migren prevalansı % 16.4 olarak bulunmuş olup, bu oran kadınlar için % 21.8, erkekler için % 10.9 belirlenmiştir (14). Migren prevalansı yaş, cinsiyet ve ırka bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Beyaz ırkta prevalans, siyah ve sarı ırka göre daha yüksektir. Prepubertal çocuklarda, cinsiyet ayırımı belirgin değilken, erişkinler arasındaki erkek/kadın oranı 1/2 ve 1/3 olarak bildirilmiştir. Kadınlarda daha sık olmasının nedeni kesin olarak bilinmemesine rağmen kadın cinsiyet hormonlarının bu durumla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. En sık başlama yaşı 2. ve 3. dekattadır. Migren prevalansı 4. dekata ulaşınca kadar artış gösterirken, bu dekat sonrasında kadınlarda daha fazla olmak üzere prevalans yaşla birlikte azalır. Elli yaş üzerinde ilk kez migren ataklarının başlamasına %2 oranında rastlanmaktadır (15,16).

## **SINIFLAMA**

Migren tanısını koymada objektif bir belirleyici yoktur. Hastanın medikal öyküsü, ağrının başlangıç yaşı, lokalizasyonu, ağrı özellikleri, birlikte olan belirtiler ve nörolojik disfonksiyon belirtileri önemli faktörlerdir (17,18). Fizik ve nörolojik muayene ile laboratuvar incelemeleri genellikle normal bulunur ve bunlar, ikincil baş ağrılarını dışlamada işe yarar. Migren ve diğer baş ağrısı bozukluklarının tanısında kullanılacak tanı ölçütleri 1988 yılında Uluslararası Baş ağrısı Derneği (IHS) tarafından yayınlanmış, 2004 yılında IHS tarafından yeniden düzenlenmiştir (19,20,21) .

## **BAŞAĞRISI BOZUKLUKLARININ ULUSLARARASI SINIFLAMASI (International Classification of Headache Disorders-ICHD-II) (2004) (21)**

### **1. MİGREN**

#### **1.1 Aurasız migren**

#### **1.2 Auralı migren**

1.2.1 Migren baş ağrılı Özgün aura

1.2.2 Non-migren baş ağrılı Özgün aura

1.2.3 Baş ağrısız özgün aura

1.2.4 Ailesel hemiplejik migren

1.2.5 Sporadik hemiplejik migren

1.2.6 Baziler tip migren

#### **1.3 Sıklıkla migren öncülü olan çocukluk çağı periyodik sendromları**

1.3.1 Döngüsel kusmalar

1.3.2 Abdominal migren

1.3.3 Çocukluk çağının iyi huylu paroksizmal vertigosu

#### **1.4 Retinal migren**

#### **1.5 Migrenin komplikasyonları:**

- 1.5.1 Kronik migren
- 1.5.2 Status migrenozus
- 1.5.3 İnfarktsız ısrarlı aura
- 1.5.4 Migren infarktı
- 1.5.5 Migrenin tetiklediği nöbet

#### **1.6 Olası migren**

- 1.6.1 Olası aurasız migren
- 1.6.2 Olası auralı migren
- 1.6.3 Olası kronik migren

#### **1.1 Aurasız Migren**

##### **Tanımlama:**

Baş ağrısı, 4-72 saat süren ataklar halinde kendini gösteren yineleyici bir bozukluktur. Tek yanlı yerleşim, zonklayıcı nitelik, orta veya şiddetli yeğnlik, günlük fiziksel aktivite ile artış, bulantı ve/veya fotofobi ve fonofobi ile birliktelik baş ağrısının tipik özelliğidir.

##### **Tanı Ölçütleri**

- A- B ve D ölçütlerini karşılayan en az 5 atak ,
- B- 4-72 saat süren baş ağrısı atakları (tedavi edilmemiş veya başarısız tedavi edilmiş)
- C- Baş ağrısı izleyen özelliklerden en az ikisine sahiptir: :
  - 1. Tek taraflı yerleşim,
  - 2. Zonklayıcı nitelik,
  - 3. Orta veya şiddetli ağrı,
  - 4. Günlük fiziksel aktivite (örneğin yürüme veya merdiven çıkma) ile artış ya da onlardan kaçınmaya neden olma
- D- Baş ağrısı sırasında aşağıdakilerden en az birisi :
  - 1. Bulantı ve /veya kusma,
  - 2. Fotofobi ve fonofobi.
- E- Başka bir bozukluğa bağlanamaz.

#### **1.2. Aurah Migren**

Geri dönebilen, sıklıkla Geri dönüşümlü, sıklıkla ve yavaş yavaş 5-20 dakikanın üzerinde gelişen ve 60 dakikadan kısa sürede sonlanan fokal nörolojik

belirtilerle belirlenen ataklarla kendini gösteren yineleyici bozukluk. Aurasız migren özellikleri ile baş ağrısı sıklıkla aura belirtilerini izler . Daha seyrek olarak, baş ağrısının migrenöz özellikleri olmayabilir veya baş ağrısı tümüyle yoktur.

### **Tanı Ölçütleri**

A. B ölçütlerini karşılayan en az 2 atağın varlığı,

B. Aşağıda belirtilen 4 özellikten en az 3 tanesi olmalı :

1. Bir veya daha fazla sayıda, tümüyle geri dönüşümlü olan ve fokal serebral kortikal ve/veya beyin sapı fonksiyon bozukluğuna işaret eden aura belirtilerinin olması,

2. Dört dakikadan daha uzun sürede yavaş yavaş gelişen en az bir aura belirtisi yada 2 veya daha fazla sayıda ardı sıra gelişen belirtiler,

3. Aura belirtileri 60 dakikadan uzun sürmemeli

4. Baş ağrısı, aurayı takiben 60 dakika içinde gelişmeli (Baş ağrısı aura olmadan önce veya aura ile birlikte başlamış olabilir)

C. Başka bir bozukluğa bağlanamaz.

#### **1.2.1. Migren baş ağrılı Özgün aura**

Görsel, duysal veya konuşma ile ilgili belirtilerden oluşur.

#### **1.2.2 Non-migren baş ağrılı Özgün aura**

Görsel, duysal veya konuşma ile ilgili belirtileri içeren tipik auradır. Baş ağrısı aurasız migren tanı ölçütlerini taşımaz.

#### **1.2.3 Baş ağrısız özgün aura**

Görsel, duyusal ve/veya konuşma ile ilgili belirtileri içeren tipik auraya baş ağrısı eşlik etmez. Burada baş ağrısı ya hiç gelişmez ya da auradan sonraki 60 dakika içerisinde başlamaz.

#### **1.2.4 Ailesel Hemiplejik Migren (AHM)**

Motor kuvvetsizlik ile birlikte olan auralı migren ve en az birinci veya ikinci derecede akrabasında motor kuvvetsizlik içeren auralı migren vardır.

#### **1.2.5. Sporadik Hemiplejik Migren**

Motor kuvvetsizlik içeren auralı migren fakat hiçbir birinci derece veya ikinci derece akrabasında motor kuvvetsizlik içeren aura yoktur.



### **1.2.6 Baziler Tip Migren**

Beyinsapı ve/veya her iki hemisferin aynı zamanda etkilenmesi ile ortaya çıkan auralı migren belirtileri, fakat kuvvet yitimi yoktur.

### **1.3. Sıklıkla migren öncülü olan çocukluk çağı periyodik sendromları**

#### **1.3.1. Döngüsel Kusmalar**

Herbir hastada alışılmış biçimde stereotipik olan yineleyici, epizodik, kusma ve yoğun bulantı atakları. Ataklar solukluk ve letarji ile birlikte. Ataklar arasında belirtiler tam olarak geçer.

#### **1.3.2. Abdominal Migren**

Temel olarak çocuklarda görülen ataklar arası dönemlerin normal olduğu 1-72 saat süren epizodik orta hat abdominal ağrı atakları ile belirlenen, idiopatik yineleyici bozukluk. Ağrı orta ile şiddetli arasında ve bulantı kusma gibi vazomotor belirtiler ile birlikte.

#### **1.3.3. Çocukluk çağı benign paroksizmal vertigosu**

Olasılıkla heterojen olan bu bozukluk diğer yönden sağlıklı çocuklarda hiçbir uyarı olmadan ortaya çıkan ve kendiliğinden düzelen yineleyici kısa vertigo atakları ile belirlenir.

### **1.4. Retinal Migren**

Migren baş ağrısı ile birlikte parlak ve dalgalanan ışıklar, skotomlar veya körlüğü içeren tek gözde yineleyici görsel bozukluk atakları.

### **1.5 Migren Komplikasyonları**

#### **1.5.1 Kronik migren**

İlac aşırı kullanımı olmaksızın 3 aydan uzun süreli, ayda 15 gün veya daha fazla ortaya çıkan migren baş ağrısı .

#### **1.5.2. Migren statusu**

Tedavi edilmiş veya edilmesin 72 saatten uzun süren, güçten düşüren migren atağıdır.

#### **1.5.3. İnfarktsız ısrarlı aura**

İnfarktın radyografik kanıtları olmaksızın bir haftadan uzun devam eden aura belirtileri.

#### **1.5.4. Migrenöz infarkt**

Nörogörüntüleme ile gösterilmiş uygun alanlarda iskemik beyin lezyonlarının eşlik ettiği bir veya daha fazla migrenöz aura belirtileri.

#### **1.5.5. Migrenin tetiklediği epileptik nöbet**

Migren aurası ile tetiklenmiş bir nöbet.

#### **1.6. Olası Migren**

Yukarıda kodlanan bozuklukların tüm ölçütlerini karşılamada maddelerden bir tanesinin yetersiz kaldığı baş ağrısı ve/veya ataklar.

### **MİGREN TANISI VE KLİNİK EVRELERİ**

Migren baş ağrısı, binlerce yıldan beri bilinen klinik bir varlıktır. Migren tanısı, baş ağrısı özelliklerine ve ilişkili diğer belirtilerin geçmişe yönelik olarak değerlendirilmesine dayanır. Fizik ve nörolojik muayene ile laboratuvar incelemeleri genellikle normal bulunur. Bir migren atağı sadece baş ağrısından oluşmamakta, süreç dört farklı evreyi kapsamaktadır. Baş ağrısından saatler ya da günler önce ortaya çıkabilen *prodrom evresi*, eğer auralı migren atağıysa baş ağrısından dakikalar önce görülen *aura evresi*, ardından *baş ağrısı evresi* ve sonrasında *iyileşme evresi* görülmektedir.

#### **Prodrom Evresi**

Migren hastalarının yaklaşık olarak %20-60'ında baş ağrısından önceki saatler ve günler içerisinde öncü fenomenler görülür. Bunlar kişiden kişiye çok değişkenlik gösterebilirken hastalar genelde duygudurum veya davranışlarında ani ortaya çıkan fiziksel, psikolojik, nörolojik veya otonomik özellikler gösterebilen çeşitli değişikliklerden yakınır. Depresif duygudurum, aşırı uyku, huzursuzluk, konuşkanlık, öfori, hiperaktivite, fotofobi, fonofobi, esneme, iştahsızlık, susama, sık idrara çıkma, sıvı retansiyonu, diyare, konstipasyon, ışık ve sese hassasiyet, üşüme hissi görülen diğer prodromal belirtilerdir. Bu belirtilerin limbik sistem, sirkadiyen ritimleri düzenleyen hipotalamusun suprakiazmatik ve diğer beyin sapı nükleuslarında oluşan değişikliklerden köken aldığı düşünülmektedir.

### **Aura Evresi**

Migren aurası, genellikle başağrısından önce ortaya çıkan, ağrının habercisi olabilen geçici fokal nörolojik bir defisittir. Aura, 5-20 dakika içinde gelişir ve sıklıkla 60 dakikadan kısa sürer. En sık rastlanılan görsel auralar; skotom, körlük, ışık çakmaları, noktalanmalar veya hareket eden basit geometrik şekiller şeklindeki auralardır. Aura semptomları genellikle sağ veya sol homonim görme yarısında beyaz veya renkli, yay şeklinde titreşen ışıklar ile başlar. Kademeli olarak ışık yayları genişler ve daha belirgin hale gelip görme alanının giderek daha fazla bir kısmını kaplar ve temporal homonim hemianopsiye dönüşür. Zig-zag şekilleri (taikopsi), kırık çizgiler veya çeşitli renklerden oluşan parıldayan çizgi paternleri görme alanı boyunca ilerleyebilir. 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 vizüel bulgular eşlik edebilir veya etmeyebilir ( 22,23,24 ) .

### **Baş ağrısı Evresi**

Baş ağrısı, %60 oranında tek taraflıdır fakat hastaların %40'ında ağrı başlangıçtan itibaren iki yanlı olabilir. Ağrı sıklıkla frontotemporal ve oküler bölgede yerleşir. Hastaların çoğunda zonklayıcı bir ağrı vardır. Genellikle orta-ağır şiddettedir ve fiziksel aktiviteyle artış gösterebilmektedir. Baş ağrısına en sık eşlik eden bulgular; bulantı ve kusmadır. Bulantı hastaların %90'ında görülürken, kusma %50'sinde görülür. Hastalar tipik olarak ışık ve sese rahatsızlık duyarlar. Baş ağrısı sırasında görülebilecek diğer sistemik belirtiler arasında; bulanık görme, burun tıkanıklığı, iştahsızlık, açlık, diyare, karın ağrısı, poliüri, solukluk veya daha nadir olarak kızarıklık, sıcaklık veya soğukluk hissi, üşüme veya titreme, terleme, çarpıntı veya boşluk hissi, baş dönmesi, önceden belirgin olmayan arter veya venin belirgin hale gelmesi, ensede sertlik veya hassasiyet yer almaktadır. Baş ağrısı 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 (23).

#### **Postdrom 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.

### **MİGREN PATOFİZYOLOJİSİ**

Migren baş ağrısı, genetik yatkınlığı olan bireylerde santral sinir sisteminin endojen veya eksojen çeşitli uyaranlara verdiği santral bir yanıt olup; nöronal ve vasküler olaylar zinciri sonucu ortaya çıkmaktadır. Migrenin patofizyolojisini açıklamak için oluşturulan ilk bilimsel hipotez, klasik vasküler teoridir. 1930 yıllarının sonunda ilk kez Harold Wolff, migren atağı sırasındaki hastaların temporal arter çaplarını ölçmüş ve arterlerin dilate olduklarını bulmuştur. Baş ağrısına neden olan diğer olaylar, o dönemde net olarak anlaşılmasada artmış vasküler pulsasyon ve vazodilatasyonun reseptörleri aktive edebileceği, bu aktivasyonun perivasküler sinirlerdeki nöropeptid aktivitesini artıracığı, nöropeptidlerdeki artışın da ağrıya neden olabileceği düşünülmüştür. Fakat sonraki yıllarda elde edilen yeni bilgilerin ışığında, migren patofizyolojisinde klasik vasküler teoriden tamamen uzaklaşmış ve nörovasküler teori geliştirilmiştir. Vasküler teori kraniyel damarlardaki vazospazm ve vazodilatasyon ile migren semptomlarının ortaya çıktığını öne sürerken, nörovasküler teoriye göre baş ağrısında nöronal aktivasyona ikincil olarak vasküler değişiklikler görülmektedir. Nöral olaylar sonucunda ağrıya duyarlı yapılarda vazodilatasyon olmakta bu durum ise daha fazla trigeminal sinir aktivasyonu ve ağrıya yol açmaktadır (25,26,27) .

Trigeminal sinir oftalmik dalı aracılığı ile pia, araknoid ve dura materdeki damarları, intrakranyal damarların proksimalini inerve etmektedir. Trigeminal aksonların ve nosiseptörlerin perivasküler lokalizasyonu nedeniyle meninksler ve büyük damarlar ağrıya duyarlı iken trigeminal inervasyondan yoksun beyin parenkiminde ağrı duyusu bulunmamaktadır (28,29) . Küçük çaplı trigeminal sinir liflerinin bir kısmı aksonal dallanma nedeniyle hem pia-araknoid (orta serebral arter) hem de dural damarları (orta meningeal arter) inerve etmektedir (30,31). Trigeminal sinirin periferik aksonlarının aktivasyonu ağrı duyusunu trigeminal ganglion ve santral aksonları aracılığı ile ikinci nöronlarını oluşturan C2' den bulbusa kadar uzanan trigeminal nucleus caudalis (TNC) iletir. Periferik trigeminal aksonların aktivasyonu bir yandan da antidromik olarak içerdiği nöropeptitlerin (CGRP, substance P) perivasküler alana salınması ile vazodilatasyon, kan akımı artışı ve protein ekstravazasyonuna yani nörojenik inflamasyona neden olur. Bu vazodilatasyon ve ödem perivasküler trigeminal aksonların daha fazla uyarılmasına ve daha fazla ağrıya yol açmaktadır (6,32). Ağrı duyusu TNC'den çıkarak beyin sapında orta hatta çapraz yapıp trigeminal lemniskusu oluşturarak talamusun posteromedial ventral çekirdeğinde sonlanır, daha sonra primer somatosensoryel korteks ve singulat kortekse ulaşır. Ağrıya eşlik eden afektif ve emosyonel durumdan ise parabrakial nükleus, talamusun intralaminar nükleusu, amigdala ve insuler korteksi içine alan farklı bir yolağın aktivasyonu sorumludur (33,34).

Migren atağı sırasında eksternal juguler ven kanında CGRP düzeyi artarken substance P düzeyi artmamaktadır. Bu veriler auralı ve aurasız migrende trigeminovasküler nöronların aktivasyonunu açıkça göstermektedir. İnsanlarda baş ağrısı sırasında sumatriptan verilmesi ile ağrının gerilemesine paralel olarak CGRP düzeyleri azalmaktadır; deney hayvanlarında da trigeminal ganglionun uyarılması sırasında da benzer bulgular elde edilmiştir (35,36) .

Lokus seruleus ve dorsal raphe nükleusları gibi aminojik beyin sapı nükleusları; serebral kan akımını düzenlemekte kortikal nöronal uyarılabilirliği

etkileyebilmekte ve endojen ağrı kontrol mekanizmalarını kontrol edebilmektedirler. Bu yapıların trigeminovasküler sistemi doğrudan veya dolaylı etkilemesiyle de ağrının ortaya çıkabileceği kuvvetli bir olasılık olarak görülmektedir (37) .

Yapılan pozitron emisyon tomografisi (PET) çalışmalarında, migren ağrısı sırasında kortikal yapılar ve beyin sapındaki bölgesel kan akımında artış saptanmıştır. Sumatriptanın, baş ağrısını giderirken beyindeki bölgesel kan akımı artışını geriletmediği, fakat beyin sapındaki bölgesel kan akımı artışının devam ettiği gözlenmiştir. Baş ağrısının geçmesine rağmen, beyin sapındaki bölgesel kan akımı artışının devam etmesi, bu aktivasyonun endojen anti-nosiseptif sistemdeki aktivite artışının dışında başka faktörlere de bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) ile migren atakları sırasında yapılan görüntülemelerde beyin sapı aktivasyonunun saptanması, migren patogenezinde beyin sapı aktivasyonunun önemli olduğunu desteklemektedir. Buna dayanarak beyin sapının migren jeneratörü olabileceği de öne sürülmüştür. Migren hastalarının bir kısmında baş ağrısından 20-40 dakika önce ortaya çıkan görsel semptomlara, oksipital lobdan kaynaklanan, yayılan nöronal ve glial eksitasyon neden olmaktadır. Son zamanlarda fMRI ve PET çalışmaları ile görsel aura semptomlarının altında yatan patofizyolojik mekanizmanın Leao'nun kortikal yayılan depresyon (CSD) dalgaları olduğu gösterilmiştir (38,39). CSD, 3-5 mm/dakika hızla kortekste yayılan nöronal ve glial depolarizasyon dalgası olup görsel aurayla ilişkilidir. Bu olay, aura sırasında tek taraflı oksipital lobdan yayılan nöronal ve glial bir eksitasyon dalgasıdır. CSD sırasında ekstrasellüler iyon ve nörotransmitterlerde geçici artış ve hiperemi, ardından uzun süreli beyin kan akımı ve nöronal uyarılabilirlikte azalma görüldüğü belirtilmiştir (40).

Aura ve migren arasındaki sebep sonuç ilişkisi, 2002 yılında laser speckle adı verilen yeni bir görüntüleme yöntemi kullanılarak gösterilmiştir. Bu yöntemle, serebral korteks ve dura materdeki kan akımı aynı anda görüntülenmiş ve intrinsik

beyin aktivitesinin yayılan kortikal depresyonun, meningeal trigeminal sinir uçlarını uyarabildiği görülmüştür. Kortikal depresyon sonrası korteks oligemi fazında iken dura materde 45 dakika süren kan akımı artışı ve vazodilatasyon izlenmiştir. Bu yanıtın trigeminal sinirinin oftalmik dalı aracılığıyla oluştuğu, beyin sapındaki ağrıya duyarlı çekirdeklerin uyarıldığı ve yayılan depresyonun trigeminal sinir uyarımı ile duramaterde nörojenik inflamasyona yol açtığı görülmüştür .

Son yıllarda bazı migren hastalarında, sistemik ve santral magnezyum defektleri bildirilmiştir. Magnezyum; mitokondrial oksidatif fosforilasyonla bağlantı içerisindedir ve NMDA reseptörleri üzerinde önemli bir role sahiptir. Bu nedenle magnezyum defisiti, mitokondriyal oksidatif fosforilasyon defisitlerine ve NMDA reseptör fonksiyonu üzerinde değişikliklere neden olabilir. Bu değişiklikler, nöronal polarizasyonu instabil hale getirir ve iyonik homeostazisi bozar. Bu durum nöronal hipereksitabiliteye yol açar ve spontan depolarizasyon eşiğini düşürür (41,42) .

Migren patofizyolojisine açıklık getiren bir diğer gelişme de serotonin reseptörlerinin alt tiplerinin ve dağılımlarının keşfi ile birlikte vazokonstriktör özellikleri nedeniyle kullanılan ergot alkaloidlerinin 5HT-1BD reseptör agonisti olduğunun anlaşılmasıdır. Daha sonra bu reseptörlerin spesifik agonisti olan triptanlar etkin migren ilaçları olarak geliştirilmiştir. 5HT-1BD reseptörleri trigeminal akson uçlarında yoğun olarak bulunmakta ve trigeminal aktivasyonu ve dolaylı olarak nöropeptid salınımını ve nörojenik inflamasyonu inhibe etmektedir (43,44) .

### **MİGREN VE HORMONLAR**

Migren sıklığı çocuklarda ve ileri yaşlarda cinsiyet farkı gözetmezken, puberteden sonra kadınlarda erkeklerdekinin iki katına çıkar ve kadınların doğurgan olduğu yaşlar boyunca görülme sıklığı erkeklerden yüksektir. Bu durum kadın seks hormonları ile migren arasında bir bağlantının varlığını düşündürmektedir (1,2). Adet, oral kontraseptifler, hormon replasman tedavisi, gebelik ve postpartum dönemde ortaya çıkan hormon değişiklikleri migrenin seyrinde değişimlere neden olabilir (45).

Perimenopozal dönemde östrojen düzeyindeki değişiklikler ile ilişkili olarak migrende kötüleşme olup, postmenopozal dönemde iyileşme görüldüğü çeşitli çalışmalarla ortaya konulmuştur (3). Migren atakları periyodik olarak adet başlangıcının iki gün öncesinden ve adet başlangıcından üç gün sonraya dek zaman içinde ortaya çıkıyor ve bunun dışında hiç gelişmiyor ise bu duruma "aurasız saf adet migreni " adı verilir. "Adet ile ilişkili aurasız migren" ise, adet döneminde oluşmasına ek olarak, döngünün diğer dönemlerinde de ortaya çıkabilen migren atakları için yapılan tanımlamadır (21) . Aurasız saf adet migreni ve menopozla ortaya çıkan migren, östrojen düzeylerinin düşmesi ile tetiklenir. Gebelik veya oral kontraseptiflerle olduğu gibi, yüksek östrojen hormon düzeyleriyle tetiklenen migren ise daha sıklıkla auralı migrendir. "Oral kontraseptif" kullanımı migreni iyileştirebilir, kötüleştirebilir veya etkilemeyebilir.

"Menopoz" ile birlikte migren ataklarının şiddeti ve sıklığı çoklukla azalır veya migren atakları tümüyle kaybolur. Bununla birlikte, fizyolojik ve cerrahi menopozların seyri farklılık gösterir. Fizyolojik menopozluların üçte ikisinde migren ataklarının şiddeti ve sıklığı azalır, cerrahi menopozluların üçte ikisinde ise artış gösterir (45). "Gebelik" de migren seyrini etkiler. Gebelikte migrenlilerin % 70 kadarının migren atakları ikinci ve üçüncü trimesterde azalır veya kaybolur (46).

## **MENOPOZ**

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) menopozu "ovaryum aktivitesinin yitilmesi sonucunda adetin kalıcı olarak sonlanması" olarak tanımlamaktadır ve fizyolojik olarak folikül fonksiyonlarının kaybına bağlı olarak ortaya çıkan östrojen sekresyonunda azalma ile ilişkilidir. Adet kesilmesinden yaklaşık on yıl kadar önce over fonksiyonlarının azalmaya başlaması ve ardından menopoz , ilerleyici doku atrofileri ve yaşlanmanın ortaya çıkacağı uzun geçiş dönemi menopozdan ayrı bir tanımlamayla klimakteryum olarak adlandırılır . Menopoz, klimakteriyumda bir nokta olmasına karşın , kadın hayatının en önemli dönüm noktalarından birisidir. Genel olarak klimakteriyum ani ve köklü bir psikofizyolojik olay olarak tanımlanır, overdeki morfolojik ve fonksiyonel değişmelere bağlı hormonal dengenin



bozulması , özellikle östrojen eksikliği sonucu fizyolojik bir olayın, yaşamı ve yaşam kalitesini bozan patolojik bir döngüye girmesine neden olmaktadır.

*Klimakteryum evreleri ;*

*Premenopoz* : Yaklaşık 40 yaş civarında düzensiz siklusların başlaması ile menapoz arasındaki süre,

*Menopoz* : Son spontan adet kanaması ,

*Perimenopoz* : Menopoz ile postmenopoz arasındaki geçiş fazı,

*Postmenopoz* : Son spontan adet kanamasından 12 ay sonra başlayan dönemdir(47).

### **Menopoz Fizyolojisi**

Adet düzensizliklerin başlangıcı ile birlikte tanımlanan perimenopozal geçiş dönemi, menopoz ile birlikte sonlanır. Başlangıç yaşı ortalama 46'dır.(39-51 yaş) Yaklaşık süresi 5 yıldır. Bu dönemlerde anovulasyon daha sık görülür. Bu dönemde yükselmiş foliküler uyarıcı hormon (FSH) düzeyleri, inhibin azalması, normal luteinleştirici hormon (LH) düzeyleri ve hafifçe yükselmiş östradiol düzeyi ile karakterizedir. İnhibin kaybı ile östrojenin yalnız başına gonadotropinleri baskılamadaki yetersizliğini belirgin hale getirir. Gonadal yetmezliğin bir sonucu olarak , ovaryan östrojen ve progesteron üretimi ile FSH ve LH sekresyonu arasındaki ilişki menopoz öncesi dönemde değişmektedir. Yaklaşık 35 yaş civarında nadir olan anovuluar sikluslar 40 yaşından sonra yaygınlaşır. Bu nedenle ovaryan progesteron üretilemez. Azalan plazma östrojen seviyeleri hipofiz üzerindeki frenleyici etkisini kaybeder ve FSH düzeyi menopoz sırasında 100 mlÜ' nin (normalde 4-30 mlÜ ) üzerine çıkar. FSH' a benzer şekilde, LH seviyesi de postmenopozal dönemde artar.FSH düzeylerindeki artışın, menstruel fonksiyonların son on yılı boyunca ovaryan folliküllerden azalmış inhibin salgılanmasının sonucu olduğuna inanılmaktadır. Sonuçta FSH 10-20 kat, LH 3 kat artar ve maksimal artış menapozdan 1-3 yıl sonra meydana gelir. Postmenopozal dönem dolaşımdaki östradiol düzeyleri 10-30pg /ml'dir ve temel kaynağı estron ve androstenedionun periferik konversiyonudur (48) .

### **Hormonların Nöroendokrin Etkileri;**

Ovaryan hormon reseptörleri, amigdala, hipokampus, korteks, serebellum, locus seruleus, spinal kord ve periferik sinirlerde bulunmaktadır. Östrojen nöronlara uzun süreli etki ile intrasellüler reseptörlere etki eder, gen transkripsiyonu ve protein sentezini düzenler. Östrojen nöropeptid ve nöroaktif maddelerin sentez, ekspresyon ve reseptör aktivitelerini düzenler. Ayrıca nöronal uyarılabilirlik, sinaptik fonksiyon ve nöronal morfolojiye de etki eder. Bu yolla direk membranı etkileyen liganda bağlı iyon kanalları ve ikinci mesajcı sistem olan G proteini üzerinden etki eder. Östrojen nöron gelişimini sağlar, nöron hücre atrofisini önler, sinaptik iletiyi düzenleyici etki yapar. Östrojen düzeyi azaldığında sinaptik iletide ve nöronlarda yapısal anlamda değişiklik oluşur. Östrojen ayrıca total serebral ve serebellar kan akım hızını düzenleyerek serebral glukoz metabolizmasına katkıda bulunur. Östrojen kolin asetil transferaz enziminin sentezi için gereklidir. Postmenopozal dönem kadınlarda östrojen eksikliğinin hafıza bozukluğuna neden olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda HRT' nin nörodejeneratif hastalıklara karşı koruyucu etkisinin ortaya konması ile bu hipotez desteklenmiştir. Östrojen nöronları, beta-amiloid birikimi ve toksinler gibi oksidatif stres ajanlarının etkisinden korur. GABA, Ach, serotonin, noradrenalin ve melatonin düzeylerine etki eder (49).

### **MENOPOZ VE MİGREN**

Menopoz döneminde migren baş ağrısının klinik seyri oldukça değişkendir. Menopozun migren üzerindeki etkilerine yönelik yapılan çalışmalar sınırlıdır. Bu çalışmalara göre; migren baş ağrısı menopoz döneminde %8-36 oranında iyileşir, %9-42 oranında kötüleşir, %24-67 oranında değişmediği bildirilmiştir (50).

Cerrahi olarak menopoza girmiş hastalarda doğal menopoza girenlere göre migren baş ağrısında %38-87 oranında kötüleşme olduğu bildirilmiştir. Bu verilere göre östrojen düzeyinde ani çekilmenin (oofektomi ile ortaya çıkan cerrahi menopoz), kademeli olarak geri çekilmeye (doğal menopoz) göre migren baş ağrısı için tetikleyici bir faktör olduğunu göstermektedir (50).

## GÖZ KIRPMA REFLEKSİ (GKR)

Göz kırpma istemli, spontan ve refleks olarak yaratılabilen, göz gibi çok önemli bir organı korumaya yönelik bir devinim kompleksidir. Göz kırpma devinimi levator palpebra kasının tonik aktivitesinin geçici kaybı veya gevşemesi, göz kapakları ve periorbital bölgeyi çepeçevre saran orbikülaris oküli kasının ise hızlı-fazık kasılması ile birlikte gider. Bu karşılıklı innervasyon bazı fizyolojik ayrıntıları içerse bile, hem istemli, hem de spontan ve refleks göz devinimleri için geçerlidir (51). Supraorbital sinirin (SOS) tek taraflı olarak yüzeysel bipolar elektrotlar ile uyarılması ve yüzeysel/iğne elektrotlar ile orbikülaris oküli kaslarından iki taraflı kayıtlanması sonrasında elde edilebilen polisinaptik refleks Göz Kırpma Refleksi olarak bilinir. SOS'un uyarılması ile orbikülaris oküli kaslarından elde edilen yanıtlar erken ipsilateral R1, geç bilateral R2 yanıtlarıdır (51-55).

GKR'nin afferent arkını trigeminal sinirin duysal lifleri, efferent arkını ise fasiyal sinirin motor lifleri oluşturur. Klinik çalışmalar, R1'in pons'ta V. kranial sinirin ana duysal çekirdeği üzerinden, R2'nin medulla oblongatada spinal çekirdek ve VII. Kranial sinir üzerinden yayıldığını ileri sürmüştür (56-59). GKR, çalışmaları son yüzyılın orta yarılarında itibaren rutin EMG pratiğine girmiş ve yararı kanıtlanmış bir elektrodyagnostik testtir. Refleks çekici ile ortaya çıkarılan tipini ilk kez 1896'da Overend tanımlamıştır (51,55). Weddel ve arkadaşları, 1944'te fasiyal paralizili vakaların değerlendirilmesi amacıyla ilk EMG çalışmasını yapmışlardır (60). İlk kez 1952'de Kugelberg tarafından hem elektriksel hem de mekanik uyarı ile elde edilen yanıtlar EMG yöntemi ile analiz edilmiştir (55). Rushworth, 1962'de konuyu daha ayrıntılı olarak incelemiş ve yöntemin kliniğe uygulanmasını göstermiştir. 1970'li yıllardan itibaren konuya olan ilgi artmış ve rutin EMG pratiğine girmiştir (51, 61).

Trigeminal sinir baş, yüz, ağız boşlukları ve nazal boşlukların duysal; çiğneme kaslarının motor ve proprioseptif duyu innervasyonunu sağlar. Trigeminal sinirin efferent motor lifleri pons'ta yer alan nükleus motorius nervi trigemini'den başlar ve bu nükleus her iki traktus kortikobulbaristen bilateral lifler alır. Sinüs

kavernozusun lateralinde bir dura cebi içinde yer alan trigeminal ganglion (semilunar ganglion, gasser ganglionu)'da bulunan hücrelerin periferik uzantıları duysal lifleri oluştururlar. Bu lifler pons'un lateral kısmına ulaşırlar ve pons'tan içeri girerler. Trigeminal gangliona ulaşan üç trigeminal dal oftalmik, maksiller ve mandibuler sinirler olarak adlandırılır. Oftalmik dal kafa, burun ve orbita civarının derisini innerve eder ve en iyi orbita üst duvarında süperior orbital fissür hizasında uyarılır. Maksiler dal şakak, üst dudak kısmen de yanak bölgesinin derisini innerve eder. Mandibuler dal hem duysal hem motor lifler taşır; kulak önü, alt çene derisinin duysal innervasyonunu sağlar ve çiğneme kaslarını innerve eder. Trigeminal sinirin intramedüller lifleri ve bunların çekirdekleri mezensefalondan servikal omurilik üst kısımlarına kadar geniş bir alana yayılmıştır.

Başlıca üç nükleus ön plandadır:

- 1) Esas duysal pons çekirdeği
- 2) Spinal trakt çekirdeği (pontobulber)
- 3) Mezensefalik çekirdek

Trigeminus duysal liflerinin %50'si pons çekirdeğinde, % 50'si spinal traktus çekirdeğinde sonlanır. Esas duysal pontin çekirdek hafif dokunma duyusunun algılanmasını sağlar. Spinal trigeminal çekirdekte oftalmik lifler ventrolateral, maksiller lifler ara pozisyonda, mandibuler lifler de dorsomediyal yerleşimlidir. Bu çekirdek yüzün ağrı ve ısı duyusunun algılanmasını sağlar. Mezensefalik çekirdeğe trigeminal kaslardan gelen proprioseptif afferent sinir liflerinin santral uzantıları doğrudan ulaşır (51,54, 62-64).

Fasiyal sinir ise uzun bir seyir izler. Ponsun 1/3 alt kısmında yer alan motor çekirdekten itibaren:

- 1) Ponsdaki fasiyal motor çekirdek ve intramedüller uzantıları,
- 2) İntrakraniyal motor kökler ve temporal kemikte meatus akustikus internus'a kadar seyreden fasiyal segment,
- 3) Temporal kemik içinde seyreden intratemporal segment,
- 4) Foramen stylomastoideustan çıktıktan sonraki ekstrakraniyal segmentlerden oluşmuştur (54,62,63).

GKR'nde trigeminal sinir uyarımı ile ortaya çıkan R1 yanıtı temel olarak pontin trigeminal çekirdek aracılığı ile dönmektedir. Oysa R2; ipsilateral beyin sapı yarımındaki trigeminal spinal traktus yoluyla pons ve medulla oblongatanın dorsolateral kısmı boyunca aşağı inen alt spinal trigeminal nükleusuna kadar ulaşır çapraz yapıp, hem ipsilateral hem de bilateral fasial sinir motor nöronlar (FSMN) ile bağlantı kuran bir döngünün yanıtıdır (51,54,65). Fasiyal sinir motor nöronları ve beyin sapındaki internöronlarının eksitabilitesi, Toparlanma eğrisi (TE) ile tayin edilmektedir. TE, birbirinin ardısına ikili uyarılar ile elde edilen yanıt amplitüd/alanlarının birbirlerine oranının dikey koordinata ve uyarılar arasında geçen zamanın yatay koordinata yerleştirilmesiyle oluşturulur. Bu eğrinin düşük uyarı aralıklarında yüksek değerlere kayması GKR-R2 komponentinin yolu üzerinde yer alan internöronların eksitabilite artışını göstermektedir (66).

R1 göz kırpma refleksi, A-beta grubu, ekstroseptif, orta çaplı myelinli, trigeminal afferent sinir lifleri ile taşınan kutanöz kökenli oligosinaptik bir reflektir. Trigeminal afferentler ponda esas duysal nükleusa varırlar, oradan ipsilateral fasiyal çekirdeğe tasınarak fasiyal orbikülaris okülü motor nöronlarını eksite ederler. Refleksin motor yolu fasiyal sinirdir. Orbikülaris okülü kasının uyarılması ile R1 refleksi ortaya çıkar. R1 in ortaya çıkışı esnasında göz kırpma hareketi yoktur. Ardışık uyarılarda habitüasyon göstermez. R1 yanıtı çeşitli supraorbital etkilere (bilinç bozukluğu ve kognitif etmenler gibi) dirençlidir. Kimura R1' deki gecikmenin pontin tutulumdan ileri geldiğini bildirmiştir (51,54).

R2 göz kırpma refleksi, düşük eşikli A-delta grubu, nosiseptif, ince myelinli trigeminal afferentleri ile taşınır. R2 refleks yolu ile ilgili lifler spinal trigeminal nükleusun kaudaline varmadan önce pons ve medulla oblongatanın dorsolateral bölgesindeki spinal traktusa ve oradan retiküler formasyon içinde fasiyal nükleuslara polisinsaptik medüller yollar ile iletilir. R2, R1'e göre daha az stabil bir reflektir. Ardışık, monoton elektriksel uyarılarda habitüasyon gösterir. R2 refleksi göz kırpma hareketlerine uyan zaman diliminde ortaya çıkar. Göz kırpma ile daha fazla ilişkili olan R2 refleksidir. R2 yüzde çok daha geniş alanların uyarımı

ile hatta ekstremiteler alanlarının uyarımı ile ortaya çıkabilir. R2 nin süresi R1'e göre daha uzundur. R2 nin amplitüd ve süresi şokdan şoka değişkenlik gösterir. Eğer saniyede 1 frekanslı tek şoklar düzenli aralıklarla verirse R1 de değişme olmazken R2 de giderek latans uzar, yanıtın süresi ve amplitüdü düşer, sonunda tümünden kaybolabilir; yani R2 alışma fenomeni gösterir. Kimura R2 latansındaki gecikmenin daha çok lateral medullar lezyonlardan ileri geldiğini bildirmiştir (51-55,62,63,65,67). R1 ve R2, özellikle R2 beyin sapında geniş bir nöral ağ organizasyonu içinde yer aldıklarından beyin sapı hastalıklarından sıklıkla etkilenirler. Bu reflekslerin başlıca etkilendiği alanlar fasiyal ve trigeminal sinir lezyonları ile pons ve bulbus tutulumlarıdır (51,54). Fasiyal sinir parezisinde ipsilateral yanıtlar alınamayabilir, erken dönemde yeniden ortaya çıkmaları ise iyi prognoz göstergesi olabilir. Hemifasiyal Spazm R2 yanıtında saptanan artış için fasiyal motor nöronlar ve beyin sapı internöronlar düzeylerinde hipereksitabileden bahsedilmektedir. Yine beyin sapı, kortiko-bulber ya da ekstrapiramidal tutulum bulguları olan hastalıklarda GKR'de çeşitli değişiklikler saptanmıştır. GKR'nin özellikle R2 bileşenine ait erken toparlanma Parkinson hastalarında tanımlanmış, ardından blefarospazm, spazmodik disfoni, servikal distoni gibi çeşitli fokal distoniler, hemifasiyal spazm gibi tablolarda da bu özelliğin olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (68,69,70) .

### **GÖZ KIRPMA REFLEKSİNİN ELDE EDİLME YÖNTEMİ**

Hasta yeterli oda ısısının sağlandığı bir ortamda gözleri açık veya yarı-kapalı, rahat bir halde sırtüstü pozisyonunda yatar. Yüzey elektrotları siniri uyarmak için veya uyarılmış aksiyon potansiyellerini kayıt için kullanılır. Kayıt elektrotu, orbikularis okuli kasının lateral üst veya alt kısmına yerleştirilir. Bunun yanına bir referans elektrotu konur. Sabit akım ünitesi kullanılarak supraorbital sinir bir taraftaki foramene yerleştirilmiş katot vasıtasıyla uyarılır. SOS uyarımında 0.1-0.2 msn süreli, dik açılı elektriksel şoklar uygulanır. Akım şiddeti ağrı eşliğinin altında olmalıdır. Akım şiddeti tüm yanıtların tam, net ve maksimal olmasını sağlayacak şekilde ayarlanmalıdır. Refleks yanıtlar eş zamanlı olarak her iki taraftaki orbikularis okuli kasında kayıt edilir (51-54). Başlangıçta kullanılan düşük akım

giderek arttırılıp maksimal ve sabit yanıt elde edilmeye çalışılır. Kişiler arasında amplitüd değerleri 50- 1500 mV gibi geniş bir aralıkta değişebileceğinden amplitüdün önemli olmadığı vurgulanmaktadır (67). R1'in ortaya çıkış sırasında göz kırpma hareketi yoktur. Monoton ardışık uyaranlarda habituasyon göstermez. R2 ünilateral SOS uyarımından yaklaşık 30 msn sonra belirir, yanıt hem ipsilateral hemde kontrateral orbikularis oküli kaslarında ortaya çıkar. Monoton elektrik uyaranlarda hemen habituasyon gösterir. R2 göz kırpma hareketine uyan zaman diliminde ortaya çıkar (51). Normal kişilerde, taraflar arasında R1 latansındaki farkın en çok 1.2 msn, tek tarafın uyarılması sonucu ipsilateral ve kontrateral elde edilen R2 latans farkının en çok 5 ms ve aynı tarafın ipsilateral ve kontrateral R2 latans farkının ise en çok 7 msn olabileceği belirtilmiştir. Latanslar için en üst sınır; R1 için 13 msn, ipsilateral R2 için 41 msn ve kontrateral R2 için 44 msn olarak tespit edilmiştir (53,54) .

### **MİGREN, GÖZ KIRPMA REFLEKSİ İLİŞKİSİ**

Beyin sapı ve onun trigeminovasküler bağlantıları, başağrısı patogenezinde rol almaktadır. Migrende trigeminovasküler sistemin etkilenmesi insanlarda ve hayvanlarda yapılan deneysel çalışmalarla gösterilmiştir. Trigeminoasküler sistem, elektrofizyolojik olarak göz kırpma refleksi (GKR) ile kısmen değerlendirilebilmektedir. Başağrılı hastalarda, GKRnin değerlendirildiği çalışmalarda migren, gerilim tipi başağrısı ve küme tipi başağrısında bazı anormallikler saptanmış fakat bu sonuçlar tam olarak doğrulanamamıştır (72).

Migren atağı sırasında yapılmış olan göz kırpma refleksi çalışmalarında; R1, ipsilateral ve kontrateral R2 latanslarında anlamlı bir değişiklik bulunamazken, hasta grubunda kontrol grubuna göre, ipsilateral ve kontrateral R2 amplitüd ve alanlarında düşüklük tespit edilmiştir. Bunun da bulboPontin seviyede nöronlar arasındaki hipoeksitabiliteye bağlı olabileceği belirtilmiştir (73).

Bir diğer göz kırpma refleksi çalışmasında migrenli hastalarda atak döneminde GKR uygulanmış . Atak dönemi başağrısız dönem ile

karşılaştırıldığında belirgin olarak R2 latansında azalma gözlenmiştir. Bu bulgu akut migren atağı sırasında santral trigeminal nöronların sensitizasyonunu desteklemektedir (74).

GKR, ikili stimülasyon tekniği ile beyin sapı ve motor korteks seviyesindeki internöronların uyarılabilirliğini araştırmak amacıyla da kullanılmaktadır. (68,75). İki elektiriksel uyarı eşit şiddette verilerek iki cevap elde edilir. R2 oranı (ikinci uyarı R2 amplitüdünün , ilk uyarının R2 amplitüdüne oranı) polisaptik refleksin inhibisyonun ölçümünü sağlamaktadır. Normal bireylerde fizyolojik olarak ikinci stimulusun R2 amplitüdü, ilk uyarının R2 amplitüdünden küçük olmalıdır. Kimura'nın yaptığı çalışmada (1973) Parkinson hastalığında kortikal inhibisyonun ortadan kalkmasıyla R2 oranı 1'den büyük saptanmıştır (76).

Migrende göz kırpma refleksi çalışmalarının bir kısmında R2 komponentinin habitüasyonunda azalma olduğu rapor edilmiştir. Bu bulgunun nöronal uyarılabilirlikteki artışın göstergesi olduğu düşünülmüştür (77). Bazı yazarlar migrendeki habitüasyon kaybını artmış kortikal hiperaktiviteye bağlamışlardır. Bu hiperaktivitenin, beyin sapındaki noradrenerjik ve dopaminerjik yapıların, özellikle rafe nükleusu ve lokus seruleusun disfonksiyonundan kaynaklandığı öne sürülmektedir.



## GEREÇ VE YÖNTEM

Uluslararası Başağrısı Derneğinin tanı ölçütlerine uyan(21) , Mart 2011 ve Ekim 2011 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Polikliniğine başvuran, 45 yaş üzeri aurasız migren tanı ölçütlerine uyan ve sistemik herhangi bir hastalığı olmayan 30 kadın hasta ile sağlıklı ve migreni olmayan 30 gönüllü katılımcı çalışmaya alınmıştır.

Nöroloji polikliniğine başağrısı şikayeti ile başvuran 45 yaşından büyük postmenopozal dönem kadın hastaların anamnez, özgeçmiş, ve soygeçmiş bilgileri alındı. Ayrıntılı sistemik ve nörolojik muayeneleri yapıldı.

Migrenli kadın hastalar ve başağrısız sağlıklı kadınlarda çalışmaya katılım ölçütleri olarak:

- 45 yaşından büyük olması,
- Postmenopozal dönemde olması,
- Migren atak ve profilaksi tedavisi almaması,
- Hormon düzeyi değişikliği ile giden sistemik hastalığı olmaması,
- Hormon replasman tedavisi veya herhangi bir nedenle hormon tedavisi görmemesi,
- Geçirilmiş cerrahi operasyon sonrası ovarium yetmezliğinin sonucu ortaya çıkan menopozal dönemde olmaması şart koşuldu.

Çalışma sonrasında hastaların tedavileri düzenlendi.

Çalışmaya katılan tüm bireylerden vakumlu jelli düz tüplere venöz kan örnekleri alındı. Kanlar alındıktan hemen sonra Biyokimya laboratuvarına ulaştırıldı. Kanlar 20 dakika oda ısısında pıhtılaşması beklendikten sonra, 2000 gravite (g)'de 7 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum örneklerinden aynı gün otoanalizörde (Roche Cobas 6000, Roche-Hitachi Diagnostics, Japonya) serum östradiol ve progesteron düzeyleri ölçümü yapıldı.

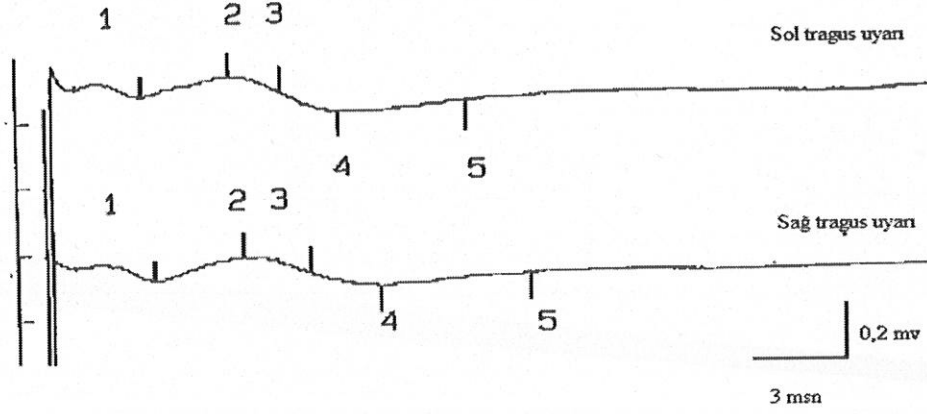
Hasta grubunda başağrsız dönemde ya da başağrsız atağından en az 72 saat sonra, tüm katılımcılara ; Medelec Premier Plus model EMG cihazı ile göz kırpma refleksi çalışması uygulandı. Kayıtlar sırt üstü yatar pozisyonda her iki göz için ayrı ayrı yüzeysel gümüş klorür elektrotlarla yapıldı. Her iki göz için ayrı ayrı aktif elektrot orbikülaris oküli kasının orbital kısmının ortasına, referans elektrot ise rima okülünün 2 cm dışına yerleştirildi (Şekil 1).



**Şekil -1:** Göz kırpma refleksi uygulaması

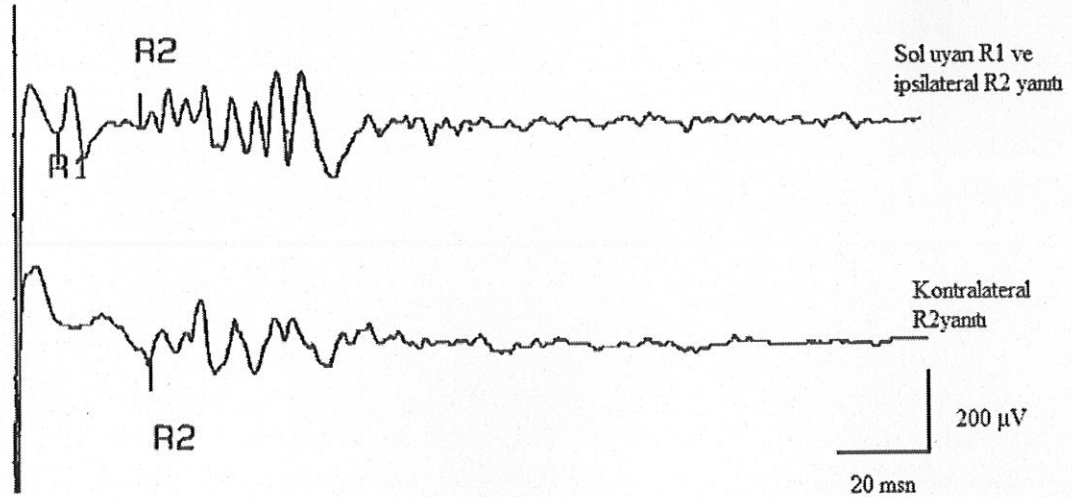
GKR kayıtlarında kullanılan parametreler ; süpürme hızı 50-200 msn, yüksek frekans filtresi 2kHz, düşük frekans filtresi 20Hz ve sensitivite 2.00mV olarak ayarlandı. İlk olarak sol ve sağ tragustan uyarı ile orbikülaris oküli kasından kayıtları ayrı ayrı direk motor yanıt elde edildi (Şekil 2). İlk elektrofizyolojik yanıtın gözlemlendiği en düşük stimulus şiddeti eşik değeri olarak belirlendi. Ayrıca sağ ve sol

taraf için ayrı ayrı direk motor yanıt latansı ve amplitüd değerleri elde edildi (sensitivite 2.00mV, timebase: 30 msn ).



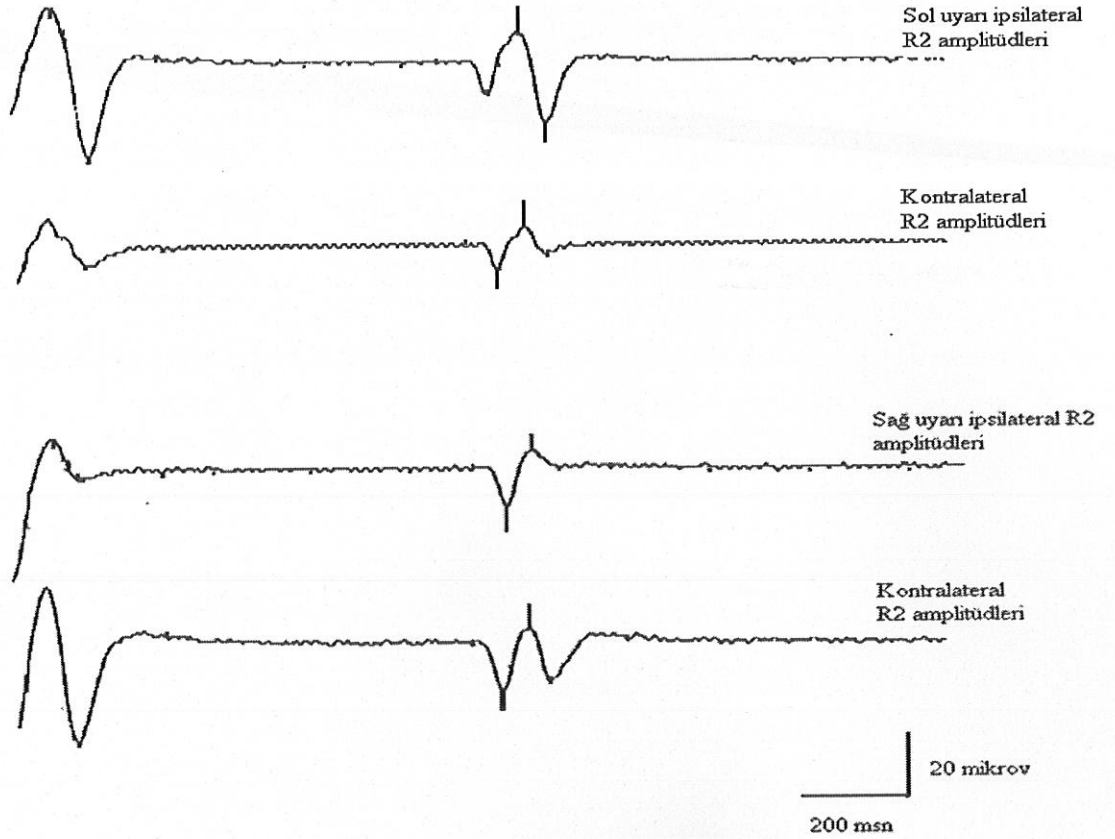
Şekil -2: Direk motor yanıt

Göz kırpma refleksi çalışması; supraorbital sinir uyarımı için cilt üzerinde, superior orbital çentik üzerinden R2 eşik değerinin 2,5-3 katı şiddetiyle (200-300 V) uyarı verilerek, orbikularis oküli kasından kayıtlarla önce sol sonra sağ taraf için ayrı ayrı uygulandı. Tek uyarı verilerek elde edilen R1, ipsilateral ve kontralateral R2 latansları ekran üzerinden imleçle okundu (sensitivite 2.00mV, timebase: 200 msn ). (Şekil 3)



Şekil -3: Göz kırpma refleks yanıtı

Takibinde 2 sn.lik süpürme zamanında 0,3 sn frekanslı, sensitivitesi 200 mikrovolt olarak, 500 msn ve 1000 msn aralıklı ikili uyarı verilerek ; birinci (şartlayıcı) uyarı ile ikinci (test) uyarıya verilen cevaplar kaydedilmiştir. Her bir uyarı aralığı için iki ayrı uyarı verilmiş ve refleks uyumunun önlenmesi amacıyla uyarılar rasgele olarak ve her bir seri için en az 1 sn beklenerek verildi. İki ayrı uyarı ile elde edilen "peak to peak" R2 amplitüd değerleri hesaplandı.



Şekil -4: 500 msn ve 1000 msn aralıklı ikili uyarı R2 amplitüdüleri

Hasta ve kontrol grubu GKR çalışmasında elde edilen verilerin istatistiksel analizinde; direk motor yanıt latansı, R1 latansı, ipsilateral ve kontralateral R2 latansları, ikili uyarı R2 amplitüd değerleri için bağımsız gruplarda t testi uygulandı. İkili uyarı ile elde edilen R2 amplitüdüleri ile seks hormon seviyeleri arasındaki ilişkinin araştırılması amacı ile Pearson korelasyon analizi uygulandı.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan olguların (30 migrenli hasta ve 30 başağrısız sağlıklı kontrol) yaş ortalamaları sırasıyla  $53,43 \pm 5,02$  ve  $53,90 \pm 6,85$  olarak saptanmış olup gruplar arası istatistiksel bir fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ).

Çalışmamızda serum östradiol ve progesteron düzeyleri karşılaştırıldığında, hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük seviyelerde olduğu, ancak gruplar arası analizinde istatistiksel bir farkın olmadığı tespit edildi ( $p > 0,05$ ) (Tablo 1).

**Tablo -1:** Katılımcıların östradiol ve progesteron düzeyleri

Östrojen ve progesteron değerleri	HASTA GRUP (n:30) ( $X \pm SD$ )	KONTROL GRUP (n:30) ( $X \pm SD$ )	P
Östrojen (pg/ml)	15,93 $\pm$ 11,49	19,43 $\pm$ 10,28	P=0,220
Progesteron (ng/ml)	0,16 $\pm$ 0,09	0,22 $\pm$ 0,15	P=0,081

Göz kırpma refleksi direk motor yanıt latans değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık saptanmadı (Tablo 2).

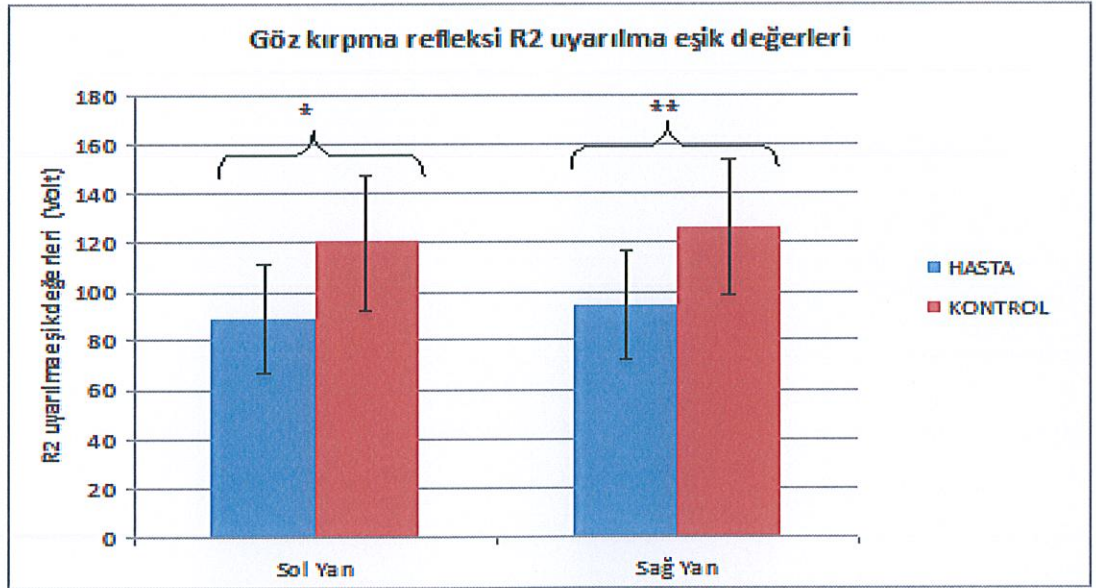
**Tablo -2:** Tragus uyarı ile direk motor yanıt latans değerleri

Direk motor yanıt latans değerleri (msn)	HASTA GRUP (n:30) ( $X \pm SD$ )	KONTROL GRUP (n:30) ( $X \pm SD$ )	P
Sol taraf	3,22 $\pm$ 0,47	3,25 $\pm$ 0,46	P=0,846
Sağ taraf	3,11 $\pm$ 0,43	3,27 $\pm$ 0,39	P=0,152

Hasta ve kontrol grubu GKR R2 uyarılma eşik değerleri karşılaştırıldığında, hasta grubunda kontrol grubuna göre R2 uyarılma eşik değerleri daha düşük olup, istatistiksel olarak farklılık saptandı ( $p<0,05$ ) (Tablo 3).

**Tablo -3:** Göz kırpma refleksi R2 uyarılma eşik değerleri

R2 eşik değerleri (Volt)	HASTA GRUP (n:30) (X± SD)	KONTROL GRUP (n:30) (X± SD)	P
Sol taraf	88,80± 22,38	119,76± 27,69	<b>P=0,000</b>
Sağ taraf	94,50± 20,2	126,33± 16,35	<b>P=0,000</b>



**Şekil -5:** Göz kırpma refleksi R2 uyarılma eşik değerleri

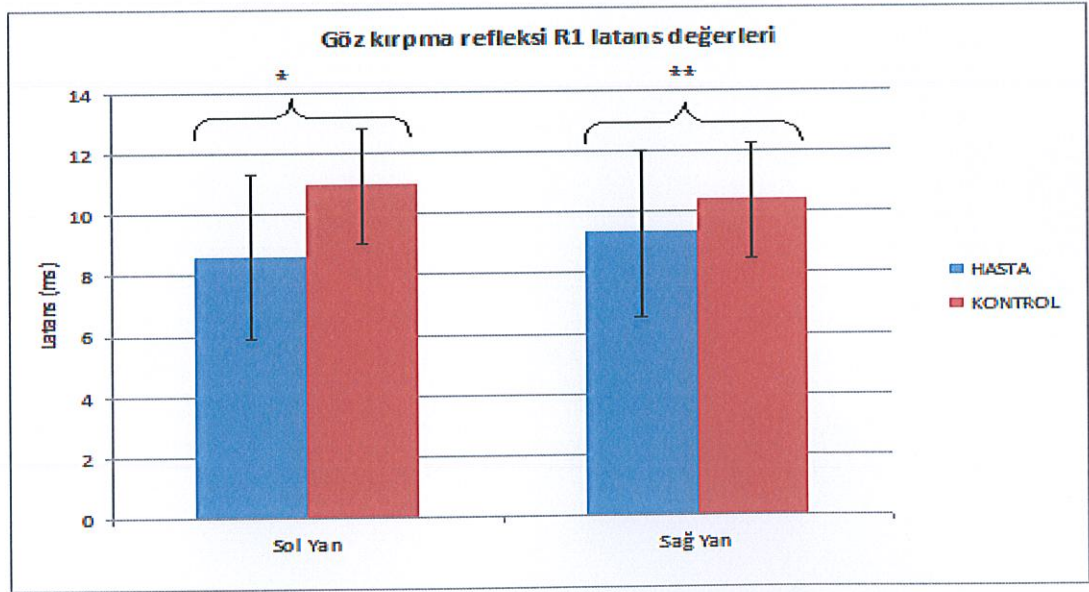
\*Bağımsız gruplarda t testi ( $P=0,000$ )

\*\* Bağımsız gruplarda t testi ( $P=0,000$ )

Hasta ve kontrol grubu GKR R1, R2 latans değerleri karşılaştırdığında, hasta grubunda sol taraf supraorbital sinirden uyarımla, GKR latans değerleri ve R1 latans/direk motor yanıt latans oranları kontrol grubuna göre daha düşük elde edilmiş olup, gruplar arası analizinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. (Tablo 4-5-6).

**Tablo -4:** Göz kırma refleksi R1 latans değerleri

R1 latans değerleri (msn)	HASTA GRUP (n:30) (X± SD)	KONTROL GRUP (n:30) (X± SD)	P
Sol taraf	8,62± 2,72	10,92± 1,88	<b>P=0,000</b>
Sağ taraf	9,28± 2,81	10,36± 1,74	P=0,079



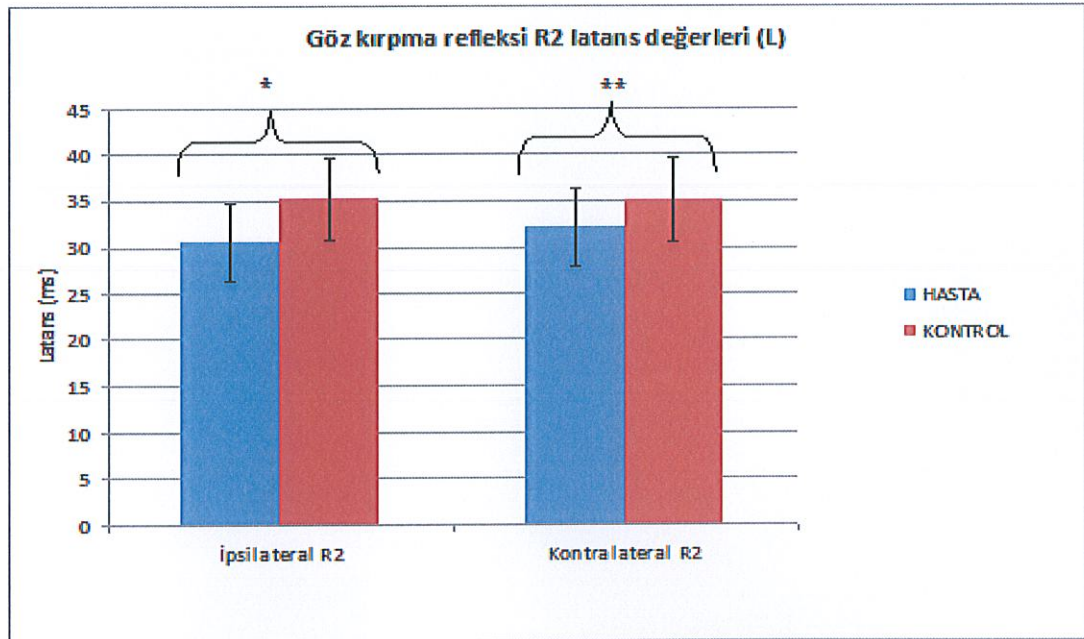
**Şekil – 6:** Göz kırma refleksi R1 latans değerleri

\*Bağımsız gruplarda t testi (P=0,000)

\*\* Bağımsız gruplarda t testi (P=0,079)

**Tablo -5:** Göz kırpm refleksi R2 latans değerleri

R2 latans değerleri (msn)	HASTA GRUP (n:30) (X± SD)	KONTROL GRUP (n:30) (X± SD)	P
SOL TARAF İpsilateral Kontrolateral	30,53± 4,28 32,03± 4,51	35,23 ± 4,91 35,03± 5,75	<b>P=0,000</b> <b>P=0,028</b>
SAĞ TARAF İpsilateral Kontrolateral	30,53± 4,71 31,95± 5,75	32,23± 4,98 31,98± 4,44	P=0,180 P=0,980



**Şekil – 7:** Göz kırpm refleksi R2 latans değerleri (Sol Yan)

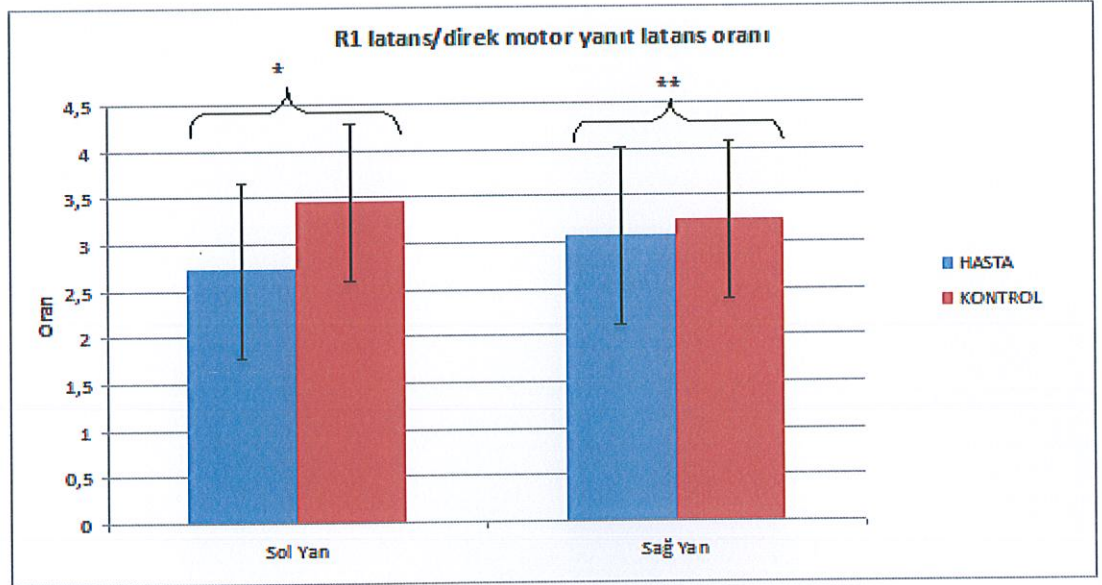
\*Bağımsız gruplarda t testi (P=0,000)

\*\* Bağımsız gruplarda t testi (P=0,028)



**Tablo -6:** R1 latans/direk motor yanıt latans değerleri

R1/Direk latans (msn)	HASTA GRUP (n:30) (X± SD)	KONTROL GRUP (n:30) (X± SD)	P
Sol taraf	2,72± 0,95	3,44± 0,84	<b>P=0,008</b>
Sağ taraf	3,06± 1,03	3,23± 0,75	P=0,056



**Şekil – 8:** R1 latans/direk motor yanıt latans değerleri

\*Bağımsız gruplarda t testi (P=0,008)

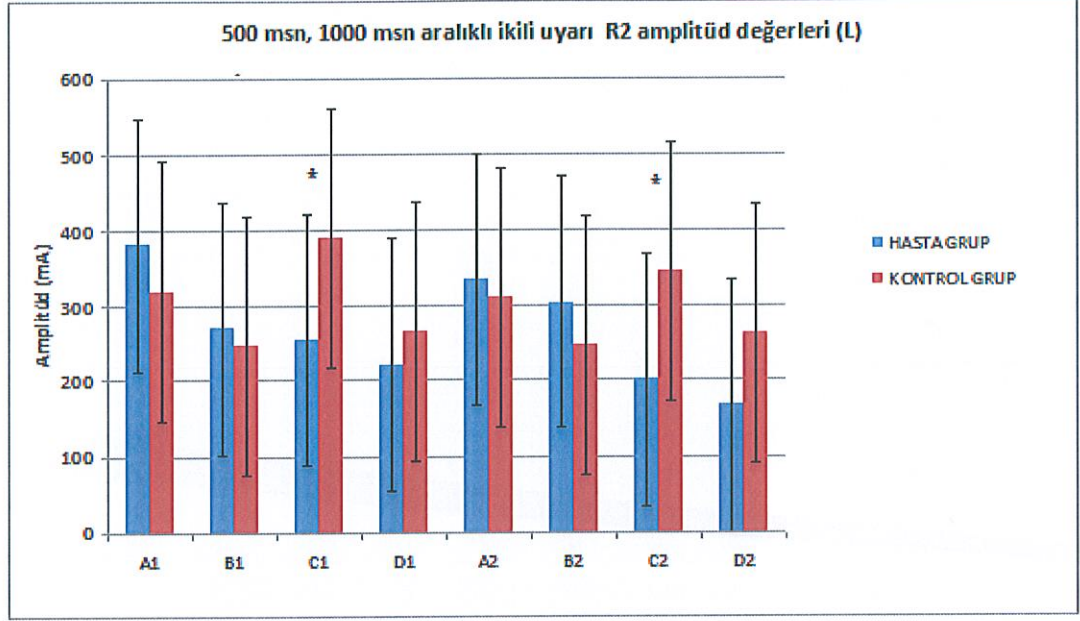
\*\* Bağımsız gruplarda t testi (P=0,056)

Bu çalışmada; 500 msn ve 1000 msn aralıklı ikili uyarılar ile elde edilen R2 amplitüd değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük elde edilmiş olup istatistiksel olarak farklılık saptanmıştır (p<0,05) (Tablo 7) .

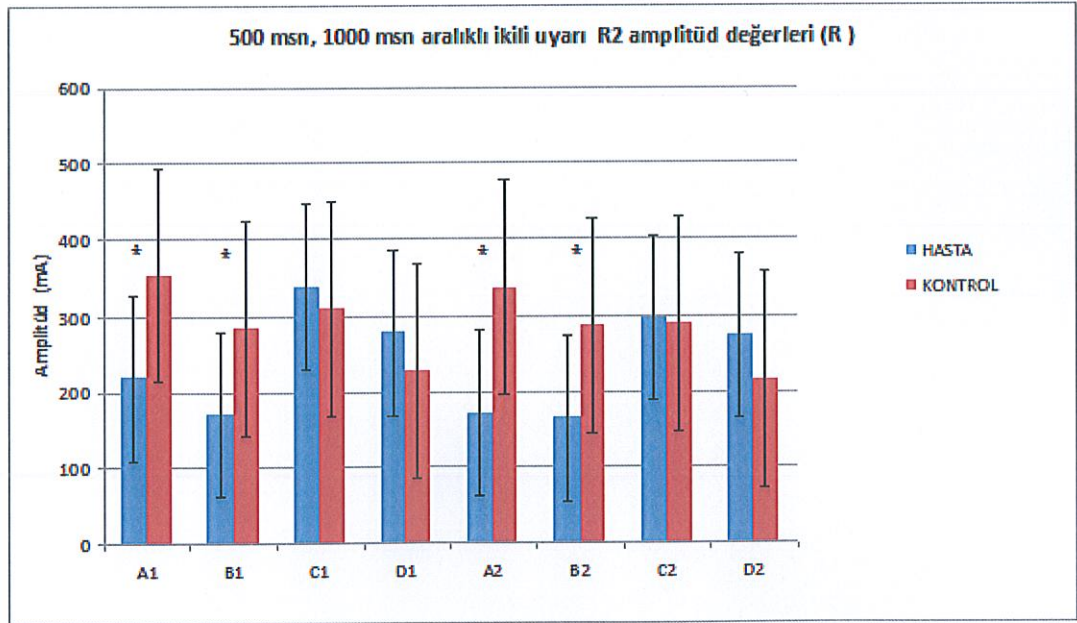
**Tablo -7: 500 msn, 1000 msn aralıklı ikili uyarı R2 amplitüd değerleri**

İkili uyarı R2 amplitüd değerleri ( $\mu\text{V}$ )	HASTA GRUP (n:30) ( $X \pm \text{SD}$ )	KONTROL GRUP (n:30) ( $X \pm \text{SD}$ )	P
<b>SOL TARAF</b>			
A1	379,8 $\pm$ 213,5	319,5 $\pm$ 310,6	P=0,384
B1	269,7 $\pm$ 189,3	245,3 $\pm$ 259,3	P=0,679
C1	254,6 $\pm$ 204,9	388,4 $\pm$ 256,5	<b>P=0,029</b>
D1	220,9 $\pm$ 198,4	265,4 $\pm$ 171,4	P=0,356
A2	333,0 $\pm$ 267,5	308,7 $\pm$ 310,1	P=0,746
B2	303,5 $\pm$ 232,5	245,5 $\pm$ 272,3	P=0,379
C2	200,6 $\pm$ 180,0	343,8 $\pm$ 294,0	<b>P=0,027</b>
D2	166,6 $\pm$ 166,9	261,8 $\pm$ 243,2	P=0,083
<b>SAĞ TARAF</b>			
A1	219,0 $\pm$ 147,0	353,6 $\pm$ 300,7	<b>P=0,033</b>
B1	169,9 $\pm$ 108,8	282,6 $\pm$ 211,8	<b>P=0,013</b>
C1	337,6 $\pm$ 264,7	308,8 $\pm$ 225,4	P=0,652
D1	277,0 $\pm$ 193,7	225,9 $\pm$ 141,7	P=0,249
A2	170,6 $\pm$ 149,0	336,4 $\pm$ 281,9	<b>P=0,007</b>
B2	164,0 $\pm$ 130,5	284,7 $\pm$ 255,4	<b>P=0,026</b>
C2	296,4 $\pm$ 244,4	288,2 $\pm$ 256,5	P=0,901
D2	272,7 $\pm$ 219,5	215,2 $\pm$ 155,4	P=0,247

- A1: GKR ikili uyarı 500 msn aralıklı stimulus ipsilateral 1. R2 amplitüdü  
B1: GKR ikili uyarı 500 msn aralıklı stimulus ipsilateral 2. R2 amplitüdü  
C1: GKR ikili uyarı 500 msn aralıklı stimulus kontrolateral 1. R2 amplitüdü  
D1: GKR ikili uyarı 500 msn aralıklı stimulus kontrolateral 2. R2 amplitüdü  
A2: GKR ikili uyarı 1000 msn aralıklı stimulus ipsilateral 1. R2 amplitüdü  
B2: GKR ikili uyarı 1000 msn aralıklı stimulus ipsilateral 2. R2 amplitüdü  
C2: GKR ikili uyarı 1000 msn aralıklı stimulus kontrolateral 1. R2 amplitüdü  
D2: GKR ikili uyarı 1000 msn aralıklı stimulus kontrolateral 2. R2 amplitüdü



**Şekil – 9:** 500 msn, 1000 msn aralıklı ikili uyarı R2 amplitüd değerleri, Bağımsız gruplarda t testi  
\* (p<0,05)



**Şekil – 10:** 500 msn, 1000 msn aralıklı ikili uyarı R2 amplitüd değerleri, Bağımsız gruplarda t testi  
\* (p<0,05)

Çalışmamızda hasta grubunda serum östradiol değerleri ile GKR ikili uyarı R2 amplitüd değerleri arasındaki korelasyon incelendiğinde; aralarında anlamlı bir ilişki olmadığı saptandı (Tablo 8). Kontrol grubunda da benzer şekilde östrodiol değerleri ile GKR R2 amplitüdüleri arasında korelasyon saptanmadı. Ayrıca hasta ve kontrol grubunda progesteron değerleri ile GKR ikili uyarı R2 amplitüd değerleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı saptandı.

**Tablo -8:** Hasta grubunda östrojen seviyesi ile ikili uyarı R2 amplitüd değerleri arasındaki korelasyon

Amplitüd Değerleri (µV)	r	P*
<b>SOL TARAF</b>		
A1	- 0,219	p>0,05
B1	- 0,215	p>0,05
C1	- 0,151	p>0,05
D1	- 0,107	p>0,05
A2	- 0,160	p>0,05
B2	- 0,168	p>0,05
C2	- 0,156	p>0,05
D2	- 0,184	p>0,05
<b>SAG TARAF</b>		
A1	- 0,076	p>0,05
B1	- 0,057	p>0,05
C1	- 0,127	p>0,05
D1	- 0,006	p>0,05
A2	- 0,067	p>0,05
B2	- 0,200	p>0,05
C2	- 0,145	p>0,05
D2	- 0,125	p>0,05

\* Pearson Korelasyon Analizi

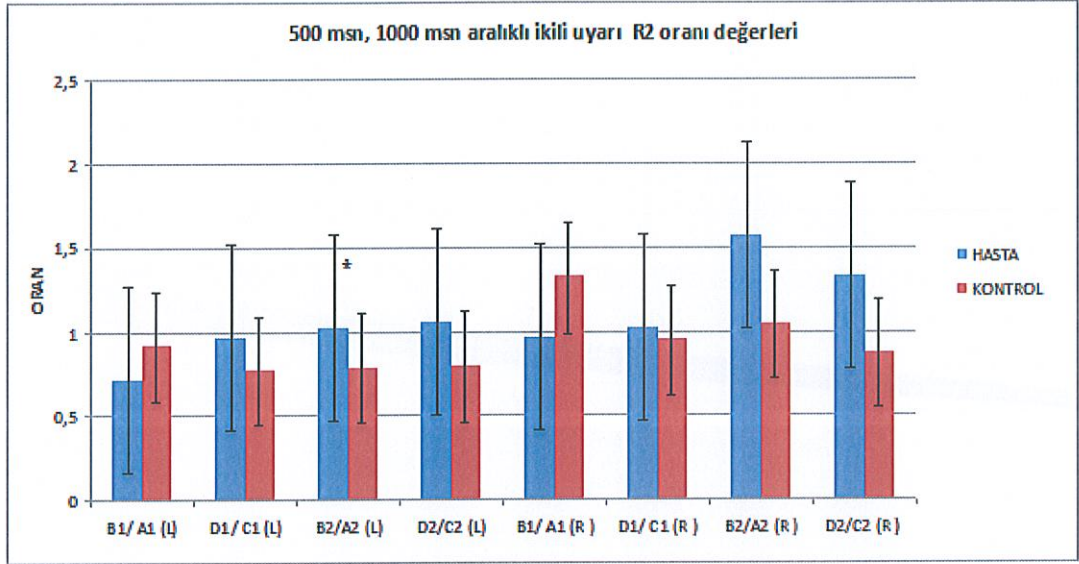
Hasta grubunda serum östradiol değerleri ile göz kırpmaya refleksi R2 uyarılma eşik değerleri arasındaki korelasyon incelendiğinde; aralarında anlamlı bir ilişki olmadığı saptandı .

Hasta ve kontrol grubu GKR 500 ve 1000 msn aralıklı ikili uyarı verilerek elde edilen R2 amplitüd oranları karşılaştırıldığında hasta grubunda R2 oranı 1'in üzerinde olan beş değer saptanmasına rağmen sol taraf supraorbital sinirden uyarımla 1000 msn aralıklı ikili uyarı ile elde edilen ipsilateral R2 amplitüd oranları arasındaki anlamlı farklılık dışında istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır (Tablo 9).

**Tablo -9:** 500 msn, 1000 msn aralıklı ikili uyarı R2 amplitüd oranları

İkili uyarı R2 ratio değerleri ( $\mu\text{V}/\mu\text{V}$ )	HASTA GRUP (n:30) ( $\bar{X} \pm \text{SD}$ )	KONTROL GRUP (n:30) ( $\bar{X} \pm \text{SD}$ )	P
<b>SOL TARAF</b>			
B1/ A1	0,715 $\pm$ 0,283	0,915 $\pm$ 0,635	P=0,120
D1/ C1	0,961 $\pm$ 0,783	0,765 $\pm$ 0,325	P=0,213
B2/A2	1,027 $\pm$ 0,554	0,785 $\pm$ 0,281	<b>P=0,039</b>
D2/C2	1,059 $\pm$ 0,921	0,790 $\pm$ 0,298	P=0,137
<b>SAĞ TARAF</b>			
B1/ A1	0,963 $\pm$ 0,789	1,319 $\pm$ 1,221	P=0,237
D1/ C1	1,026 $\pm$ 0,826	0,944 $\pm$ 0,709	P=0,680
B2/A2	1,569 $\pm$ 1,055	1,041 $\pm$ 1,009	P=0,198
D2/C2	1,334 $\pm$ 1,273	0,869 $\pm$ 0,344	P=0,062

B1/ A1:500 msn ikili uyarı ile elde edilen ipsilateral 2. R2 amplitüdünün, 1. R2'e oranı  
D1/ C1:500 msn ikili uyarı ile elde edilen kontralateral 2. R2 amplitüdünün, 1. R2'e oranı  
B2/A2: 1000 msn ikili uyarı ile elde edilen ipsilateral 2. R2 amplitüdünün, 1. R2'e oranı  
D2/C2: 1000 msn ikili uyarı ile elde edilen kontralateral 2. R2 amplitüdünün, 1. R2'e oranı



**Şekil – 11:** 500 msn, 1000 msn aralıklı ikili uyarı R2 amplitüd oranı değerleri, Bağımsız gruplarda t testi  
\* (p=0,039)

## TARTIŞMA

Bu çalışmada hastalara ataksız dönemde GKR çalışması uygulanmış olmasına rağmen sol R1 ve R2 latanslarında kontrol grubuna göre belirgin azalma saptanmıştır. Bu bulgular hastaların başağrısı lokalizasyonu ile birlikte değerlendirildiğinde; hastaların yaklaşık %47'sinde (14) sol yarım başağrısı, %30'unda (9) sağ yarım başağrısı öyküsü vardı. Hastaların %23'ü (7) ise başağrısı sıklığının azalmasına ya da tam olarak ağrı lokalizasyonunu hatırlayamamalarına bağlı olarak bilateral başağrısı olduğunu belirtti. Hastaların %47'sinin sol yarım başağrısı öyküsü olması ve sol R1 ve R2 latanslarında kontrol grubuna göre belirgin azalma saptanmış olması; ağrı lokalizasyonu ile göz kırpma refleksi R1 ve R2 latans değerleri arasında bir ilişki olabileceğini ve bu bulguların, santral trigeminal nöronların sensitizasyonunu destekleyebileceğini düşündürmüştür. Oysa Theodoros ve ark. yapmış oldukları göz kırpma refleksi çalışmasında tüm hastalarda R1, ipsilateral ve kontralateral R2 latanslarında anlamlı bir değişiklik saptanmadığını bildirmiş ve daha önce yapılan çalışmaları destekler bulgular elde etmişlerdir (5,73). Theodoros ve arkadaşlarının çalışmasındaki ölçümler migren atak sırasında ve ataktan 3 gün sonra başağrısız dönemde yapılmıştır ve hastalar bu dönemde postdrom evrede olabilirler, buna bağlı olarak tüm hastalarda R1, ipsilateral ve kontralateral R2 latanslarında anlamlı bir değişiklik saptanmamış olabilir. Benim çalışmamda da hastalara başağrısız dönemde ya da benzer şekilde başağrısı atağından en az 72 saat sonra GKR çalışması yapıldığı halde sol R1 ve R2 latanslarında kontrol grubuna göre belirgin azalma saptanmış olması; ağrı lokalizasyonu ile göz kırpma refleksi R1 ve R2 latans değerleri arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir.

Başka bir çalışmada migrenli hastalarda atak döneminde GKR uygulanmıştır. Atak dönemi başağrısız dönem ile karşılaştırıldığında benim çalışmamda benzer şekilde Başağrısı tarafında belirgin olarak R2 latansında azalma gözlenmiştir. Bu bulgu, akut migren atağı sırasında santral trigeminal nöronların duyarlılığını desteklemektedir. Ancak bu çalışma ile benim çalışmam arasında

teknik farklılıklar mevcuttur. Kaube ve arkadaşları migren atağı, interiktal dönem ve triptan tedavisi sonrası, n-GKR (nosisepsiyona özgü Göz Kırpma Refleksi) tekniği ile elde edilen ölçümleri kıyaslamışlardır. Konsantrik yüzey elektrotlar kullanarak, supraorbital sinir daha düşük şiddette uyarılar verilerek, küçük kutanöz alan konsantre edilerek A-delta grubu ince myelinli sinir lifleri uyarılmış ve n-GKR ölçümlerinde ağırlı tarafta R2 latansında azalma saptanmıştır. Bahsedilen latans azalması triptan tedavisi ile normale dönmüş (74). Benim çalışmamda standart GKR tekniği ile başağrısız dönemde benzer şekilde ağrı lokalizasyonu ile ilişkili olarak R2 latansında azalma gözlenmiştir. Bu bulgu, olgularımın postmenopozal dönem kadınlardan oluştuğu gözününde bulundurularak değerlendirildiğinde migrende ataksız dönemde de santral trigeminal nöronların duyarlılığının varlığını desteklemektedir.

Hasta ve kontrol grubu göz kırpma refleksi R2 uyarılma eşik değerleri karşılaştırıldığında, hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük değerlerde uyarılabildiği saptandı. Daha önce yapılan çalışmalarda da benzer şekilde migren hastalarında R2 uyarılma eşik değerleri atak sırasında kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır (74) ancak benim çalışmamda hastalara ataksız dönemde GKR çalışması uygulanması, hastaların postmenopozal dönemde olması ve atak sıklığının eskisine göre azalmış olması göz önünde bulundurulduğunda; bu bulguların migren hastalarında ataksız dönemde de beyin sapı uyarılabilirliğindeki artışın göstergesi olabileceğini düşündürmektedir.

GKR' nin erken komponenti olan R1, sadece uyarılan taraftaki pontin yolağın göstergesidir. R1 latans/direk motor yanıt latans oranı ise; trigeminal sinir ve fasiyal sinirin proksimal segmentini içeren refleks arkını, fasiyal sinirin distal segmenti üzerinden iletiminin karşılaştırılması için bir ölçüm sağlar (54). Direk ve refleks yanıtın ayrı ayrı ölçülmesi santral ve periferik iletimin karşılaştırılmasını sağlar. Bu çalışmada göz kırpma refleksi direk motor yanıt latans değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Hasta ve kontrol



grubu GKR-R1 latans değerleri karşılaştırıldığında, hasta grubunda sol taraf supraorbital sinirden uyarımla, GKR R1 latans değerleri kontrol grubuna göre daha düşük elde edilmiş olup, gruplar arası analizinde anlamlı farklılık tespit edildi. Bu bulguların trigeminovasküler sistem ve beyin sapı internronları arasındaki artmış uyarılabilirliğin göstergesi olabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada hasta grubunda başağrısız dönemde elde edilen GKR ikili uyarı R2 amplitüd değerlerinde, kontrol grubuna göre anlamlı azalma gözlendi. Oysa Avramidis ve arkadaşları migren hastalarında ataksız dönemde ve ataktan 3 gün sonrasında yapılan GKR alışmalarında, R1 ve R2 latansları, R2 amplitüd ve alan değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı fark bulmamışlardır. Atak esnasında ise R2 alan ve amplitdlerini anlamlı derecede düşük bulmuşlardır. Migrendeki olası santral hiperaktivite, beyin sapı internronlarının uyarılabilirliğini değiştirir. Bu durum R2 alan ve amplitüdünde değişikliklere yol açabilir. Avramidis ve arkadaşları, atak dışında ölçümlerin normal saptanmasının, migrende trigeminal sistemde geçici bir disfonksiyon olduğunu düşündürdüğünü belirtmişlerdir (73).

Bu çalışmada postmenopozal dönem kadın hastalarımızda serum östradiol ve progesteron değerleri ile GKR ikili uyarı R2 amplitüd değerleri arasındaki korelasyon incelendiğinde; aralarında anlamlı bir ilişki olmadığı saptandı. Kontrol grubunda da benzer şekilde östrodiol ve progesteron değerleri ile GKR-R2 amplitüdleri arasında ilişki saptanmadı. Oysa 15-45 yaş arası migrenli kadınlarda yapılan bir başka çalışmada (78) ovulasyon ve adet öncesi dönemde GKR alışması uygulanmış, göz kırpma refleksi ve adet döngüsü arasındaki ilişki incelenmiştir. Hasta ve kontrol grubu GKR-R2 amplitüd değerleri karşılaştırıldığında; hasta grubunda adet öncesi dönemde, ovulasyon dönemine göre amplitüdler daha yüksek saptanmıştır. Aynı çalışmada östrojen değerleri ile R2 amplitüdleri arasındaki ilişki incelendiğinde; hasta grubu östrojen değerlerinin düşüşü ile R2 amplitüd değerlerindeki artış arasında bağıntı saptanmıştır.

Bu bulgular sonucunda östrojenin adet döngüsü boyunca dalgalanması migrenli kadınlarda beyin sapı uyarılabilirliğini etkileyen bir faktör olabileceği belirtilmiştir (78).

Benim çalışmamda serum östradiol ve progesteron değerleri ile GKR ikili uyarı R2 amplitüd değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmaması, postmenopozal dönemde östrojen seviyelerinde adet dönemindeki gibi bir dalgalanma olmamasına bağlanabilir. Bu dalgalanma sürecinin olmaması nedeni ile postmenopozal dönemde migrenli kadınların atak sıklığı ve şiddeti azalıyor olabilir.

Somerville ve arkadaşları, reproduktif dönemdeki sağlıklı başağrısız kadınlar ile migrenli kadınlardaki serum östradiol ve progesteron seviyelerini ölçmüştür. Bu çalışmada, östradiolun iki kez yükselmekte ve düşmekte olduğu; preovulatar yükselmeyi hızlı bir düşüşün, luteal fazdaki yükselmeyi ise adet dönemine kadar devam eden yavaş bir düşüşün izlediği tespit edilmiştir. Progesteronun ise foliküler fazda düşük kalmakta, siklus ortasında yükselmeye geçip, luteal faz süresince yüksek kalmakta ve adet öncesi düşmekte olduğu saptanmıştır. Somerville, sağlıklı ve migrenli kadınlardaki bu dalgalanmalar arasında bir fark tespit edememiştir. Ancak migren atağının östrojen ve progesteron en düşük değerlere indiğinde veya hemen akabinde ortaya çıktığını gözlemlemiştir (2).

Östrojen düşüşünün hangi mekanizma ile migrene sebep olduğu tam anlamıyla açıklığa kavuşmuş değildir. Grant "başağrısına eğilimli" kadınlardan söz etmiştir. Bu kadınların uterus arterleri hipertrofik bulunmuştur. Aynı değişikliklerin karotis arter sisteminde de görülebileceğini öne sürmüş ve normal hormon dalgalanmalarının patolojik bir damar cevabına yol açacağına dikkati çekmiştir (79).

Reproduktif dönemdeki migrenli kadınlarda adet döngüsünün geç luteal veya erken foliküler fazında östrojen seviyelerindeki azalmanın migreni olmayan

kadınlara göre daha fazla olduğunu destekleyen bir çok çalışma vardır. Ancak literatürde postmenopozal dönem migrenli kadınların östrojen seviyeleri ile ilgili yeterli veri olmamasına rağmen Lichten ve arkadaşları, östrojen verilen 28 postmenopozal dönem kadın ile çalışma yapmıştır. Menopoz öncesi menstrüasyonla ilişkili migren hikayesi olan kadınlarda plazma östrojen konsantrasyonundaki bir düşüşün migren ataklarını başlatabileceğini göstermişlerdir (80). Benim çalışmamda, hasta grubunda serum östradiol düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük seviyelerde olmasına rağmen, istatistiksel olarak fark saptanmaması vaka sayısının az olması ile ilişkili olabilir.

Göz kırpma refleksi, ikili uyarı tekniği ile beyin sapı ve motor korteks seviyesindeki internöronların uyarılabilirliğini araştırmak amacıyla da kullanılmaktadır. (75,76). İki elektiriksel uyarı eşit şiddette verilerek iki cevap elde edilir. İkili uyarı prosedürü refleks yolaktaki inhibitör mekanizmaları test etmektedir (81).

Daha önce yapılan çalışmalarda (77, 82, 83) şartlayıcı uyarıdan sonra verilen test uyarısı ile oluşan inhibisyonun ancak 1000 ms gibi büyük uyarı aralıklarında azalarak başlangıç düzeyine yaklaştığı görülmüştür. Ben de çalışmamda 500 ms ve 1000 ms aralıklı ikili uyarılar ile elde edilen R2 amplitüd oranlarını karşılaştırdım. Böylece refleks yolaktaki kortikal inhibisyonu değerlendirmeye çalıştım ve sonuçta kontrol grubunda ikinci R2 amplitüplerinde belirgin azalma gözlenirken, hasta grubunda ikinci elde edilen R2 amplitüplerinde silik bir artış gözlemledim.

R2 oranı (ikinci uyarı ile elde edilen R2 amplitüdünün, ilk uyarı ile elde edilen R2 amplitüdüne oranı) polisaptik refleksin inhibisyonun ölçümünü sağlamaktadır. Normal bireylerde fizyolojik olarak ikinci stimulusun R2 amplitüdü, ilk uyarının R2 amplitüdünden küçük olmalıdır (R2 oranı <1). Parkinson hastalığında ve diğer hareket hastalıkları bozukluklarında R2 habituasyonun ortadan kalkışı daha önceki çalışmalarda gözlenmiştir (57, 85). R2 amplitüd değerlerindeki büyümenin göz kırpma refleksi döngüsü içinde yer alan fasial sinir motor nöronlar

(FSMN) üzerinde etkili olan suprasegmenter düzeyde inhibisyonun azaldığı ileri sürülmektedir (70) :

R2 yanıtında habituasyonda azalma (R2 oranı  $\geq 1$  ) küme tipi başağrılı hastalarda semptomatik tarafta saptanmıştır. Bu bulgunun santral ağrı işleme sisteminin hassas duruma getirilmesi sonucu, spinal trigeminal komplekste nöronların uyarılabilirliğindeki artışın göstergesi olduğunu düşünmüşlerdir. Küme tipi başağrılı hastalarda ataklar arası dönemde skalp hiperaljezisi ve allodinin cevabı olduğunu düşünmüşlerdir. Son zamanlardaki çalışmalarda skalp hiperaljezisi migren hastalarında atak sonrası gösterilmiştir (86, 87). Benim hastalarım da saptamış olduğum R2' de habituasyonda azalma, benzer şekilde ağrısız dönemdeki skalp hiperaljezisinin göstergesi olabilir. R2 inhibisyonundaki bu düzelmenin (habituasyonda azalma) migrenli hastalarda göz kırpmaya refleksi üzerinde kortikal kontrolün yetmezliğine bağlı olabileceği düşünülebilir (86, 87)

Migrende göz kırpmaya refleksi çalışmalarının bir çoğunda R2 komponentinin habituasyonunda azalma olduğu rapor edilmiştir. Bu bulgunun nöronal uyarılabilirlikteki artışın göstergesi olduğu düşünülmüştür (77). Bazı yazarlar migrendeki habituasyon kaybını artmış kortikal hiperaktiviteye bağlamışlardır. Bu hiperaktivitenin, beyin sapındaki noradrenerjik ve dopaminerjik yapıların, özellikle rafe nükleusu ve lokus seruleusun disfonksiyonundan kaynaklandığı öne sürülmektedir.

Benim çalışmamda hasta ve kontrol grubu R2 amplitüd oranları karşılaştırıldığında kontrol grubunda ikinci elde edilen R2 amplitüdüde azalma gözlenirken, hasta grubunda R2 oranı 1'in üzerinde olan beş değer saptanmasına rağmen sol taraf supraorbital sinirden uyarımla 1000 ms aralıklı ikili uyarı ile elde edilen ipsilateral R2 amplitüd oranları arasındaki anlamlı farklılık dışında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Hasta grubunda ikinci elde edilen R2 amplitüdüde ki artış, beyin sapı ve trigeminovasküler sistem üzerine kortikal inhibisyonun ortadan kalkmasının bir sonucu olabileceğini düşündürmektedir.

Reproduktif dönemdeki migrenli kadınlarda yapılan GKR çalışmasında da benim çalışmamda benzer şekilde hasta grubunda ikinci elde edilen R2 amplitüdlerinde silik bir artış izlenmiş, ancak istatistiksel bir fark saptanmamıştır (78). Bu bulgular, migrenli kadın hastalarda genel olarak beyin sapı ve trigeminovasküler sistem üzerine kortikal kontrolde yetersizlik olabileceğini düşündürülebilir.

Çalışmamda GKR-R2 uyarılma eşik değerleri karşılaştırıldığında, hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük değerlerde uyarılabildiği saptandı . Hasta grubunda serum östradiol değerleri ile göz kırpma refleksi R2 uyarılma eşik değerleri arasındaki ilişki incelendiğinde, aralarında anlamlı bir ilişki olmadığı saptandı. Reproduktif dönemdeki migrenli kadınlarda yapılan GKR çalışmasında; migrenli kadınlarda premenstürel dönemde, ovulasyon dönemine göre uyarılma eşik değerleri arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmasa da daha düşük saptanmış, bu bulgular sonucunda adet döngüsü içerisinde östrojen seviyesindeki dalgalanmaların trigeminovasküler sistem uyarılabilirliğinde değişiklik yaratabileceğini öne sürmüşler (78).

Benim çalışmamda serum östradiol değerleri ile göz kırpma refleksi R2 uyarılma eşik değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmaması postmenopozal dönemde östrojen seviyelerinde adet dönemindeki gibi bir dalgalanma olmamasına bağlanabilir.

Östrojenin bütün migrenli kadınları etkilememesi, hipotalamik nöron intrinsik östrojen reseptörlerinin hassasiyeti ile açıklanabilir. Sınırlı veriler, bunun genetik bir temeli olabileceğini düşündürmektedir (88). Beyin sapında katekolamin reseptörlerinin %50-80' i östradiol reseptörleri ile fizyolojik olarak etkileşime girmektedir. Muhtemelen beyin sapında katekolamin üretim bölgesi ile östrojen aktivasyon bölgesi ile anatomik olarak yakın ilişki içindedir (89) .

Inhibitor nörotransmitter aktivitesi (serotonin, GABA vb) başağrısı başlangıcında azalır, eksitatör nörotransmitterler (norepinefrin ve dopamin) başağrısı epizodu sırasında artış gösterir. Nörotransmitterlerin bu değişimi sonucunda meningeal kan damarlarında dilatasyon, aktive olan perivasküler nöronlar ile trigeminal sistem aktive olur. Trigeminal aktivasyon sonucunda başağrısı ortaya çıkar. Hamilelik döneminde östradiolun dramatik artışı, inhibitör nörotransmitterlerde artışa, eksitatör nörotransmitterlerde azalmaya neden olur ve migren ataklarında belirgin düzelme gözlenir (90) .

Çalışmamızda R2 uyarılma eşik değerleri karşılaştırıldığında, hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük değerlerde uyarılabildiği saptandı ve serum östradiol değerleri ile göz kırpmaya refleksi R2 uyarılma eşik değerleri arasındaki bağıntı incelendiğinde; aralarında anlamlı bir ilişki olmadığı saptandı. Bu durum postmenopozal dönemde östrojen seviyelerinde adet dönemindeki gibi bir dalgalanma olmamasına bağlanabilir.

Hasta grubunda sol taraf R1 ve R2 latanslarında kontrol grubuna göre belirgin azalma saptanmış olması ve hastaların yaklaşık % 47'sinde (14) sol yarım Başağrısı öyküsü olması; ağrı lokalizasyonu ile göz kırpmaya refleksi latans değerleri arasında bir ilişki olabileceğini ve bu bulguların santral trigeminal nöronların sensitizasyonunu destekleyebileceği düşünülmüştür. Kaube ve arkadaşlarının migren hastalarında atak döneminde uyguladıkları göz kırpmaya refleksi çalışmalarında, benim çalışmam benzer şekilde başağrısı lokalizasyonunda belirgin olarak R2 latansında azalma gözlemlendiği bildirilmiştir (74) .

Daha önce yapılan çalışmalara benzer şekilde, bu çalışmada hasta ve kontrol grubu ikili uyarı R2 amplitüd oranları karşılaştırıldığında kontrol grubunda ikinci elde edilen R2 amplitüplerinde azalma gözlenirken, hasta grubunda artış gözlenmiştir. Hasta grubunda ikinci elde edilen R2 amplitüdünde ki artış, beyin sapı ve trigeminovasküler sistem üzerine kortikal kontrolün yetmezliğine bağlanabilir.

## SONUÇ

Beyin sapı ve onun trigeminovasküler bağlantıları, migren patogenezinde önemli rol almaktadır. Postmenopozal dönem migrenli kadınlarda seks hormon düzeyleri ile trigeminovasküler sistem arasındaki ilişkinin göz kırpma refleksi yanıtı ile değerlendirilmesi sonucunda aralarında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu durum postmenopozal dönemde östrojen seviyelerinde adet dönemindeki gibi bir dalgalanma olmamasına bağlanabilir. Bu dalgalanma sürecinin olmaması nedeni ile postmenopozal dönemde migrenli kadınların atak sıklığı ve şiddeti azalıyor olabilir.

Bu çalışmada hasta grubunda göz kırpma refleksi R2 uyarılma eşik değerlerinin kontrol grubuna göre daha düşük değerlerde uyarılabildiği saptanmış olup migren hastalarında ataksız dönemde de beyin sapı uyarılabilirliğindeki artışın göstergesi olabileceği düşünüldü. Ayrıca Hasta grubunda sol taraf R1 ve R2 latanslarında kontrol grubuna göre belirgin azalma saptanmış olması; ağrı lokalizasyonu ile göz kırpma refleksi latans değerleri arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Hasta grubunda ikili uyarı ile ikinci elde edilen R2 amplitüdünde ki silik artış, beyin sapı ve trigeminovasküler sistem üzerine kortikal kontrolün yetmezliğine bağlanabilir.

Migrenli kadınlarda, santral ağrı işleme sisteminin hassas duruma gelmesi sonucu, spinal trigeminal kompleksteki nöronların uyarılabilirliğindeki artış, trigeminovasküler sistem üzerine kortikal kontrolün yetmezliğine bağlanabilir.

Migren patogenezinde beyin sapı ve trigeminovasküler bağlantılarının önemli rol oynadığı bu sonuçlarla desteklenmektedir. Postmenopozal dönem migren hastalarında yaptığımız GKR çalışması literatürde bir ilk olması ve ilerideki çalışmalar için öncü niteliğinde olması açısından değerli olup migren patogenezinine yönelik yapılacak çalışmalara da katkıda bulunacaktır.

## KAYNAKLAR

1. MacGregor EA, Frith A, Ellis J, Aspinall L, Estrogen 'withdrawal' : a trigger for migraine? A double-blind placebo-controlled study of estrogen supplements in the late luteal phase in women with migraine. *Cephalgia* 2003; 23:684.
2. Somerville BW. The role of estradiol withdrawal in the etiology of menstrual migraine. *Neurology* 1972; 22:355-65.
3. Sabia S, Fournier A, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F. Risk factors for onset of menopausal symptoms results from a large cohort study. *Maturitas* 2008;60(June(2)):108-21.
4. Moskowitz M. The visceral organ brain implication for the pathophysiology of vascular head pain. *Neurology* 1991; 41:182-186
5. Sand T, Zwart JA. The blink reflex in chronic tension- type headache, migraine and cervicogenic headache. *Cephalalgia* 1994 ;14:447-450
- 6-.Moskowitz MA. Neurogenic versus vascular mechanisms of sumatriptan and ergot alkaloids in migraine. *Trends Pharmacol Sci* 1992;13:307-311.
- 7-Williamson D.J. ; Hargreaves R.J. Neurogenic Inflammation in the Context of Migraine; *Microsc. Res. Tech.* 2001; 53:167-178.
- 8-Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol.*1990; 28:183-187.
- 9-Silberstein Stephen D, Lipton Richard B, Goadsby Peter J: Headache in Clinical Practice. 1998; 35: 387- 396.



- 10- Goadsby PJ. Advances in the understanding of headache. *Br Med Bull.* 2005; 5: 73-74
- 11- Shonen J. Clinical neurophysiology of headache. *Neurologic Clinics* 1997; 1: 85-106.
- 12- Stovner LJ., Zwart JA, Hegan K, Terwindt GM, Pascual J. Epidemiology of headache in Europa. *Eur J Neurol* 2006; 13: 333-345.
- 13- Rasmussen B.K: Epidemiology and socio-economic impact of headache. *Cephalalgia* 1999; 19 (Suppl )25:20-3
- 14- Siva A., Baş, Boyun, Bel Ağrıları Sempozyum Dizisi 2002 (30); 9-14.
- 15- JA Zwart, G Dyb and TL Holmen et al., The prevalence of migraine and tension-type headaches among adolescents in Norway: The Nord-Trøndelag Health Study (Head- Hunt), *Cephalalgia* 2004 (24); 373–379.
- 16- Rasmussen B.K., Epidemiology of headache, *Cephalalgia* 2001 (21); 774–777.
- 17- Rasmussen BK, Olesen J. Migraine epidemiology. *Cephalalgia* 1993; 13(3):216-217.
- 18- Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA eds. *The Headaches*, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2000; 227-233.
- 19- Headache Classification Committee of the International Headache Disorders, Cranial Neuralgias and Facial pain. *Cephalalgia* 2004; 24 (Suppl 1):8-151.

- 20- Headache classification committee of the international headache disorders, cranial neuralgias and pain. *Cephalalgia* 1988; 7:1-96.
- 21- Oğuzhanoğlu A. Başağrısı bozukluklarının uluslararası sınıflaması 2. Basım. Türk Nöroloji Derneği yayınları 2005; 26-38
- 22- Silberstein SD, Young SD, Young WB, Migraine aura and prodrome. *Sem Neurol* 1995; 45: 175-82.
- 23- Jensen K, Tfelt-Hansen P, Lauritzen M, Olesen J. Classic migraine, a prospective recording of symptoms. *Acta Neurol Scand* 1986; 73:359-62.
- 24- Blau JN. Classical migraine: symptoms between visual aura and headache onset. *Lancet* 1992; 340: 355-6.
- 25- Goadsby PJ, Lipton R, Ferrari M . Migraine : current understanding and management. *N Engl J Med* 2002;346 (4) : 257-70
- 26- Bolay H ,Reuter U, Dunn A, Huang Z, Boas D, Moskowitz A. Intrinsic Brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migren model *Nature medicine* 2002;8 (2) :136-42.
- 27- Iadecola C, From CSD to headache :a long and winding road *Nature Med* 2002;8 (2) :110-12.
- 28- Strassman AM, Lewy D. Response properties of dural nociceptors in relation to headache. *J Neurophysiology* 2006; 95 (3): 1298-306.
- 29- Ray, BS. & Wolff, HG. Experimental studies on headache: pain sensitive structures of the head and their significance in headache. *Arch Surg* 1940;41,813-56 (Abstract).

30- Mayberg M, Langer RS, Zervas NT, & Moskowitz MA. Perivascular meningeal projections from cat trigeminal ganglia: possible pathway for vascular headaches in man. *Science* 1981; 213,228-30.

31- Feindel W, Penfield W. McNaughton F. The tentorial nerves and localization of intracranial pain in man. *Neurology* 1960; 10,555-63 (Abstract).

32- Buzzi MG, Moskowitz MA. The antimigraine drug, sumatriptan (GR43175), selectively blocks neurogenic plasma extravasation from blood vessels in dura mater. *Br J Pharmacol* 1990; 99,202-6.

33- Allen GV, Barbrick B. & Esser MJ. Trigeminal-parabrachial connections: possible pathway for nociception-induced cardiovascular reflex responses. *Brain Res* 1996; 715, 125-35.

34- Moskowitz MA, Mechanisms of Pain Modulation in Chronic Syndromes. *Neurology*, 2002; 59 (5 suppl 2): 2-7.

35- Goadsby PJ, Edvinsson L. The trigeminovascular system in migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in human and cats. *Ann Neurol* 1993;33:48-56

36- Edvinsson L, Goadsby PJ. Neuropeptides in headache. *Eur J Neurol* 1998; 5 : 329-41.

37- Silberstein Stephen D, Lipton Richard B, Goadsby Peter J. The pathophysiology of primary headache. In: *Clinical Practice of Headache*. (2nd ed ) Oxford, Martin Dunitz, 2002: 47-60.

- 38- Hadjikhani N, et al. Mechanism of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 4687-92
- 39- Cao Y, Welch KM, Aurora S. Functional MRI-BOLD of visually triggered headache in patients with migraine. *Arch Neurol* 1999;56:548-54.
- 40- Sanchez-del-Rio M, Reuter U. Migraine Aura. *Curr Opin Neurol*. 2004;17:289-293
- 41- Gallai V., Sarchielli P., Morucci P., Abbritti G., Red blood cell magnesium levels in migraine patients. *Cephalalgia*, 1993; 13 (2): 84-91.
- 42- Welch KM., Ramadan NM., Mitochondria, magnesium and migraine. *J.Neurol Sci*. 1995; 134 (1-2): 9-14.
- 43- Cady RK., Sheftell F., Lipton RB et al.: Effect of early intervention with sumatriptan on migraine pain: retrospective analyses of data from three clinical trials., *Clin Therap* 2000; 22: 1035-48.
- 44- D'Andrea G., Granella F., Perini F., Farruggio A., Leone M., Bussone G.: Platelet levels of dopamine are increased in migraine and cluster headache.; *Headache* 2006; 46: 585-591.
- 45-Silberstein SD, Capobianco DJ, Dodick DW. Migraine in special populations. *Neurology* 2003;60 (Suppl. 2):S50-57.
- 46- Bousser MG, Ratinahirana H. Migraine and pregnancy: a prospective study in 703 women after delivery. *Neurology* 1990;40:437 (Abstract).

47- Huber J. Klimakteryum Tanı ve Tedavi. Keçecioglu, Y. Çeviri ed. İstanbul, İ.Ü.Cerrahpasa Tıp Fakültesi Yayınları, 1997.

48- Ertüngealp E, Oral E. Yaslanmanın Biyolojisi ve Endokrinolojik Değişimler Ertüngealp E, Seyisoglu H .Editör. Menopoz ve Osteoporoz İstanbul 2000 Bölüm 2:11-22

49- Genazzani A.R. Estrogen effect on neuroendocrine function :the new challenge of pulsed therapy ,Climacteric 2002 ;5 (suppl 2) :50-56.

50- Martin VT , Behbehani M, Ovarian Hormones and Migraine Headache: Understanding Mechanisms and Pathogenesis—Part 2 Headache 2006;46:365-386.

51- Ertekin C. Göz kırpma refleksi. İn: Santral ve Periferik EMG Anatomi-Fizyoloji- Klinik. İzmir: Meta Matbaası; 2006 : 550-59.

52- Oh JS. Reflex Tests. İn: Clinical Electromyography: Nerve Conduction Studies. 2nd Edition, United States: Williams-Wilkins; 1993 : 364-67.

53- Preston DC, Shapiro BE. Blink Reflex. İn: Electromyography & Disorders Clinical-Electrophysiologic Correlations. 2nd Edition, United States: Elsevier; 2005: 59-65 .

54- Kimura J. The Blink Reflex. İn: Electrodiagnosis In Diseases Of Nerve and Muscle Principles and Practice. 3th Edition, United States: Oxford; 2001:409-39.

55- Kugelberg E. Facial Reflexes. Brain 1952; 75: 385-96.

56- Kaplan PE, Kaplan C. Blink Reflex: review of methodology and its application to patients with stroke syndrome. Arch Phys Med Rehabil 1980; 61: 30-33.

57- Kimura J. Alteration of the orbicularis oculi reflex by pontine lesions: study in multiple sclerosis. Arch Neurol 1970; 22: 156-61.

- 58- Kimura J, Lyon LW. Orbicularis oculi reflex in the Wallenberg syndrome: alteration of the late reflex by lesions of the spinal tract and nucleus of the trigeminal nerve. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1972; 35: 228-33 .
- 59- Ongerboer de Visser BW, Kuypers HCGM. Late blink refleks changes in lateral medullary lesions: an electrophysiological and neuro-anatomical study of Wallenberg's syndrome. Brain 1978; 101: 285-94.
- 60- Cramer HB, Kartush JM. Testing Facial Nerve Function. Otolaryngol Clin North Am 1991; 24(3): 555-70.
- 61- Rushworth G. Observations on blink reflexes. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1962; 25: 93-108.
- 62- Stephens WG. Korrelatif Nöroanatomi. Çeviri Editörü: Yıldırım M. İstanbul: Nobel Tıp; 2002 : 110-15.
- 63- Peter D. Nörolojik Tanıda Lokalizasyon. Çeviri Editörü: Oguz Y. Ankara: Palme; 2001 :103-13.
- 64- Victor M, Ropper AH. Principles of neurology. Çeviri editörü: Emre M. Sekizinci baskı, İstanbul: Günes Kitabevi; 2001: 1446-56.
- 65- Kimura J. Conduction abnormalities of the facial and trigeminal nerves in polyneuropathy. Muscle Nerve 1982; 5: 139.
- 66- Valls-Solé J. Neurophysiological assessment of trigeminal nerve reflexes in disorders of central and peripheral nervous system. Clin Neurophysiol 2005;116:2255-2265.

- 67 - Esteban AA. Neurophysiological approach to brainstem reflexes: Blink reflex. *Neurophysiol Clin*1999; 29(1): 7-38.
- 68- Berardelli A, Rothwell JC, Day BL, Marsden CD. Pathophysiology of blepharospasm and oromandibular dystonia. *Brain* 1985;108:593-608.
- 69- Eekhof JL, Aramideh M, Bour LJ, Hilgevoord AA, Speelman HD, Ongerboer de Visser BW. Blink reflex recovery curves in blepharospasm, torticollis spasmodica, and hemifacial spasm. *Muscle Nerve* 1996;19:10-15.
- 70- Valls-Sole J, Tolosa ES. Blink reflex excitability cycle in hemifacial spasm. *Neurology* 1989;39:1061-1066 .
- 71- Kimura J, Rodnitzky RL, Van Allen MW. Reflex response of orbicularis oculi muscle to supraorbital nerve stimulation: study in normal subjects and peripheral facial palsies. *Arch Neurol* 1969; 21: 193-99 .
- 72- Lozza A, Proietto Cecchini A. Neurophysiological approach to primary headache .*Headache* 1998 ;38:691-696 .
- 73- Avramidis TG, Podikoglou DG, Anastasopoulos IE, Koutroumanidis MA, Papadimitriou AL. Blink reflex in migraine and tension-type headache. *Headache* 1998; 38(9):691-6 .
- 74- Kaube H, Katsavara Z, Pryzwara S, Drepper J. Acute Migraine headache: Possible sensitization of neurons in the spinal trigeminal nucleus? *Neurology* 2002;58:1234-8 .
- 75- Kujirai T, Caramis MD, Rothwell JC, Day BL. Cortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol* 1993;471:501-519 .

76- Silberstein SD, Advances in understanding the pathophysiology of headache. Neurology 1992; 42 (suppl ) 6-10 .

77- De Marinis M, pujia A, Natale L, D'arcangelo E, Accorneo N. Decreased habituation of the R2 component of the blink reflex in migraine patients. Clin Neurophysiol 2003; 114(5): 889-93.

78- Tabak E. Migrenli kadın hastalarda göz kırpma refleksi- adet döngüsü ilişkisi. (Tıpta Uzmanlık Tezi) Denizli: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2008 .

79- Grant ECG. Relation between headaches from oral contraceptives and development of endometrial arterioles. Br Med J 1968;3:402-405 .

80- Lichten EM, Lichten JB, Whitty A, Pieper D. The confirmation of a biochemical marker for women's hormonal migraine : the depo-estradiol challenge test. Headache 1996; 36: 367-71 .

81- Lindquist C. Fascilitation and inhibition of facial reflexes in the cat induced by peripheral stimulation. Acta Physiol Scand 1972: 85:126-135 .

82- B. Aktekin, K. Yaltkaya, S.Ozkaynak, Y.Oguz. Recovery Cycle of the Blink Reflex and Exteroceptive Suppression of Temporalis Muscle Activity in Migraine and Tension-type Headache. Headache 2001; 41:142 – 149 .

83- M. De Marinis, A.Pujia, E.Colaizzo, N.Accornero. The blink reflex in chronic migraine Clinical Neurophysiology 2007;118: 457– 463 .

84- Yıldırım G, Sayin R, Emre E, Odabaş FO. Randomised, controlled blink reflex in patients with migraine and tension type headache. The Journal of the Pakistan Medical Association. 2011;61(10):978-82 .



85- Rushwort G. Observations on blink reflexes . J Neurol Neurosurg Psychiatry 1962; 25:93-108 .

86- Lozza A, Shoenen J, Delwaide PJ. Inhibition of the blink reflex R2 component after supraorbital and index finger stimulations is reduced in cluster headache: an indication for both segmental and suprasegmental dysfunction ? Pain 1997; 71: 81-88.

87- Burstein R. Deconstructing migraine headache into peripheral and central sensitization. Pain 2001;89:107-110 .

88- Berman NE, Puri V, Chandrala S. Serotonin in trigeminal ganglia of female rodents: relevance to menstrual migraine. Headache 2006; 46:1230-1245 .

89- Martin VT, Behbehani M, Ovarian Hormones and Migraine Headache: Understanding Mechanisms and Pathogenesis- Part 1 Headache 2006; 46: 3-23 .

90- Marcus DA, Headache in pregnancy . Current pain an Headache Reports 2003; volume 7( 4): 288-296 .