

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

**MİGRENLİ KADIN HASTALARDA
GÖZ KIRPMA REFLEKSİ – ADET DÖNGÜSÜ İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. ERTAN TABAK**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ATTİLA OĞUZHANOĞLU**

DENİZLİ-2008

Prof.Dr. Attila OĞUZHANOĞLU danışmanlığında Dr. Ertan TABAK tarafından yapılan “Miğrenli Kadın Hastalarda Göz Kırpma Refleksi-Adet Döngüsü İlişkisi” başlıklı çalışma jürimiz tarafından Nöroloji Anabilim Dalı UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN Prof.Dr. Attila OĞUZHANOĞLU

ÜYE Prof. Dr. Levent Sinan BİR

ÜYE Yrd.Doç.Dr.H.Çağatay ÖNCEL

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum.

20.02.2009

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANI


Prof.Dr.Zafer AYBEK
Dekan

TEŐEKKÜR

Asistanlığım süresince eğitimimde gösterdikleri özen ve tezimin oluşumu esnasında deneyimlerini benimle paylaşan tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Attila Oğuzhanoğlu'na, Sayın Anabilim Dalı Başkanım Prof. Dr. Levent Sinan Bir'e ve Yrd. Doç.Dr. Çağatay Öncel ve Yrd.Doç.Dr. Göksemin Acar, tezimin oluşumundaki desteklerinden dolayı asistan arkadaşlarıma ve tüm Nöroloji Anabilim Dalı çalışanlarına

Teőekkür ederim.

Saygılarımla
Dr.Ertan Tabak

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
Migren Tanımı.....	2
Epidemiyoloji.....	2
Birincil Baş Ağrılarının Sınıflandırılması ve Tanı Ölçütleri.....	5
Uluslararası Başağrısı Sınıflandırması.....	6
Migren Başağrısı Patogenezi	10
Migren ve Hormonlar.....	13
Adet Döngüsü.....	14
Gonadotropinler.....	15
Folikül Stimulan Hormon	15
Lüteinizan Hormon	15
Östrojen.....	15
Progesteron	16
Adet Döngüsü ve Başağrısı	16
Göz Kırpma Refleksi	18
Göz Kırpma Refleks Elde Edilme Yöntemi	21
Migren Göz Kırpma Refleks İlişkisi	22
Nosisepsiyon Özgü Göz Kırpma Refleksi.....	23
Migren Nosisepsiyon özgü Göz Kırpma Refleks İlişkisi	24
GEREÇ VE YÖNTEM	25
BULGULAR.....	29
TARTIŞMA.....	37
SONUÇ.....	46
ÖZET.....	47
YABANCI DİL ÖZETİ.....	49
KAYNAKLAR.....	51

TABLolar ÇİZELGESİ

	Sayfa No
Tablo-1 Hasta grubu ovulasyon ve adet öncesi dönemde Östradiol ve Progesteron değerleri.....	29
Tablo-2 Tragus uyarı ile direk motor yanıt latans değerleri	29
Tablo-3 Göz kırpma refleksi R2 uyarılma eşik değerleri	30
Tablo-4 Göz kırpma refleksi R1 latans değerleri	31
Tablo-5 Göz kırpma refleksi R2 latans değerleri	31
Tablo-6 500 msn, 1000 msn aralıklı ikili uyarı R2 amplitüd değerleri...	32
Tablo-7 Hasta grubunda östrojen seviyesi, R2 ikili uyarı amplitüd değerleri arasındaki korelasyon.....	34
Tablo-8 500 msn, 1000msn aralıklı ikili uyarı R2 ratio değerleri.....	36

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

	Sayfa No
Şekil-1 Adet döngüsü ve hormonlar	14
Şekil-2 Göz kırpma refleksi	21
Şekil-3 Göz kırpma refleksi uygulaması	26
Şekil-4 Direk motor yanıt.....	27
Şekil-5 Göz kırpma refleks yanıtı.....	27
Şekil-6 500 msn ve 1000 msn aralıklı ikili uyarı R2 amplitüdüleri.....	28
Şekil-7 Hasta grubu ovulasyon ve adet öncesi dönem R2 eşik değerleri.	30
Şekil-8 Ovulasyon ve adet öncesi dönem R2 amplitüdüleri I.....	33
Şekil-9 Ovulasyon ve adet öncesi dönem R2 amplitüdüleri II.....	33
Şekil-10 Hasta grubunda R2 amplitüd değerleri ile östrojen değerleri arasındaki korelasyon I.....	34
Şekil-11 Hasta grubunda R2 amplitüd değerleri ile östrojen değerleri arasındaki korelasyon II.....	35

KISALTMALAR

IHS.....	Uluslar arası Başağrısı Derneği
AHM.....	Ailesel Hemiplejik Migren
GIS.....	Gastro İntestinal Sistem
TNC.....	Trigeminal Nucleus Caudalis
FHM2.....	2. FHM Gen
TRH.....	Tirotropin Salan Hormon
VIP.....	Vazoaktif İntestinal Peptid
PHM-27.....	VIP Homoloğu
FSH.....	Folikul Stimulan Hormon
LH.....	Luteinizan Hormon
GnRH.....	Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
E1.....	Estron
E2.....	Östradiol
E3.....	Östriol
SOS.....	Supraorbital Sinir
GKR.....	Göz Kırpma Refleksi
nöBR.....	Nosisepsiyon-özgü Göz Kırpma Refleksi
FSMN.....	Fasial sinir motor nöronlar

GİRİŞ

Migren, ataklarla seyreden ve tekrarlayıcı bir bozukluktur. Baş ağrısı ve eşlik eden belirtiler, migrenli kişinin yaşantısını sürdürmesini engeller ve belirgin bir iş görmezliğe yol açar. Migren tanısında dikkatli bir öykü alınması çok önemlidir. Fizik muayene temel olarak normaldir ve bugün için doğrulayıcı hiçbir tanı testi veya gösterge yoktur.

Migren sıklığı çocuklukta ve ileri yaşlarda cinsiyet farkı gözetmezken, puberteden sonra kızlarda erkeklerdekini iki katına çıkar ve kadınların doğurgan olduğu yaşlar boyunca görülme sıklığı erkeklerden yüksektir. Menstruasyon, oral kontraseptifler, hormon replasman tedavisi, gebelik ve menapoz migrenin seyrinde değişikliklere neden olmaktadır. Bu durum kadın seks hormonları ile migren arasında bir bağlantının varlığını düşündürmektedir.

Migren ataklarında önemli bir rolü olduğu düşünülen trigeminovasküler sistem, elektrofizyolojik olarak Göz Kırpma Refleksi ile kısmen değerlendirilmektedir. Göz kırpma refleksi ve Migren arasındaki ilişki daha önceki çalışmalarda da araştırılmıştır.

Yapılan çalışmalar, başta östrojen hormonu olmak üzere, dişi seks hormonlarının serum seviyelerindeki dalgalanmaların, migrenin tipini ve seyrini önemli ölçüde etkilediğini göstermiştir.

Bu çalışmanın amacı adet döngüsü boyunca kadın seks hormonlarındaki dalgalanmalar ile trigeminovasküler sistem arasındaki ilişkinin Göz Kırpma Refleksi (GKR) yanıtı ile değerlendirilmesidir.

GENEL BİLGİLER

Migren, vasküler başağrıları içinde en sık olanı ve en fazla işgücü kaybına yol açandır. Çocukluk yaşlarından itibaren başlayabilen bir hastalık olup 50 yaşın üzerinde başlaması ise enderdir.

Migren Tanımı

Migren öyküye dayanarak konan bir hastalıktır. Fizik ve nörolojik muayene, laboratuvar ve görüntüleme incelemeleri normaldir. Muayene ve gereğinde incelemeler, başka bir hastalığı dışlamak için yapılır.

Migren, başağrısı atakları ile seyreden bir hastalıktır. Bununla birlikte nadir olarak, başlangıçtan itibaren her gün ağrılı olgular da olabilmektedir (1). Migrenli hastaların dörtte birinde ise ataklar halinde gelen başağrısı, aşırı ilaç kullanımı, diğer arttırıcı faktörler veya eşlik eden diğer durumlar nedeniyle zaman içinde sıklaşıp günlük veya gün aşırı gelen başağrısı karakterine bürünür (1).

Migren tanısı konarken, öyküde tipik başağrısı atağının özellikleri yanısıra bu atakların zamansal seyride bilgi vericidir. Migren ataklarının sıklığı migrenli kişi için zaman içinde değişiklik göstermekle birlikte aylarla ifade edilebilecek daha kısa zaman dilimleri içinde genellikle belirgin değişimler göstermez. Migrenlilerin % 60 kadarında başağrısı atakları ayda bir ya da daha seyrek olurken, % 10 olguda ise ataklar ayda 5 veya daha fazladır (1). En sık rastlanan migren formu "*aurasız migren*" olup migrenlilerin % 90 kadarında yalnızca bu tür migren bulunmaktadır. Geri kalan olgularda ise "*auralı migren*" atakları tek başına yada aurasız migren atakları ile birlikte dir.

Epidemiyoloji

Gelişmiş ülkelerde yapılan migren prevalans çalışmaları bu tür başağrısının erişkin kadınlarda % 12-24, erkeklerde ise % 5-12 oranlarında görüldüğünü göstermektedir. Ülkemizde 15-55 yaş grubunda migren prevalansı % 16.4 olarak bulunmuş olup, bu oran kadınlar için % 21.8, erkekler için % 10.9 belirlenmiştir. Bu

değerler, görece yüksek olmakla birlikte, yakın zamanda Amerika da yapılmış çalışmalar ile uyumludur (2). Migren prevalansı ırklara göre değişim gösterebilir. Örneğin beyaz Amerikalılarda migren prevalansı % 20.4, Afrika kökenli Amerikalılarda % 16.2 ve Asya kökenli Amerikalılarda % 9.2 olarak bulunmuştur (1).

Migrenle karşılaşma sıklığı çocukluk döneminde anlamlı bir cinsiyet farkı göstermezken, puberteden sonra kadınlarda artmakta ve erişkin nüfusta kadın-erkek oranı 2/1'e ulaşmaktadır. Toplumumuzda migrenin en çok görüldüğü yaş grubu 30-39 olarak bulunmuştur. Bu batı toplumlarında da aynıdır. Bu yaş aralığında kadın erkek oranı 3-4 katına çıkar (2). Aile bireylerinin birinde migren olması, o ailenin diğer fertlerinde migrenle karşılaşma olasılığını, ailesinde migren öyküsü olmayanlara göre 2-4 kez daha arttırmaktadır.

Amerikan migren çalışmasında migren atak sıklığı ayda birden az olanların oranı % 36, 1-3 arası olanlar % 38, daha sık olanların oranı ise % 26 olarak bulunmuştur (1).

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

Prodrom evresi

Baş ağrısından saatler, hatta bazen günler önce başlayabilen, semptomlarından hipotalamusun sorumlu olduğu düşünülür. Bu evrede migrenlilerin yarısından fazlasında bildirilmektedir. Hasta tarafından migren aurası denli net farkedilmeyen bu dönemde iştah değişikliği (acıkma, susama), duygu durum değişikliği (depresyon, öfori, huzursuzluk), kognitif bozukluk belirtileri ortaya çıkabilir. Bu dönemde baş ağrısı başlamamış olduğu için hasta bu değişiklikleri baş ağrısıyla ilişkilendirmekte zorlanabilir (4).

Aura evresi

Migrenlilerin % 25-30 kadarında, auralı migren atakları bulunmaktadır. Baş ağrısından sıklıkla önce olan bu evre hasta tarafından prodrom evresine göre çok

daha net olarak ifade edilir. Dört dakikadan uzun ve 60 dakikadan daha kısa süren bu evreyi takiben hemen veya en çok 60 dakika içinde başağrısı başlar. Ender olarak başağrısıyla birlikte de başlayabilir ve yine seyrek olarak aura evresi 60 dakikadan uzun sürebilir. Aurayı bazen başağrısı takip etmeyebilir. Aura bulguları çoğunlukla görsel bulgulardır. Görsel aura bulguları; yarı alanı görememe (hemianopi), yarı alanda (bazen tüm görme alanında) parlak ışıklar veya karanlık noktalar görme, zigzag çizgiler görme şeklindedir. Nadir olarak aura bulguları duysal (hemihipoestezi veya parestezi), motor (hemiparezi veya pleji), afazi, oftalmopleji, beyin sapı disfonksiyonu (baziler semptomlar: çift görme, bulantı, kusma, baş dönmesi, motor ve duysal kusurlar, dizartri gibi bulguların tümü veya birkaçı) şeklinde olabilir ve bunlara vizüel bulgular eşlik edebilir veya etmeyebilir (4, 5, 6).

Baş ağrısı evresi

Baş ağrısının karakteri, süresi, şiddeti, eşlik bulguları kişiden kişiye veya ataktan atağa değişebilir. Bununla birlikte genel karakter olarak ağrı çoklukla başlangıçta tek yanlı olup ilerleyen saatlerde diğer yana da yayılabilir ya da aynı yanda devam eder (% 30 olguda başlangıçtan itibaren iki yanlı). Ağrı zonklayıcı karakterde olup şakak ve göze yayılım gösterir, çoğu kez ensede de ağrı hissedilir. Migren ağrısının şiddeti daha çok orta veya ileri derecede olup, hafif şiddette ağrılar daha seyrek görülür. Migren ağrısı tipik olarak fiziksel aktiviteyle (yürümek, merdiven çıkmak gibi) artış gösterir. Ağrı sırasında çoklukla ışığa (fotofobi) ve sese (fonofobi) duyarlılık vardır, hasta loş ve sessiz bir ortam arayışı içinde olur. Sıklıkla kokuya da artmış duyarlılık (osmofobi) bulunur. Ağrı başladıktan genellikle bir süre sonra bulantı hissi ve bazen kusma olur. Ağrı genellikle 4 saatten daha uzun ve 72 saatten daha kısa sürelidir (atak ilacı kullanılmadığında). Nadir olarak 4 saatten daha kısa ya da 72 saatten daha uzun atakları olan migrenliler de olabilmektedir. Uyku çoğunlukla ağrıyı dindiricidir (5, 7).

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 başağrısının olmadığı bu evrede hasta postdrom belirtileri nedeniyle hala normal günlük fonksiyonlarına dönemeyebilir (8).

Migrenin tetikleyicileri

Migrenli kişiler bazen nedensiz olarak başağrısı ataklarının ortaya çıktığını ifade ederler. Bununla birlikte atağı davet eden çoklukla iç (hormonal değişimler gibi) veya dış (koku, hava değişimi gibi) bir veya birkaç tetikleyici neden bulunur. Her migrenli, tetikleyicilere aynı derecede duyarlı olmayabilir. Bazı migrenlilerde tek bir tetikleyici ile migren atağı başlayabilirken bazılarında birkaçının birlikte bulunmasıyla ancak atak oluşabilir. Migreni en sık olarak tetikleyenler stres, adet, az veya fazla uyku, öğün atlamak, yorgunluk, hava değişikliği (basınç, nem, rüzgar), alkol (özellikle şarap, bira), koku (parfüm veya keskin kokulu kimyasal maddeler), parlak ışık, sigara dumanı, yüksek rakım, öksürük, bazı gıdalardır. Bununla birlikte bu tetiklerin çoğu migren dışı başağrılarında da benzer tetikleyici özelliğe sahip olup, migrene özgü tetikleyiciler olarak "koku", "sigara dumanı", "hava değişikliği" ve "parlak ışık" sayılabilir (5, 8).

BİRİNCİL BAŞAĞRILARININ SINIFLANDIRILMASI VE TANI ÖLÇÜTLERİ

Birincil başağrılarının tanımlanması çalışmaları zaman içinde bazı güçlükleri de ortaya çıkarmıştır. Epidemiyolojik çalışmaları güçleştiren en önemli etkenlerden birisi tanıya ilişkin tek bir standart ölçütün olmamasıdır. Bu sebeple olsa gerek ki birincil baş ağrılarının prevalans ve insidanslarıyla ilişkili yapılan farklı çalışmalarda farklı sonuçların ortaya çıktığı gözlenmektedir (13).

Basağrısının aralıklı ve tekrarlayıcı olabilen seyirlerinden dolayı hastalar iyilik dönemlerinde başağrılarının özellikleriyle ilgili ayrıntıları tam olarak hatırlayamayabilirler. Bu hastalara başağrılarının olduğu dönemde ya da hemen sonrasında başağrılarının özelliklerini not etmeleri istenerek çalışmalarda tanı yöntemlerinde önemli iyileşmeler sağlanabilmektedir (14, 15). Birçok migren hastasında birden fazla başağrısı tipi görülebilir ve hasta hangi başağrısı tipinin hangi belirtilerle birlikte olduğunu karıştırabilir. Bazı hastalarda geçmişte olmuş bir olayı

yakın bir zamanda meydana gelmiş gibi hatırlayabilirler; (teleskopi fenomeni). Bütün bu nedenlerden dolayı temel ve klinik bilimlere ilişkin araştırma çalışmalarında standart bir kavram bütünlüğü oluşturmak amacıyla çeşitli başağrısı sınıflamaları yapılmıştır (16-19). İlk başağrısı sınıflaması Ad-Hoc Committee tarafından 1962 yılında yapılmıştır (19). Bu sınıflamanın yetersizliği nedeniyle Olessen'in başkanlığında oluşturulan "Uluslararası Başağrısı Derneği" (IHS) 1988 yılında tüm başağrılarını içeren sınıflamayı ve tanı ölçütlerini yayınlamıştır (20). IHS 1988 sınıflamasının özellikle yeni tanımlanan bazı başağrılarını içermemesi ve yetersiz kalması nedeniyle 2004 yılında IHS yeni bir sınıflama ve tanı ölçütleri kılavuzu yayınlamıştır (18). Bu son sınıflamada başağrıları toplam üç kategoriye ayrılmış ve 14 başlık altında toplanmıştır:

ULUSLARARASI BAŞAĞRISI SINIFLANDIRMASI [INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF HEADACHE DISORDERS-ICHD-II] (2004) (18)

A. BİRİNCİL BAŞ AĞRILARI

1. MİGREN

1.1. Aurasız Migren

1.2. Auralı Migren

1.2.1 Özgün Auralı Migren

1.2.2 Özgün Auralı, Migrene Benzemeyen Baş Ağrısı

1.2.3 Baş Ağrısız Özgün Aura

1.2.4 Ailesel Hemiplejik Migren (AHM)

1.2.5 Sporadik Hemiplejik Migren

1.2.6 Baziler Migren

1.3. Migrenin Yaygın Öncülleri Olabilecek Çocukluk Çağının Periyodik Sendromları

1.3.1 Tekrarlayıcı Kusma

1.3.2 Abdominal Migren

1.3.3 Çocukluk Çağının İyi Huylu, Ataklarla Giden Baş Dönmesi

1.4. Retinal Migren

1.5. Migren Komplikasyonları

1.5.1 Süreğen Migren

1.5.2 Migren Statusu

1.5.3 İskemi Olmaksızın Dirençli Aura

1.5.4 Migrene Bağlı İnfarktlar

1.5.5 Migrene Bağlı Epileptik Nöbetler

1.6. Olası Migren

1.6.1 Olası Aurasız Migren

1.6.2 Olası Auralı Migren

1.6.3 Olası Süreğen Migren

1.1. Aurasız Migren (Yaygın Migren, Hemikraniya Simpleks)

Tanımı:

Ataklar şeklinde ortaya çıkan, 4-72 saat süren, genellikle tek taraflı, zonklayıcı, orta veya şiddetli, günlük bedensel hareketlerle artış gösteren, fotofobi, fonofobi, bulantı ve kusmanın eşlik ettiği tekrarlayıcı bir baş ağrısı hastalığıdır (*aşağıda “ * ” ile işaretlenen noktalar çocukluk çağı migren tanısının erişkinlerden farklı olan yanlarını göstermektedir.*) (18).

Tanı Ölçütleri:

A. B-D ölçütlerine uyan en az 5 atak varlığı

B. 4-72 saat süren baş ağrısı atakları (tedavi edilmiş olsun ya da olmasın)

*(*erken çocukluk döneminde 1-72 saat süren baş ağrısı atakları, 15 yaş üstü çocuklarda süre için erişkindeki gibi 4-72 saat geçerli)*

C. Baş ağrısı atakları aşağıdaki özelliklerden en az ikisini taşımalıdır:

1. Tek taraflı (** tek taraflı veya iki taraflı fronto temporal yerleşim*)

2. Zonklayıcı özellikte

3. Orta ya da ağır şiddetli

4. Günlük bedensel hareketlerle şiddetlenme (yürümek, merdiven çıkmak gibi)

D. Baş ağrısı sırasında aşağıdakilerden en az birisi bulunmalıdır: (** bu durum, çocuğun ifadesi şart olmaksızın, davranışlarından da anlaşılabilir*)

1. Bulantı ve /veya kusma

2. Fotofobi ve fonofobi

E. Başka bir organik hastalık işareti olmamalı

1. 2. Auralı Migren (Klasik Migren, Oftalmik, Hemiparestezik, Hemiplejik ya da Afazik Migren)

Tanımı:

Geri dönüşümlü fokal nörolojik belirtilerin, 5-20 dakikadan fazla ve 60 dakikadan az sürdüğü, tekrarlayıcı ataklarla karakterize baş ağrısı hastalığıdır. Aura belirtilerini genellikle aurasız migren tipi baş ağrısı izler.

Tanı Ölçütleri

A. B ölçütlerini dolduran en az 2 atak olmalı

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

1. Bir ya da 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 ya da 2 veya daha fazla sayıda birbiri 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. Organik hastalık işareti olmamalı

1.2.1. Özgün Auralı Migren

Tanımı:

Özgül aura, görsel, duysal ve konuşma ile ilgili belirtilerden oluşur.

Tanı Ölçütleri

A. B-D ölçütlerini tamamen dolduran en az iki atak olmalı

B. Kas gücü kaybı olmaksızın aura aşağıdaki özelliklerden en az birini taşımalı:

1. Tamamen geri dönüşümlü pozitif belirtileri (ışık titremeleri, noktalar ya da çizgiler) veya negatif belirtileri (görme kaybı) içeren görsel belirtiler
2. Tamamen geri dönüşümlü pozitif özellikleri (toplu iğne ve iğne) veya negatif özellikleri (uyuşukluk) kapsayan duysal belirtiler
3. Tamamen geri dönüşümlü disfazik konuşma bozukluğu

C. Aşağıdakilerden en az iki tanesi olmalı:

1. Homonim görsel belirtiler veya tek yanlı duysal belirtiler
 2. Beş dakika veya daha fazla sürede gelişen en az bir aura belirtisi veya daha fazla sürede ard arda gelişen farklı aura belirtileri
 3. Her belirti 5-60 dakika sürmeli
- D.** Aura sırasında veya aurayı izleyen 60 dakika içinde aurasız migren için olan tüm B-D ölçütlerini taşıyan baş ağrısı
- E.** Başka bir organik hastalık işareti olmamalı

1.2.2. Özgün Auralı, Migrene Benzemeyen Baş Ağrısı

Tanımı: Özgün aura, görsel, duysal ve konuşma ile ilgili belirtilerden oluşur. Baş ağrısı aurasız migren tanı ölçütlerini taşımaz.

Tanı Ölçütleri

- A.** B-D ölçütlerini tamamen dolduran en az iki atak olmalı
- B.** Kas gücü kaybı olmaksızın aura aşağıdaki özelliklerden en az birini taşımalı:
1. Tamamen geri dönüşümlü pozitif belirtileri (ışık titremeleri, noktalar ya da çizgiler) veya negatif belirtileri (görme kaybı) içeren görsel belirtiler
 2. Tamamen geri dönüşümlü pozitif özellikleri (toplu iğne ve iğne) veya negatif özellikleri (uyuşukluk) kapsayan duysal belirtiler
 3. Tamamen geri dönüşümlü disfazik konuşma bozukluğu
- C.** Aşağıdakilerden en az iki tanesi olmalı:
1. Homonim görsel belirtiler veya tek yanlı duysal belirtiler
 2. Beş dakika veya daha fazla sürede gelişen en az bir aura belirtisi, 5 dakika veya daha fazla sürede ard arda gelişen farklı aura belirtileri
 3. Her belirti 5-60 dakika sürmeli
- D.** Aura sırasında veya aurayı izleyen 60 dakika içinde aurasız migren için olan tüm B-D ölçütlerini taşımayan baş ağrısı
- E.** Başka bir organik hastalık işareti olmamalı

1.2.3. Baş Ağrısız Özgün Aura

Tanım: Burada baş ağrısı hiç gelişmez ya da auradan sonra 60 dakika içinde başlamaz. 40 yaşından sonra, negatif görsel belirtiler, çok uzun veya çok kısa sürüyorsa önce diğer nedenleri araştırmak gereklidir.

2. GERİLİM BAŞ AĞRILARI

3. KÜME VE DİĞER TRİGEMİNAL OTONOMİK BAŞ AĞRILARI

4. DİĞER BİRİNCİL BAŞ AĞRILARI

B. İKİNCİL BAŞ AĞRILARI

C. KRANİYAL NEVRALJİLER, SANTRAL ve BİRİNCİL FASİYAL AĞRI ve DİĞER BAŞ AĞRILARI

MİGREN BAŞAĞRISININ PATOGENEZİ

Migren başağrısı, genetik yatkınlığı olan kişilerde endojen ve/veya ekzojen faktörlerle tetiklenen nöronal vasküler olaylar zinciri sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu olaylar zinciri sırasında trigeminal vasküler sistemin aktivasyonu migren başağrısının esasını teşkil eder. Son yıllarda elde edilen bilgiler ışığında, migren patofizyolojisinde vasküler teoriden uzaklaşmış integre norovasküler teori benimsenmiştir (22, 23).

Vasküler teori kraniyal damarlardaki vazospazm ve vazodilatasyon ile migren semptomlarının ortaya çıktığını öne sürerken, norovasküler teoriye göre migren başağrısında nöronal aktivasyona ikincil olarak vasküler değişiklikler görülmektedir. Nöral olaylar sonucunda ağrıya duyarlı yapılardaki kan damarları dilate olmakta bu ise daha fazla trigeminal sinir aktivasyonu ve ağrıya yol açmaktadır (21, 24, 25).

Migren başağrısının patogenezini anlamak için başın ağrı duyusunu taşıyan trigeminal siniri ve vasküler innervasyonu iyi bilmek gerekmektedir. Trigeminal sinir oftalmik dalı aracılığı ile pia, araknoid ve dura materdeki damarları, intrakraniyal damarların proksimalini yoğun bir biçimde inerve etmektedir. Trigeminal aksonların ve nosiseptörlerin perivasküler lokalizasyonu nedeniyle meninksler ve büyük damarlar ağrıya duyarlı iken trigeminal inervasyondan yoksun beyin parenkiminde ağrı duyusu bulunmamaktadır (26, 27). 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 (28, 29). Trigeminal sinirin periferik aksonlarının aktivasyonu ağrı duyusunu trigeminal ganglion ve santral aksonları aracılığı ile ikinci nöronlarını oluşturan C2'den bulbusa dek uzanan trigeminal nucleus caudalis (TNC) iletir. Periferik trigeminal aksonların aktivasyonu

bir yandan da antidromik olarak içerdiği nöropeptitlerin (CGRP, substance P, NKA) 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 (23, 30).

Moskowitz ve Cutrer bir dizi deney sonucunda migren ağrısının bir tür steril nörolojik inflamasyon olduğunu düşündüren sonuçlar elde etmiştir (31). Trigeminal duysal C-lifleri 'substance P' ile CGRP ve nörokinin A da dâhil olmak üzere bazı nöropeptidler içermektedir. Trigeminal sinirin antidromik uyarımı duysal C-liflerinden 'substance P', CGRP ve nörokinin A salınmasına yol açar, bu da inflamasyonla sonuçlanır (31). Salınan bu nöropeptidler kan damarı duvarı ile etkilesime girerek dilatasyona, plazmanın ekstravazasyonuna ve steril bir inflamasyona yol açmaktadır. Bu kan damarlarının iç kısımlarının elektron mikrofisi trombosit aktivasyonunu göstermektedir (33). Böylece, migren sırasında görülen trombosit aktivasyonu, bu nörojenik inflamasyon sırasında oluşmuş bir epifenomen olarak kabul edilebilir. Gerek sumatriptan, gerek dihidroergotamin ve gerekse de yeni geliştirilen triptan türevlerinin kullanılması ile ortaya çıkan bu albumin sızıntısı önlenmektedir (32).

Migren atağı sırasında eksternal juguler ven kanında CGRP miktarı artarken substance P miktarı artmamaktadır. Bu veriler auralı ve aurasız migrende trigeminovasküler nöronların aktivasyonunu açıkça göstermektedir. İnsanlarda başağrısı sırasında sumatriptan verilmesi ile ağrılarının gerilemesine paralel olarak CGRP düzeyleri azalmaktadır; deney hayvanlarında da trigeminal ganglion uyarılması sırasında da benzer gözlemler elde edilmiştir (34-36). Migren patogenezinde beyinsapı mekanizmalarının önemi her zaman için vurgulanmaktadır. Yapılan PET çalışmalarında migren ağrısı sırasında kortikal yapılar ve beyin sapında bölgesel kan akımında artış saptanmıştır. Sumatriptan başağrısını ve ilişkili belirtileri giderirken beyindeki bölgesel kan akımı artısını da geriletmiş, ancak beyin sapındaki bölgesel kan akımı artışının devam ettiği gözlenmiştir. Başağrısının geçmesine rağmen beyin sapındaki bölgesel kan akımı artısının devam etmesi, bu aktivasyonun endojen anti-nosiseptif sistemdeki aktivite artışının dışında veya en azından ona ek olarak başka

faktörlere de bağı olabileceğini ve beyin sapındaki merkezin migren atağının bütünlüğünü sağlıyor olabileceğini düşündürmektedir (37). Ayrıca aktivasyonun sürmesi sumatriptan ile belirtilerin giderilmesine rağmen, neden başağrısının tekrarladığını açıklamaktadır. Ağrı duyusu TNC'den çıkarak beyin sapında orta hatta çapraz yapıp trigeminal lemniskusu oluşturarak talamusun posteromediyal ventral çekirdeğinde sonlanır, daha sonra primer somatosensoriyel 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 (38, 39).

Beyin sapı yapılarının migren atakları sırasında aktive olduğu PET ve fonksiyonel MRI çalışmalarıyla gösterilmiş, buna dayanarak beyin sapının migren jeneratörü olabileceği de öne sürülmüştür (40). Migrenlilerin 1/5'inde ağrıdan 20-40 dakika önce ortaya çıkan görsel semptomlara bir 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 yayılan kortikal depresyon dalgaları olduğu gösterilmiştir (41, 42, 43, 44). Bu fenomen yayılan kortikal potansiyelde ani azalma, ekstrasellüler iyon ve nörotransmitterlerde geçici artış ve buna eşlik eden hiperemiyi takip eden uzun süreli nöronal uyarılabilirlikte ve kan akımında azalma ile karakterize yavaş yayılan (3 mm/dk) bir dalganın korteks boyunca ilerlemesidir. Migren ağrısı sırasında da oksipital korteksten başlayarak öne doğru yayılan hiperemi ve ardından oligemi dalgasının görsel semptomlarla ilişkili olarak ortaya çıktığı gösterilmiştir. Daha ötesi kortekste oligemi migren ağrısı sırasında da sürmekte bazı aurasız migren ağrılarında da gözlenebilmektedir. Auranın başağrısına neden olabileceği 60 yıla yakın bir süredir öne sürülmesine karşın aura ve migren arasındaki sebep sonuç ilişkisi 2002 yılında gösterilmiştir (25, 26). Yayılan kortikal depresyon sonrası korteks oligemi fazında iken ağrıya hassas dura materde 45 dk süren kan akımı artışı, vazodilatasyon gözlenmiş, bu cevabın trigeminal sinirin oftalmik dalı aracılığı ile ortaya çıktığı ve beyinsapındaki ağrıya duyarlı çekirdeklerin de aktive olduğu gösterilmiştir. Ayrıca yayılan kortikal depresyonun trigeminal sinir aktivasyonuna yol açarak durada nörojenik inflamasyona neden olduğu da gösterilmiştir (24, 25). Nitrik oksitin migren ağrısındaki rolü değişik çalışmalarda gösterilmiştir (45, 46).

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 (30, 47, 48).

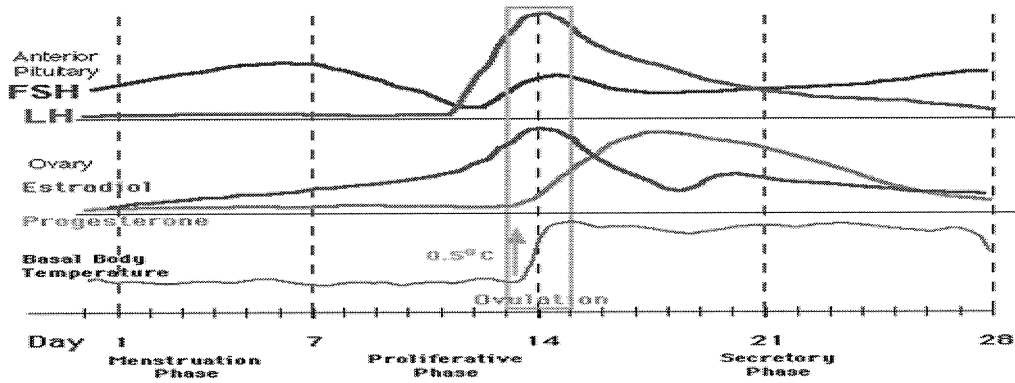
MİGREN VE HORMONLAR

Kadın seks hormonlarıyla migren arasında bir ilişki söz konusudur. Çocuklukta ve ileri yaşlarda migren sıklığı cinsiyet farkı gözetmezken, 14 yaşında kızlarda artık erkeklerdekinin iki misline çıkmıştır ve kadınların doğurgan olduğu yaşlar boyunca kadınlarda görülme sıklığı erkeklerden yüksek olarak devam eder (49). Adet, oral kontraseptifler, hormon replasman tedavisi, gebelik ve postpartum dönemde ortaya çıkan hormon değişiklikleri migrenin seyrinde değişimlere neden olabilir (50). Migren atakları periyodik olarak adetini iki gün öncesinden adet başlangıcından üç gün sonraya dek zaman içinde geliyor ve bunun dışında hiç gelmiyor ise bu duruma "*gerçek menstrüel migren*" adı verilir. "*Adetle ilintili migren*" ise, adet döneminde oluşması yanı sıra, bunun dışındaki dönemde de ortaya çıkabilen migren atakları için yapılan tanımlamadır. Gerçek adet migren ve menopozla ortaya çıkan migren, östrojen düzeylerinin düşmesi ile tetiklenir ve çoğunlukla aurasız migrendir. 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. Bunun dışında, oral kontraseptiflerin migrenlilerde kullanımında önemli bir konu, tıkaçıcı beyin damar hastalıklarına eğilim oluşturmasıdır. Özellikle, 50 µg üzerinde etinilöstradiol içeren oral kontraseptifler auralı migreni olanlarda inme riskini 10 kat arttırabilmektedir. Bu nedenle auralı migrenlilerde 50 µg üzerinde etinilöstradiol içeren oral kontraseptiflerin kullanılması inme riski yönünden sakıncalı olarak kabul edilmiştir (51, 52). Aurasız migrenlilerde ise bu risk daha düşüktür, oral kontraseptiflerin kısıtlanması şeklinde bir görüş birliği oluşmamıştır. Östrojen ve progesteron içeren "*hormon replasman tedavisi*" ile migren yeniden canlanabilir, fakat iskemi riski için yeterli veri birikmediğinden kısıtlanmasına yönelik bir fikir birliği oluşmamıştır (51). "*Gebelik*"

de migren seyrini etkiler. Gebelikte migrenlilerin % 70 kadarının migren atakları ikinci ve üçüncü trimesterde azalır veya kaybolur (53).

ADET DÖNGÜSÜ

Adet döngüsü düzenli aralıklarla görülen döngüsel adetlerle karakterizedir. Adetlerin düzenliliği hipotalamus, hipofiz ve over arasındaki koordinasyona ve buna bağlı olarak hedef organ endometriumda meydana gelen döngüsel değişikliklere bağlıdır. Adet döngüsünün üç fazı vardır. Foliküler faz, ovülasyon ve lüteal faz. Lüteal faz uzunluğu fazla çeşitlilik göstermez ve 14 gün sürer. Bunun aksine foliküler faz çok değişkenlik gösterir ve 7 gün ile 3 hafta arasında değişir. Plazma folikül stimulan hormon (FSH), bir önceki döngünün lüteal fazının sonlarına doğru yükselmeye başlar ve folikül olgunlaşmasını sağlar. Bu fazda gelişen folikül gittikçe artan miktarda östradiol salgılar, luteinizan hormonun (LH) ovülasyon sırasındaki yükselişinden yaklaşık 12 saat önce salgı zirveye ulaşır. Östradiol düzeyindeki bu ani yükseliş, ön hipotalamusa pozitif geri-besleme etki ile LH/FSH artışına sebep olur. Döngü ortasında görülen gonadotropin artışı, ovulasyona sebep olur. Ovülasyonu takiben yırtılan folikül, korpus luteum haline dönüşür. Lüteal fazın başlangıcında serum östradiol düzeyinde hızlı bir düşme ve serum progesteron düzeyinde ise yükselme olur. Gelişen korpus luteum, gittikçe artan miktarda progesteron ve östradiol salgılar ve bunların düzeyleri ovulasyondan sonra yaklaşık yedinci günde zirveye ulaşır. Daha sonra, korpus luteumda regresyon olur ve serum hormon düzeyleri düşer. Döngünün 28'inci gününde, östrodiol ve progesteron seviyeleri en düşük seviyededir ve adet meydana gelir (56).



Şekil - 1: Adet döngüsü ve hormonlar (56)

Gonadotropinler

Gonadotropinler (Folikül stimulan hormon ve Luteinleştirici hormon) hipofiz gonadotrop hücrelerinden salgılanan glikopeptidlerdir. FSH ve LH'nun uyarıcısı hipotalamustan salgılanan Gonadotropin salgılatıcı hormon(GnRH) dur (56).

Folikül stimulan hormon (FSH)

Bir yandan granüloza hücrelerinden östrojen salgısını uyarırken öte yandan da kendi reseptörlerinin çoğalmasını da stimüle eder. Ayrıca artan östrojen düzeyleri negatif geri besleme ile FSH düzeylerinin düşmesine neden olur. Bunun sonucu olarak FSH düzeyleri döngünün 5-7. günlerinden sonra düşer. FSH reseptörü açısından en zengin olan folikül, büyümesine devam ederken diğerleri atreziye uğrarlar. Östrojen ve FSH sinerjistik olarak foliküler fazın sonuna doğru granüloza üzerinde LH reseptörlerinin oluşumunu indüklerler. FSH gebelikte baskılanır. Menopozda ve östrojen yetmezliğine neden olan over hastalıklarında yükselir (56).

Luteinleştirici Hormon(LH)

Foliküler fazda overler tarafından salgılanan östrojen seviyelerinin artışıyla LH salgısı artar. Östrojenin kritik seviyeye ulaşmasıyla LH en üst düzeye çıkar. Buna FSH artışı da eklenince ovulasyon gerçekleşir. LH daha sonra korpus luteumun progesteron salgılamasını sağlar. LH gebelik oluşmamışsa, menstrüel döngünün luteal fazında düşer, korpus luteum atrofiye uğrar (56).

Östrojen

18 karbonlu steroidlerdir. Esas olarak folliküllerin teka interna ve granüloza hücrelerinden FSH kontrolü altında salgılanır. Ayrıca korpus luteum, plasenta tarafından ve az miktarda adrenal korteks ve testisten salınır. Yine karaciğer, böbrek, beyin ve yağ dokusu da sentezlenebildiği yerlerdir. Overlerde prekürsörü androstenediondur. Bu madde overlerde testosteron ve östrona dönüşür. Testosteron sonradan östradiol (E2)'e dönebilir. Estron (E1)'da östradiole dönüşebilir. Vucutta en etkin olan östradiol, en az etkin olan ise % 90 fetal kaynaklı olan östriol (E3)'dür. Östradiol düzeyi 20-60 pg/ml'dir. Ovulasyon sırasında 200 pg/ml'yi aşar (56). Serum

östrojen seviyesindeki değişimler migren atağı ve tipini yakından ilgilendirmektedir. Aurasız migrenli hastalarda bu birliktelik daha sık olmakla beraber, olayın etyopatogenezi henüz tam aydınlatılamamıştır.

Progesteron

Progesteron korpus luteum, plasenta ve az miktarda adrenal kortekste yapılan 21 karbonlu steroiddir. Endometriumun sekretuvar döneminden sorumludur. Steroid hormon salgılayan bütün dokulardaki steroid biyosentezinde önemli bir ara üründür. Progesteron hormonu ve migren arasındaki ilişki net değildir. Yapılan çoğu çalışmada progesteron hormonu ve migren arasında bir ilişki saptanmamasına rağmen, progesteronun santral serotoninerjik ve opioid reseptörler üzerinde güçlü etkiler göstererek nöronal aktiviteyi değiştirdiği bilinmektedir.

ADET DÖNGÜSÜ VE BAŞAĞRISI

Adet döngüsündeki hormonal değişiklikler baş ağrısı aktivitesinde önemli rol oynamaktadır. Whitty, Hockaday 1966 yılındaki raporlarında progesteronun geri çekilmesi migren ataklarının oluşumunda kritik rol almaktadır (57), diğer çalışmalarda da menstruasyon zamanındaki hormonal seviyedeki düşüş migren aktivitesiyle ilişkilidir. Bu araştırmacılar östrojen, progesteron ve prolaktin hormonlarının döngüsel değişikliği prostoglandin seviyesini etkileyerek migren aktivitesini tetiklediğine inanmaktadırlar (58). Östrojen seviyesinin değişimi migreni sıklıkla etkilemektedir (59, 60). Somerville adet döngüsü ve başağrısı aktivitesinin düzenlenebileceğini, tartışmada östrojenin kendisinin anlamlı olarak migren aktivitesini etkilediğini saptamıştır. Döngünün adet evresi ve adet öncesi evrelerinde östrojen ve progesteron seviyesinin eş zamanlı düşüşü sırasında veya sonrasında migren atağı geliştiiğini saptamıştır. Somerville ve ark. östrojen düşüşünden önce birkaç gün uygulanan östrojen ile sağlanan yüksek östrojen seviyesi migren atağının gelişmesini engellediğini tartışmıştır. Östrojenin diğer faktörlere göre (örneğin; 5 HT) atak gelişimini etkileyen damarlara etkisinin daha belirgin olduğunu düşünmüştür. Ancak bugün bile neden östrojen seviyesinin düşüşü bazı kadınlarda başağrısını tetiklerken bazılarında tetiklemediği bilinmemektedir (59).

Solbach ve ark. menstrual migren in östrojenin plazma seviyesindeki düşüşle özellikle ilişkili olduğunu ve bunun premenstrual faz esnasında geliştiğini düşünmüştür (61). Beckham ve ark. özellikle menstrual migrenli veya menstrual ilişkili migrenli bayanlarda progesteron ve östrojen konsantrasyonunun migren aktivitesinin anlaşılmasında önemli olduğunu saptamıştır. Sonuçlarda başağrısı aktivitesi luteal ve premenstrual faz esnasında luteal faz progesteron seviyesi ve östrojen seviyesi ile kuvvetli ilişkili olduğunu göstermiştir (62). Bir başka çalışmada Epstein ve ark. menstrual ilişkili migren ve menstrual ilişkili olmayan migren ile hormonal seviyeler arasında anlamlı ilişki olmadığını bulmuştur (63).

Kappius ve Goolkasian sekiz hafta boyunca menstrual, postmenstrual, ovulatuvar ve premenstrual fazdaki baş ağrısı şiddet ve sıklığını araştırmışlardır. Baş ağrısı tipi (migren ve gerilim tipi) araştırılmamıştır. Katılımcılara başağrısı şiddetine göre 0 ile 5 arasında puanlamaları istenmiştir. Çalışma sonucunda baş ağrısı sıklığının belirgin olarak premenstrüel ve menstrual fazda yoğunlaştığı saptanmıştır. Oral kontraseptif kullanan bayanlarda baş ağrısı sıklığının menstrual fazda arttığı saptanmıştır. Bu sonuçlar oral kontraseptif kullanan bayanların daha az döngüsel hormonal dalgalanmalar geliştiğini, normal hormonal döngülü bayanlarda östrojen seviyelerinde dalgalanmanın başağrısı şiddeti ile güçlü ilişkili olduğu saptanmıştır (64).

Robbins, 494 katılımcının olduğu çalışmada katılımcıların % 50 de premenstrual fazda baş ağrısı sıklığının arttığını saptamıştır (65). Rasmussen, migrenli hastaların % 24 de, gerilim tipi baş ağrılı hastaların % 39'da menstruasyonun baş ağrısını tetiklediklerini saptamıştır (66). Genel olarak, başağrısı ile adet döngüsü arasındaki ilişki bilgileri migrenin daha çok bayanlarda görülmesini desteklemektedir. Daha önceki çalışmalarda da başağrısının bayanlarda erkeklerden daha sık görüldüğü saptanmıştır. Migrenli hastaların yaklaşık % 70 de pozitif aile hikayesi bulunmaktadır ve bu hikaye sıklıkla maternal taraftadır (67).

Rasmussen erkeklerde migren başlangıcının 2. ve 3. dekatda geliştiğini saptamıştır (%20 ilk dekat, %23 ikinci ve üçüncü dekat). Bu arada bayanlarda sadece % 9 da migren 10 yaşından önce gelişmekte, % 64 de migren başlangıcı yirmili ve otuzlu yaşlarda gözlenmiştir (66). Bu bulgular migren aktivitesinin başlangıcında

hormonların önemli role aldığını desteklemekte ve bayanların büyük çoğunluğunda puberte sonrasında baş ağrısı gelişmektedir.

Özet olarak, çeşitli bulgular kadın seks hormonları ile özellikle östrojen ve progesteron ile migren arasında ilişki olduğunu desteklemekte olup bu ilişkiyi oluşturan özel mekanizmaların etkisi tam olarak açıklanamamıştır (68). Migren yaş ile birlikte azalmaktadır. Menapoz ile birlikte artış veya regresyon görülebilir. Östrojen ile hormonal replasman migreni tetikleyebilmektedir, oral kontraseptifler bu karakter ve sıklığı değiştirmektedir (68). Oral kontraseptif alan migrenli hastaların, migren atakları % 18-40 vakada kötüleşmekte, % 11-36 vakada düzelmektedir (69). Genel olarak bayanlarda Baş ağrısı paterni oral kontraseptif kullanımı veya menarş, menstruasyon, hamilelik veya menopoz esnasında östrojen seviyelerinin değişiklikleriyle ilişkilidir (68).

GÖZ KIRPMA REFLEKSİ

Göz kırpma istemli, kendiliğinden ve refleks olarak yaratılabilen, göz gibi çok önemli bir organı korumaya yönelik bir devinim karmaşasıdır. Göz kırpma devinimi levator palpebra kasının tonik aktivitesinin geçici kaybı veya gevşemesi, göz kapakları ve periorbital bölgeyi çepeçevre saran orbikülaris oküli kasının ise hızlı-fazik kasılması ile birlikte gider. Bu resiprokal innervasyon bazı fizyolojik ayrıntıları içerse bile, hem istemli, hem de spontan ve refleks göz devinimleri için geçerlidir (70). Supraorbital sinirin (SOS) tek taraflı olarak yüzeyel bipolar elektrotlar ile uyartılması ve yüzeyel/iğne elektrotlar ile orbikülaris oküli kaslarından iki taraflı kayıtlanması sonrasında elde edilebilen polisinyaptik refleks Göz Kırpma Refleksi (GKR) olarak bilinir (64, 65). SOS'un uyartılması ile orbikülaris oküli kaslarından elde edilen yanıtlar erken ipsilateral R1, geç bilateral R2 yanıtlarıdır (70-74).

GKR'nin afferent yolunu trigeminal sinirin duysal lifleri, efferent yolunu ise fasiyal sinirin motor lifleri oluşturur (73-75). Klinik ve patolojik çalışmalarda, R1'in ponsta V. kranial sinirin ana duysal çekirdeği üzerinden, R2'nin medulla oblongatada spinal çekirdek ve VII. Sinir üzerinden yayıldığı ileri sürülmüştür (71, 76-79). R1 ve R2, özellikle R2 beyin sapında geniş bir nöral ağ organizasyonu içinde yer aldıklarından beyin sapı hastalıklarından sıklıkla etkilenirler. Başlıca

etkilenme alanları fasiyal ve trigeminal sinir lezyonları ile pons ve bulbus tutuluşlarıdır (70, 73). Çok eskiden beri bilinen ve klinik kullanımı olan bu refleksin, refleks çekici ile ortaya çıkarılan tipini ilk kez 1896'da Overend tanımlamıştır (70, 74). 1944'te Weddel ve arkadaşları fasiyal paralizili vakaların değerlendirilmesi amacıyla ilk EMG çalışmasını yapmışlardır (99). İlk kez 1952'de Kugelberg tarafından hem elektriksel hem de mekanik uyarı ile elde edilen yanıtlar EMG yöntemi ile analiz edilmiştir (74). 1962'de Rushworth konuyu daha ayrıntılı olarak incelemiş ve yöntemin kliniğe uygulanmasını göstermiştir. 1970'li yıllardan itibaren konuya olan ilgi artmış ve rutin EMG pratiğine girmiştir (70, 100).

Trigeminal sinir baş, yüz, ağız boşlukları ve nazal boşlukların duysal; çiğneme kaslarının da motor ve proprioseptif innervasyonunu sağlar. Trigeminal sinirin efferent motor lifleri pons'ta yer alan nükleus motorius nervi trigemini'den baslar ve bu nükleus her iki traktus kortikobulbaristen bilateral lifler alır. Sinüs kavernoza 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 derisinin büyük kısmını, burun ve orbita civarının derisini innerve eder ve en iyi orbita üst duvarında süperior orbital fissür hizasında uyartılır. Maksiller 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

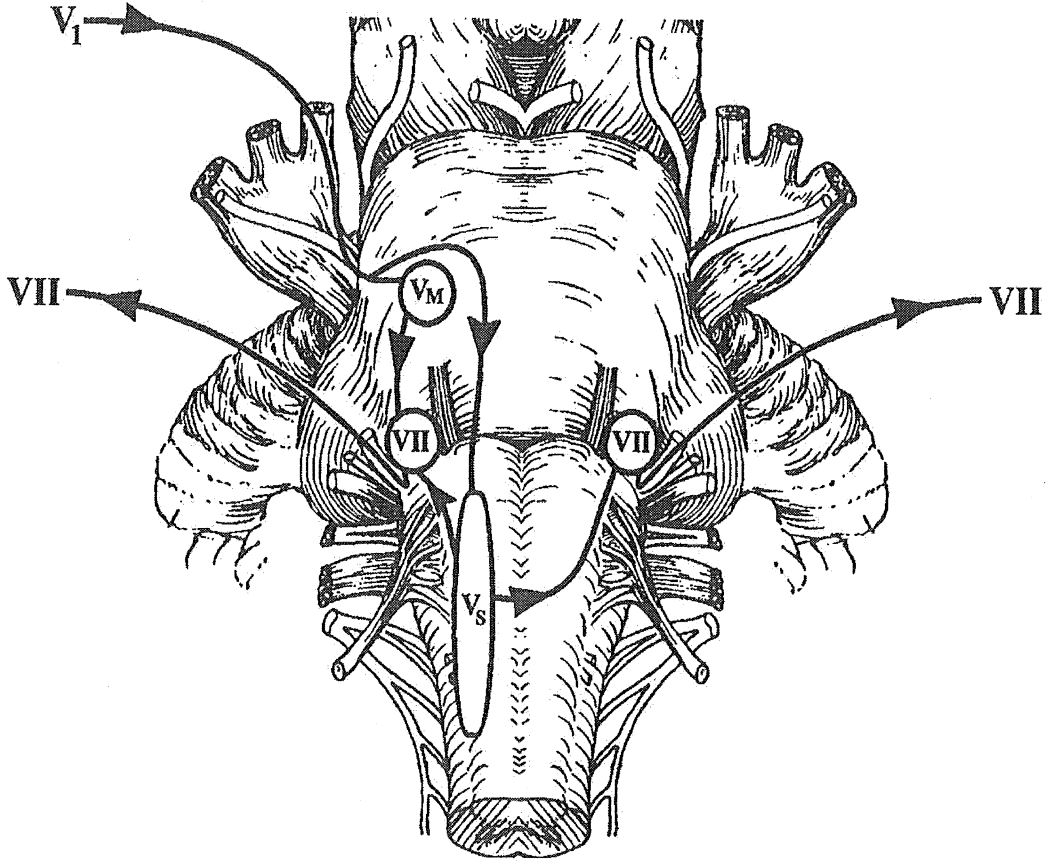
Duysal liflerin % 50'si pons çekirdeğinde, %50'si spinal traktus çekirdeğinde sonlanır. Esas duysal pontin çekirdek hafif dokunma duyusunun algılanmasını sağlar.

Spinal trigeminal çekirdekte oftalmik lifler ventrolateral, maksiller lifler ara pozisyonda, mandibuler lifler de dorsomediyal yerleşimlidir. Bu çekirdek yüzün ağrı ve ısı duyusunun algılanmasını sağlar. Trigeminal kaslardan mezensefalik çekirdeğe gelen proprioseptif afferent sinir liflerinin santral uzantıları doğrudan ulaşır (70, 73, 101-103). Fasiyal sinir ise uzun bir seyir izler. Ponsun 1/3 alt kısmında yer alan motor çekirdekten itibaren:

1. Ponsdaki fasiyal motor çekirdek ve intramedüller uzantılar,
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 (73, 101, 102).

GKR'de trigeminal sinir uyarımı ile ortaya çıkan R1 yanıtı temel olarak pontin trigeminal çekirdek aracılığı ile dönmektedir. Oysa R2 doğrudan veya ağırlıklı olarak spinal trigeminal çekirdekten fasiyal motor çekirdeğe dönerek oluşmaktadır (70, 73, 75, 98, 104).

R1 göz kırpma refleksi, A-beta grubu, ekstroseptif, orta çaplı myelinli, trigeminal afferent sinir lifleri ile taşınan kutanöz kökenli oligosinaptik bir reflekstir. Trigeminal afferentler ponsa esas duyuşal nükleusa varırlar, oradan ipsilateral fasiyal çekirdeğe taşınarak fasiyal orbikülaris oküli motor nöronlarını eksite ederler. Refleksin motor yolu fasiyal sinirdir. Orbikülaris oküli kası uyarılınca R1 refleksi ortaya çıkar. R2 göz kırpma refleksi, 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 oblangatanın dorsolateral bölgesindeki spinal traktusa ve oradan retiküler formasyon içinde fasiyal nükleuslara polisınaptik medüller yollar ile iletilir (70-73, 75, 101, 102, 104, 105)



Şekil - 2: Göz kırpma refleksi (70)

GKR'nin afferent arkı olan trigeminal sinirin birinci dalı (V1) hem V. kranial sinirin ana duyu nükleusu (Vm) ile orta ponsta hem de V. kranial sinirin spinal nükleusu (Vs) ile medullada sinaps yapar. Erken R1 potansiyeli, ana duyu nükleusu ve ipsilateral fasiyal motor nükleusu (VII) arasında disinaptik bağlantı yaparak ortaya çıkar. Geç R2 potansiyeli ise ipsilateral ve kontralateral fasiyal nükleus (VII) ve V. Kranial sinirin spinal nükleusu arasında multisinaptik bağlantı yaparak meydana gelir. Hem R1 hem R2'nin efferent yoluna ise orbikularis okuli kaslarını innerve eden fasiyal sinir aracılık eder.

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, infraorbital veya mental sinir bir taraftaki foramene yerleştirilmiş katot vasıtasıyla uyarılır. SOS uyarımında 0,1-0,2 msn süreli, dik açılı elektriksel şoklar uygulanır. Akım şiddeti ağrı eşiğinin altında olmalıdır. Refleks yanıtlar eş zamanlı olarak her iki taraftaki orbikularis okuli kasında kayıt edilir (70-73).

Baslangıçta kullanılan düşük akım giderek artırılıp maksimal ve yaklaşık sabit yanıt elde edilmeye çalışılır. Kişiler arasında amplitüt değerleri 50-1500 mV gibi geniş bir aralıkta değişebileceğinden amplitütün önemli olmadığı vurgulanmaktadır (105). Kugelberg (74), R1 yanıtının latansını 12 msn ve R2 yanıtlarının latansını ise 21-40 msn aralığında saptamıştır. Kimura (80), yaşları 7-86 arasında değişen 83 kişilik normal kontrol gurubunda, ilk yanıtın latansını $10,5 \pm 0,8$ msn ve ikinci yanıtın latansını ise ipsilateral tarafta $30,5 \pm 3,4$ msn, kontralateral tarafta $30,5 \pm 4,4$ msn bulmuştur. Shahani ve Young (75) R1 yanıtının latansını 10-15 msn ve R2 yanıtının latansını ise 20-45 msn aralığında tespit etmiştir. Normal kişilerde, taraflar arasında R1 latansındaki farkın en çok 1,2 msn, tek tarafın uyarılması sonucu ipsilateral ve kontralateral elde edilen R2 latans farkının en çok 5 msn ve aynı tarafın ipsilateral ve kontralateral 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 kontralateral R2 için 44 msn olarak tespit edilmiştir (71, 73).

MİGREN, GÖZ KIRPMA REFLEKS İLİŞKİSİ

Göz Kırpma Refleks (GKR) kayıtları 5. ve 7. kranial sinirlerin, dorsolateral pons, lateral medullanın fonksiyonlarının nicel analizine olanak sağlamaktadır. R2 ipsilateral ve R2 kontralateral, pons ve lateral medulla arasındaki ilişkiyi gösteren polisınaptik reflekstir. R2 göz kırpma refleks kayıtları beyin sapı retikuler formasyon ve kortikoretiküler yolağın değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (106-107). Beyinsapı ve onun trigeminovasküler bağlantıları başağrısı patogenezinde rol oynamaktadır (108, 109, 110). Başağrılı hastalarda GKR değerlendirildiği çalışmalarda migren, gerilim tip başağrısı ve küme başağrısında bazı anormallikler saptanmış fakat bu sonuçlar tam olarak doğrulanamamıştır (111).

GKR latansları (R1 ve R2) kronik gerilim tipi başağrılı, migren ve servikojenik baş ağrısında araştırılmıştır (110). Baş ağrılı hastalar baş ağrısız kontrol grubu ile karşılaştırıldığında latans değerlerinde anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır. R1 latansında, Gerilim tipi başağrılı hastalarda baş ağrısı esnasında artış gözlenmiştir. Servikojenik baş ağrısında semptomatik tarafta, semptomatik olmayan taraf göre R1 latansında kısalma gözlenmiştir (110).

Theodoros ve ark. gerilim ve migren tipi baş ağrılı ve baş ağrısız sağlıklı kontrol grubunda Göz Kırpma Refleks çalışması yapılmıştır (112). R2i ve R2c amplitüdlerinde migrenli grupta, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı düşüklük saptanmıştır. Bu bulgu sadece başağrısı fazında saptanmış olup, migren atakları arasında normal saptanmıştır. R1 latans ve amplitüdüleri tüm hastalarda normal saptanmıştır. Gerilim tipi başağrılı hastalarda GKR değerleri normal sınırlarda saptanmıştır. Sumatriptan ın 19 migrenli hastanın 10'na başağrısı fazı esnasında subkutanöz enjeksiyonu sonrasında R2i ve R2c amplitüd değerlerinde düzelme gözlenmiştir. Bu bulgu migren tedavisinde spesifik ilaçların etkinliğinin izlenmesinde, GKR' nin nesnel laboratuvar yöntemi olduğunun kanıtıdır (112).

Göz kırpma refleksi, ikili stimülasyon tekniği ile beyin sapı ve motor korteks seviyesinde insan internöronlarındaki uyarılabilirliğini araştırmak amacıyla kullanılmaktadır (107,131,132). Beyin sapındaki internöronlar arasındaki uyarılabilirlik GKR kullanılarak test edilebilir. İki elektriksel uyarı eşit şiddette verilerek iki cevap elde edilir. R2 oranı (İkinci uyarının R2 amplitüdünün ilk uyarının R2 amplitüdüne bölünmesiyle saptanmakta) polisaptik refleksin inhibisyonun ölçümünü sağlamaktadır. Normal kişilerde fizyolojik olarak ikinci stimülusun R2 amplitüdü, ilk uyarının R2 amplitüdünden küçük olmalıdır. Kimura 'nın yapığı çalışmada (1973) Parkinson hastalığında kortikal inhibisyonun ortadan kalkmasıyla R2 oranı 1' den büyük saptanmıştır (120).

Nosisepsiyona özgü Göz Kırpma Refleksi

Nosisepsiyona özgü GKR (nöGKR) beyin sapı kökenli oligosaptik bir reflekstir. İlk defa Kaube ve ark tarafından konsantrik yüzey elektrodlar kullanılarak tespit edilmiştir (113). Bu elektrodlar ile supraorbital sinir düşük şiddette uyarılar

verilerek ve küçük kutanöz alan konsantre edilerek A δ lifleri uyarılır. Rutin GKR çalışmasındaki R1 cevabı olmaksızın nosisepsiyona özgü R2 cevabı üretilmektedir.

Migren, NöGKR İlişkisi

NöGKR elektrodları ile migrenli hastalarda yapılan beş çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların ikisinde (114, 115) R2 amplitüdü artmış ve latansın migren atağı sırasında azaldığı saptanmıştır. Bu anormallikler sinüzit ağrısında saptanmamıştır (114). Katsarava (2002) nöGKR çalışmasında atak sırasında azalmış R2 latansı ve atak sırasında baş ağrısı tarafında artmış R2 amplitüdü saptanmıştır (114). Migrenli hastalarda nöGKR cevaplarında interiktal dönemde habituasyon eksikliği üç çalışmada gösterilmiştir (116, 117). Sonuç olarak nöGKR habituasyonundaki kayıp hastalığın bir imleci olarak düşünülebilir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, Ekim 2007 ve Şubat 2008 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Polikliniğine gelen, 15-45 yaş arasında aurasız migren tanı ölçütlerine uyan (18) ve sistemik herhangi bir hastalığı olmayan, 40 kadın hasta ve 35 sağlıklı migreni olmayan gönüllü kadın katılımcı alındı.

Nöroloji polikliniğine baş ağrısı şikayeti ile gelen 15-45 yaş arasındaki kadın hastaların anamnez, özgeçmiş ve soygeçmiş bilgileri alındı. Ayrıntılı sistemik ve nörolojik muayeneleri yapıldı. 2004 uluslararası baş ağrısı sınıflamasına göre aurasız migren olarak belirlenen hastalar ve baş ağrısı olmayan sağlıklı kadınlar çalışmaya alındı (18).

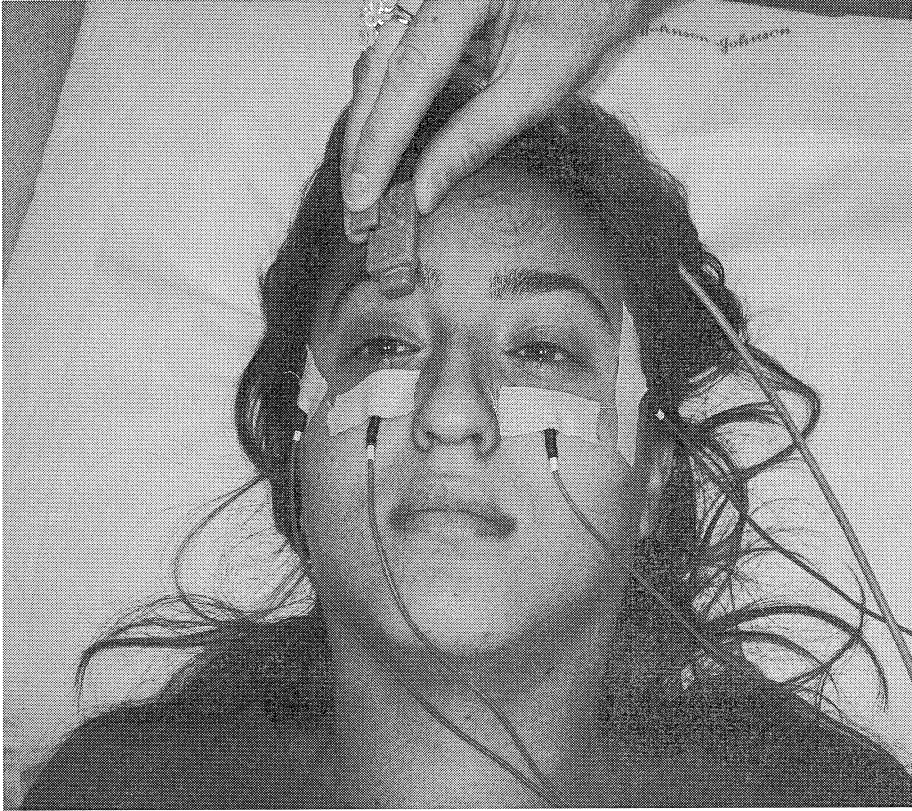
Migrenli kadın hastalar ve baş ağrısız sağlıklı kadınlarda çalışmaya katılım kriteri olarak;

- Migren atak ve profilasi tedavisi almaması şart koşuldu. Çalışma sonrasında hastaların tedavileri düzenlendi.
- Adet döngüsü düzenli olması
- Hormon düzeyi değişikliği ile giden sistemik hastalığı olmaması,
- 15 yaşından küçük ve 45 yaşın büyük olmaması,
- Hormon replasman tedavisi veya herhangi bir nedenle hormon tedavisi görmemesi,
- Oral kontraseptif kullanmaması,
- Menarş öncesi ve menopoz sonrası dönemde olmaması,
- Gebe veya puerperal dönemde olmaması şart koşuldu.

Tüm katılımcıların, ortalama ovulasyon ve adet öncesi dönemleri hesaplandı. Ovulasyon ve adet öncesi dönemde venöz kan örnekleri alınarak östradiol ve progesteron düzeyleri ölçüldü. Katılımcılardan alınan venöz kan örnekleri Biyokimya laboratuvarında 1800 g' de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Roche Modular E-170 cihazında, Roche kitleri kullanılarak, elektrokemiluminesans metodu ile serumda östradiol, progesteron düzeyleri ölçüldü. Ovulasyon döneminde Östradiol düzeyi 200 pg/ml üzerinde olması alt sınır olarak kabul edildi (56). Ovulasyon dönemi

tespit edilip GKR' i uygulanan katılımcıların ortalama 10-12 gün sonra, adet öncesi dönemde, östradiol ve progesteron düzeyleri ölçüldü, GKR tekrar uygulandı. Bilindiği gibi adet döngüsünde luteal faz değişmez olarak 14 gündür (56). Bu nedenle adet öncesi östrojen ve progesteron değerleri için belirleyici değer tespit edilmedi.

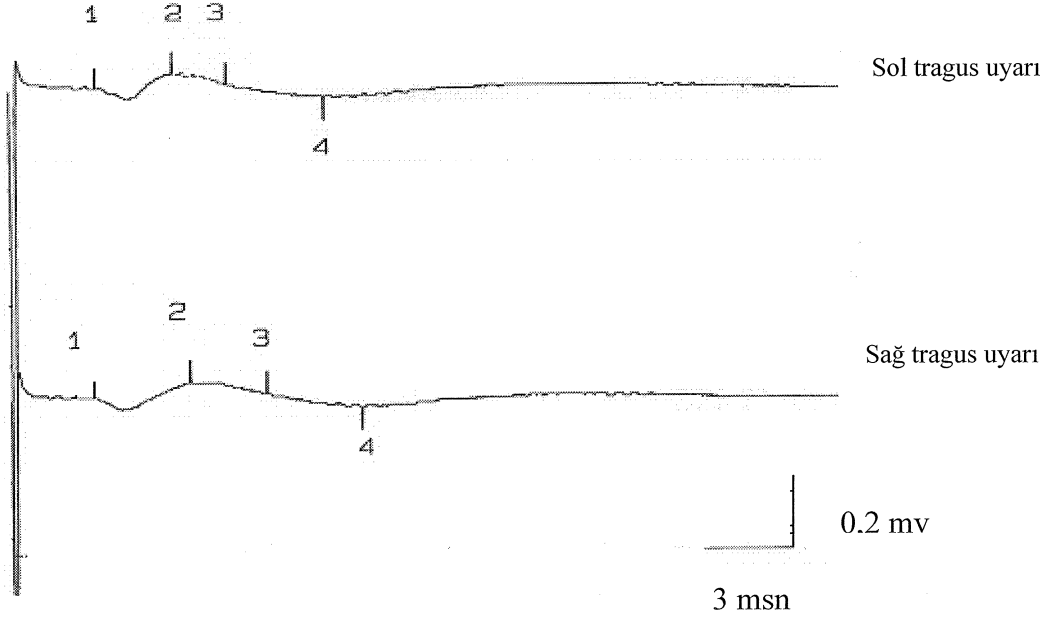
Hasta grubunda başağrısız dönemde GKR uygulandı. Medelec premier plus model EMG cihazı ile GKR' i uygulandı. Kayıtlar sırtüstü yatar pozisyonda yüzeyel gümüş-gümüş klorür elektrotlarla yapılmıştır. Her iki göz için ayrı ayrı aktif elektrot Orbikularis Oküli kasının orbital kısmının ortasına, referans elektrotu ise rima okülinin 2 cm dışına yerleştirildi.



Şekil - 3: Göz kırpması refleksi uygulaması

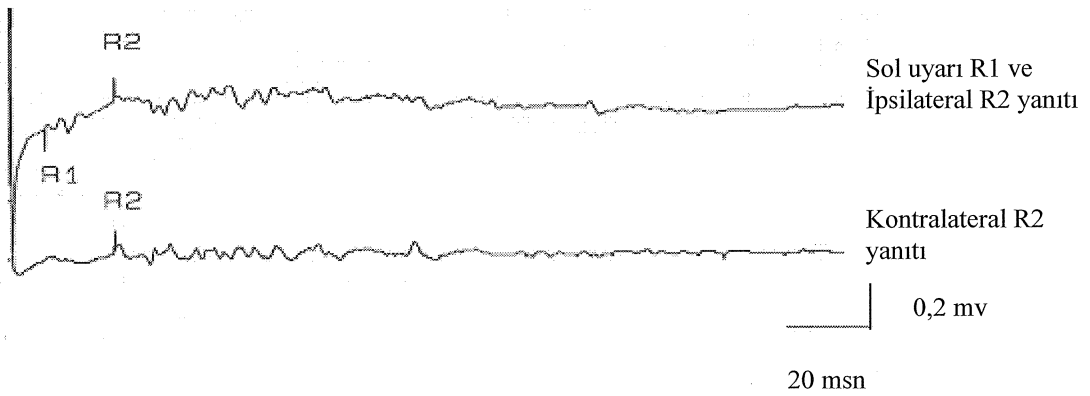
GKR için; supraorbital bölgede cilt üzerinden, eşik değerinin 2,5-3 katı şiddetiyle (200-300V) uyarım yapılmış ve tüm kayıtlar, cihazın veri bankasında depolanmıştır. GKR kayıtlarında kullanılan parametreler; süpürme hızı 50-200 msn, yüksek frekans filtresi 2kHz, düşük frekans filtresi 20 Hz ve sensitivite 2.00 mV olarak ayarlandı.

Direk motor yanıt sol ve sağ tragustan uyarı ile orbikularis oküli kasından kayıtlarla elde edilen R2 eşiği sol ve sağ taraf için saptanmıştır. Bunun yanı sıra direk motor yanıt latansı elde edilmiştir (Sensitivite; 2.00 mV, timebase: 30 msn).



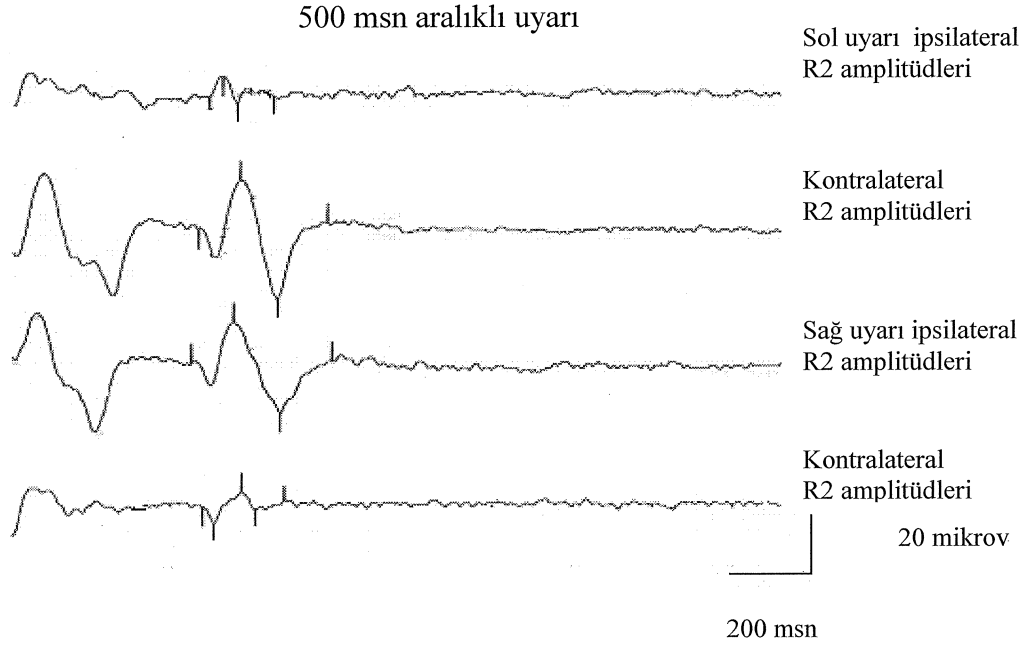
Şekil - 4: Direk motor yanıt

Göz Kırpma refleksi çalışmasında R2 eşik değerin 2,5-3 katı şiddetiyle supraorbital sinir'den uyarı verilerek, sağ ve sol taraf için ayrı ayrı uygulanmıştır. R1, ipsilateral ve kontralateral R2 latansları tek uyarı verilerek ekran üzerinden imleçle okunmuştur (sensitivite; 2.00 mv, timebase: 200 msn).



Şekil - 5: Göz kırpma refleks yanıtı

Takibinde 2 sn zaman diliminde, 0,3 sn frekanslı, sensitivite 200 mikroV olarak, 500 msn aralıklı ve 1000 msn aralıklı ikili uyarı verilerek; birinci (şartlayıcı) uyarı ile ikinci (test) uyarıya verilen cevaplar kaydedilmiştir. Her bir uyarı aralığı için 2 ayrı uyarı verilmiş refleks uyumunun önlenmesi amacıyla uyarılar rasgele olarak ve her bir seri için en az 1 sn. beklenecek şekilde verilmiştir. İki ayrı uyarı ile elde edilen R2 amplitüdüleri hesaplanmıştır.



Şekil - 6: 500 msn ve 1000 msn aralıklı ikili uyarı R2 amplitüdüleri

İSTATİSTİK

Hasta ve kontrol grubunda östrojen ve progesteron değerlerine göre belirlenen ovulasyon ve adet öncesi dönemde olmak üzere iki defa Göz Kırpma refleks çalışması yapıldı. Direk motor yanıt latansı ve GKR değerleri; R1 latansı, ipsilateral ve kontralateral R2 latansı, ikili uyarı R2 amplitüdüleri grupları içinde Eş gruplarda t testi ve gruplar arasında Bağımsız gruplarda t testi uygulandı. Ovulasyon ve adet öncesi dönem östradiol ve progesteron değerleri için Eş gruplarda t testi uygulandı. İkili uyarı ile elde edilen R2 amplitüdüleri ile Östrojen seviyeleri arasındaki ilişkinin araştırılması amacı ile Pearson Bağlantı (Korelasyon) testi uygulandı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan bireylerin (40 migrenli hasta ve 35 başağrısız sağlıklı kontrol) ortalama yaşı sırasıyla 29,12±6,6 yıl ve 29,11±6,2 yıl olarak saptanmış olup gruplar arası istatistiksel fark saptanmadı (p>0,05).

Tablo - 1: Hasta grubu ovulasyon ve adet öncesi östradiol ve progesteron değerleri

Östrojen(pg/ml) ve progesteron (ng/ml)değerleri	HASTA GRUP (n:40)		P*
	(ovulasyon) X±SD	(adet öncesi) X±SD	
Östrojen	353,90±105,58	53,73±3,11	p<0,05
Progesteron	1,24±0,54	1,24±0,66	P>0,05

*Eş gruplarda t testi

Bu çalışmada östradiol ve progesteron düzeylerine göre ovulasyon ve premenstrüel dönemleri saptanarak bu dönemlerde her katılımcı için GKR uygulanmıştır. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu GKR direk yanıt latans değerleri karşılaştırıldığında adet öncesinde ovulasyon dönemine göre karşılaştırıldığında daha düşük olduğu, ancak grup içi ve gruplar arası analizinde istatistiksel bir farkın olmadığı tespit edildi (p>0,05) (Tablo 2).

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

DİREK LATANS DEĞERLERİ (msn)	HASTA GRUP (n:40)			KONTROL GRUP (n:35)		
	(ovulasyon) X±SD	(adet öncesi) X±SD	P*	(ovulasyon) X±SD	(adet öncesi) X±SD	P*
Sol Taraf	3,08±0,33	3,00±0,35	p>0,05	3,58±1,8	3,08±0,2	p>0,05
Sağ Taraf	3,05±0,34	3,00±0,29	p>0,05	3,12±0,25	3,08±0,2	p>0,05

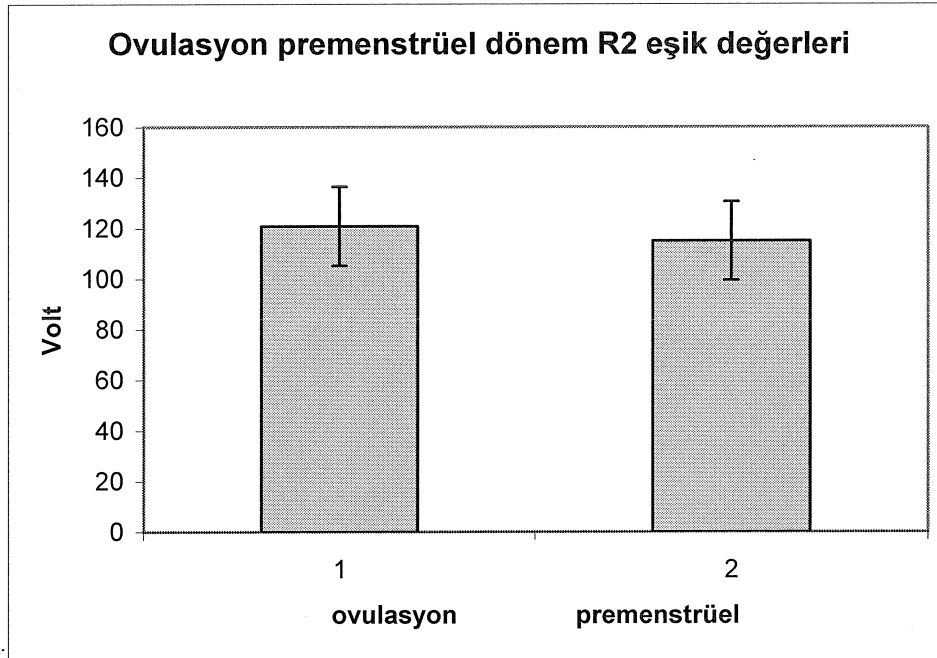
*Eş gruplarda t testi

Hasta ve kontrol grubu GKR R2 uyarılma eşik değerleri karşılaştırıldığında hasta grubunda adet öncesi değerlerin ovulasyon döneminden daha düşük olduğu saptandı ($p>0,05$). Kontrol grubunda adet öncesi R2 uyarılma eşik değerleri ovulasyon dönemi ile karşılaştırıldığında grup içi ve gruplar arası farklılık saptanmadı. (Tablo 3).

Tablo - 3: Göz kırpmaya refleksi R2 uyarılma eşik değerleri

R2 EŞİK DEĞERLERİ (Volt)	HASTA GRUP (n:40)		P*	KONTROL GRUP (n:35)		P*
	(ovulasyon) X±SD	(adet öncesi) X±SD		(ovulasyon) X±SD	(adet öncesi) X±SD	
Sol Taraf	116,7±27,5	115,4±28,0	$p>0,05$	118,77±21,1	118,06±27,9	$p>0,05$
Sağ Taraf	120,8±23,6	115±27,7	$p>0,05$	122,03±21,4	118,06±28,6	$p>0,05$

*Eş gruplarda t testi



Şekil -7: Hasta grubu ovulasyon ve adet öncesi dönem R2 eşik değeri (direk motor yanıt uyarılabilir en düşük değer), eş gruplarda t testi: $p>0,05$

Hasta ve kontrol grubu GKR R1 latans değerleri karşılaştırıldığında ovulasyon ve adet öncesi dönem değerleri açısından grup içi ve gruplar arası istatistiksel bir farkın olmadığı tespit edildi ($p>0,05$) (Tablo 4).

Tablo - 4: Göz kırpma refleksi R1 latans değerleri

R1 LATANS DEğERLERİ (msn)	HASTA GRUP (n:40)			KONTROL GRUP (n:35)		
	(ovulasyon) X±SD	(adet öncesi) X±SD	P*	(ovulasyon) X±SD	(adet öncesi) X±SD	P*
Sol Taraf	10,76±2,14	10,82±2,07	p>0,05	10,60±1,75	10,00±2,20	p>0,05
Sağ Taraf	10,69±2,15	10,78±1,63	p>0,05	10,80±1,68	10,64±2,43	p>0,05

*Eş gruplarda t testi

Hasta ve kontrol grubu GKR R2 latans değerleri karşılaştırıldığında ovulasyon ve adet öncesi dönemde grup içi ve gruplar arası istatistiksel bir farkın olmadığı tespit edildi (Tablo 5).

Tablo - 5: Göz kırpma refleksi R2 latans değerleri

R2 LATANS DEğERLERİ (msn)	HASTA GRUP (n:40)			KONTROL GRUP (n:35)		
	(ovulasyon) X±SD	(adet öncesi) X±SD	P*	(ovulasyon) X±SD	(adet öncesi) X±SD	P*
SOL TARAF						
İpsilateral	31,31±3,0	31,16±2,5	p>0,05	31,70±2,3	32,23±1,7	p>0,05
Kontrolateral	32,32±3,4	32,26±2,6	p>0,05	32,78±2,3	33,14±2,0	p>0,05
SAğ TARAF						
İpsilateral	30,65±2,6	31,05±2,1	p>0,05	32,13±2,2	32,24±1,9	p>0,05
Kontrolateral	31,65±2,8	32,27±2,4	p>0,05	33,17±2,3	32,18±2,2	p>0,05

*Eş gruplarda t testi

Bu çalışmada hasta ve kontrol grubu GKR 500 msn ve 1000 msn aralıklı ikili uyarılar ile elde edilen R2 amplitüd değerleri karşılaştırıldığında hasta grubunda adet

öncesi dönemde ovulasyon dönemine göre daha yüksek olup, istatistiksel olarak farklılık saptandı ($p<0,05$). Kontrol grubunda ovulasyon ve premenstrüel dönem R2 amplitüd değerlerinde grup içi istatistiksel bir farkın olmadığı tespit edildi ($p>0,05$) (Tablo 6).

Tablo - 6: 500 msn, 1000 msn aralıklı ikili uyarı R2 amplitüd değerleri

İKİLİ UYARI R2 AMPLİTÜD DEĞERLERİ (μV)	HASTA GRUP (n:40)		P*	KONTROL GRUP (n:35)		P*
	(ovulasyon) X \pm SD	(adet öncesi) X \pm SD		(ovulasyon) X \pm SD	(adet öncesi) X \pm SD	
SOL TARAF						
A1*	479,8 \pm 511,01	757,8 \pm 619,6	p<0,05	484,4 \pm 497,0	579,2 \pm 703,8	p>0,05
B1*	408,4 \pm 405,3	559,5 \pm 449,3	p>0,05	398,5 \pm 500,6	450,5 \pm 783,9	p>0,05
C1*	406,7 \pm 370,4	593,1 \pm 519,3	p<0,05	495,9 \pm 639,9	480,7 \pm 708,4	p>0,05
D1*	317,0 \pm 295,4	507,6 \pm 445,1	p<0,05	472,8 \pm 648,1	415,5 \pm 706,9	p>0,05
A2*	439,6 \pm 419,9	673,3 \pm 539,5	p<0,05	438,0 \pm 373,7	546,5 \pm 782,4	p>0,05
B2*	396,2 \pm 387,3	566,0 \pm 459,6	p=0,05	315,7 \pm 227,1	506,4 \pm 746,7	p>0,05
C2*	380,0 \pm 326,4	554,2 \pm 478,1	p<0,05	468,5 \pm 537,1	463,5 \pm 711,5	p>0,05
D2*	358,9 \pm 326,2	541,4 \pm 439,6	p<0,05	379,1 \pm 343,3	493,1 \pm 678,4	p>0,05
SAĞ TARAF						
A1*	453,7 \pm 398,7	569,8 \pm 404,9	p>0,05	596,2 \pm 121,7	484,4 \pm 763,9	p>0,05
B1*	328,2 \pm 265,4	479,6 \pm 407,2	p<0,05	260,3 \pm 191,2	368,7 \pm 575,6	p>0,05
C1*	423,9 \pm 446,4	519,7 \pm 468,6	p>0,05	410,3 \pm 319,3	381,9 \pm 445,3	p>0,05
D1*	267,6 \pm 352,4	359,6 \pm 67,16	p>0,05	272,3 \pm 217,1	295,3 \pm 377,4	p>0,05
A2*	372,4 \pm 312,9	577,0 \pm 433,5	p<0,05	536,5 \pm 763,5	362,8 \pm 417,2	p>0,05
B2*	300,3 \pm 293,1	489,6 \pm 402,7	p<0,05	422,0 \pm 408,9	366,0 \pm 442,7	p>0,05
C2*	390,0 \pm 359,2	486,3 \pm 365,8	p>0,05	394,6 \pm 336,0	320,9 \pm 321,8	p>0,05
D2*	298,2 \pm 333,1	427,6 \pm 312,7	p<0,05	263,4 \pm 185,9	313,8 \pm 401,2	p>0,05

*Eş gruplarda t test

A1: GKR ikili uyarı 0,5 sn aralıklı stimulus ipsilateral 1. R2 amplitüdü

B1: GKR ikili uyarı 0,5 sn aralıklı stimulus ipsilateral 2. R2 amplitüdü

C1: GKR ikili uyarı 0,5 sn aralıklı stimulus kontrolateral 1. R2 amplitüdü

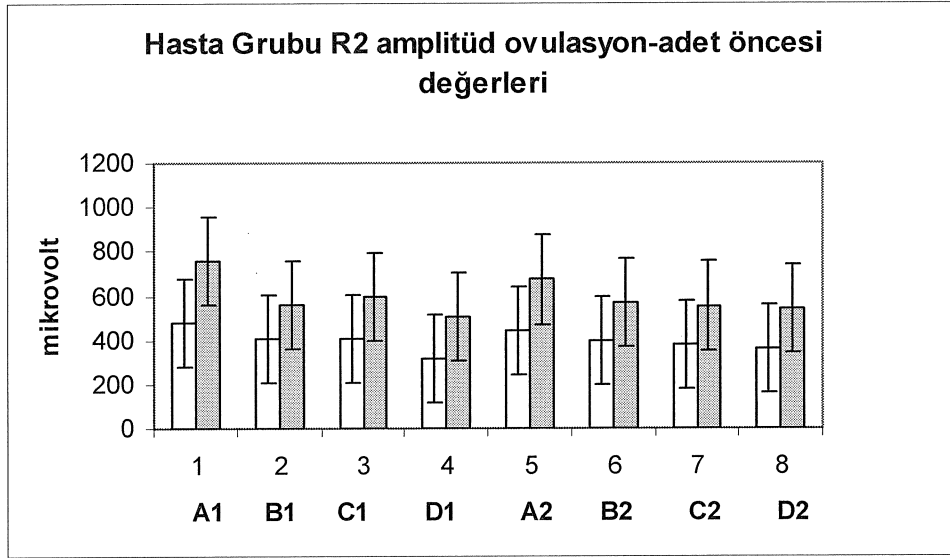
D1: GKR ikili uyarı 0,5 sn aralıklı stimulus kontrolateral 2. R2 amplitüdü

A2: GKR ikili uyarı 1 sn aralıklı stimulus ipsilateral 1. R2 amplitüdü

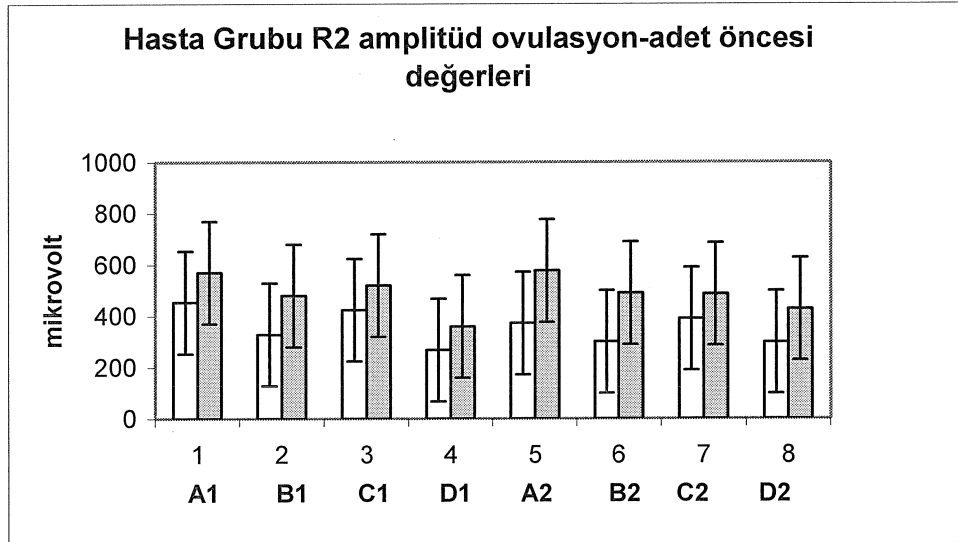
B2: GKR ikili uyarı 1 sn aralıklı stimulus ipsilateral 2. R2 amplitüdü

C2: GKR ikili uyarı 1 sn aralıklı stimulus kontrolateral 1. R2 amplitüdü

D2: GKR ikili uyarı 1 sn aralıklı stimulus kontrolateral 2. R2 amplitüdü



Şekil - 8: Ovulasyon ve adet öncesi dönem R2 amplitüdüleri, eş gruplarda t test: $p < 0,05$



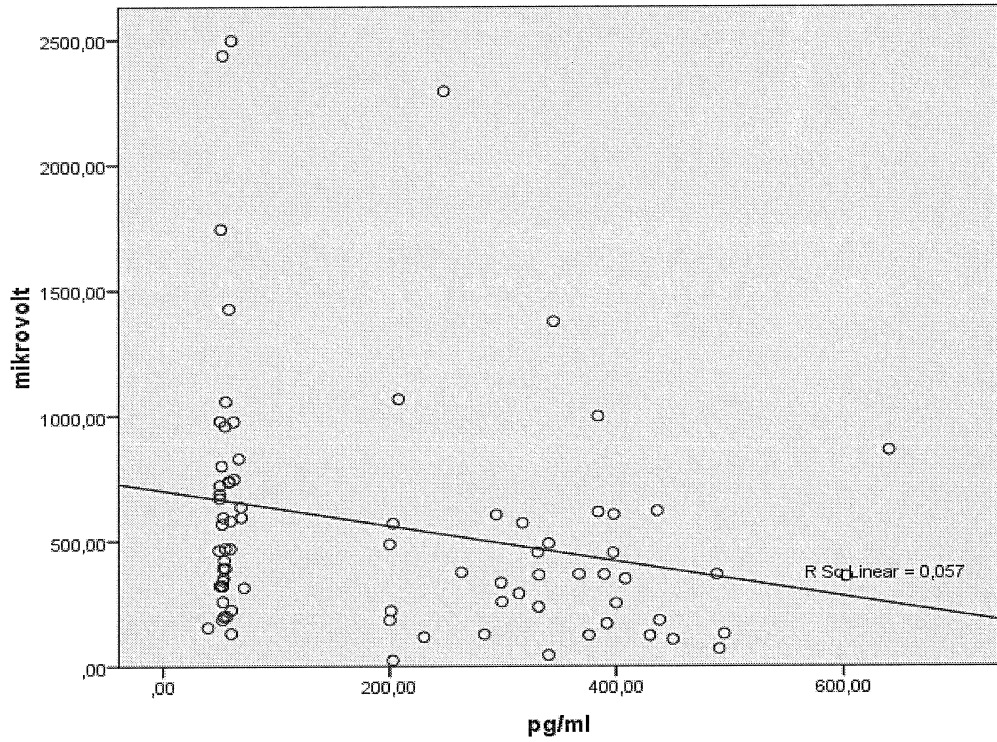
Şekil - 9: Ovulasyon ve adet öncesi dönem R2 amplitüdüleri, eş gruplarda t test: $p < 0,05$

Hasta grubu ovulasyon ve adet öncesinde östrojen değerleri ile GKR ikili uyarı R2 amplitüd değerleri arasındaki korelasyon incelendiğinde hasta grubunda ikili uyarı amplitüd değerleri ile östrojen değerleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu bulundu ($p < 0,05$) (Tablo 7).

Tablo - 7: Hasta grubunda östrojen seviyesi ile R2 ikili uyarı amplitüd değerleri arasındaki korelasyon

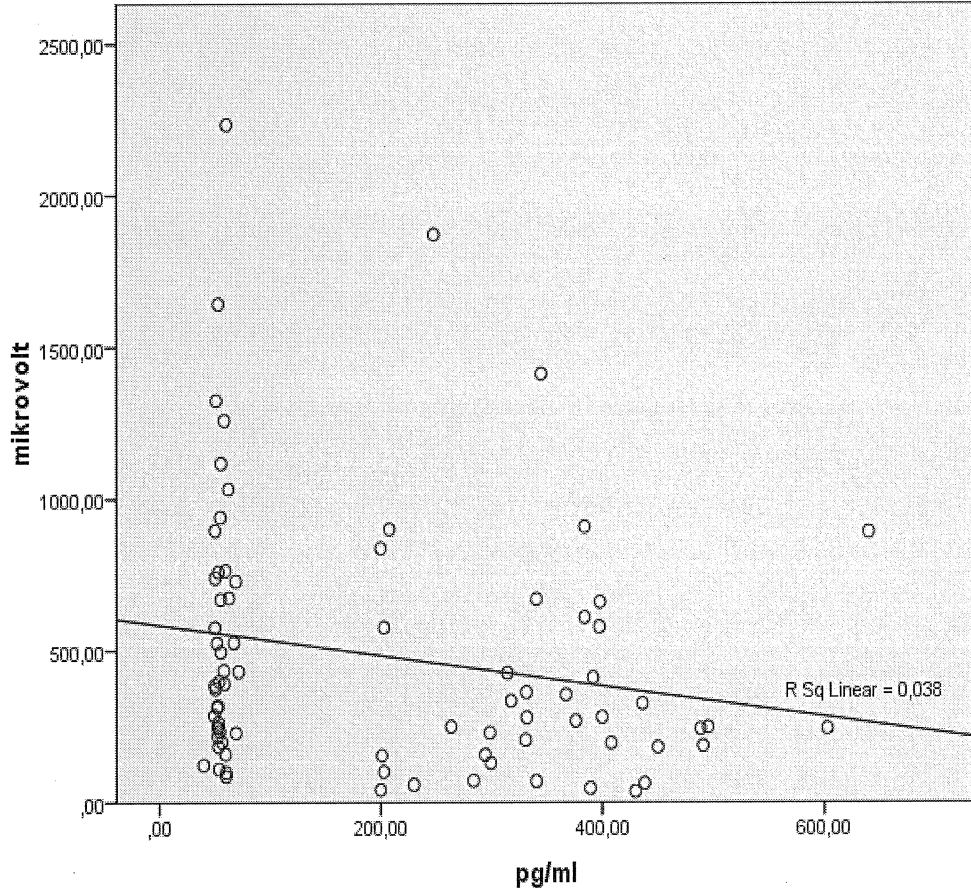
AMPLİTÜD DEĞERLERİ	r	p*
SOL TARAF		
A1	- 0,275	p<0,05
B1	- 0,178	p>0,05
C1	- 0,173	p>0,05
D1	- 0,195	p>0,05
A2	- 0,769	p<0,05
B2	- 0,737	p<0,05
C2	- 0,338	p<0,05
D2	- 0,341	p<0,05
SAG TARAF		
A1	- 0,91	p>0,05
B1	- 0,201	p>0,05
C1	- 0,134	p>0,05
D1	- 0,158	p>0,05
A2	- 0,260	p<0,05
B2	- 0,237	p<0,05
C2	- 0,183	p>0,05
D2	- 0,220	p<0,05

* Pearson Korelasyon Testi



Pearson Bağntı (Korelasyon) Testi, $r = -0,769$, $p < 0,05$

Şekil - 10: Hasta grubunda R2 amplitüd değerleri ile östrojen değerleri arasındaki korelasyon I



Pearson Bağını (Korelasyon) Testi, $r: -0,737$, $p < 0,05$

Şekil - 11: Hasta grubunda R2 amplitüd değerleri ile östrojen değerleri arasındaki korelasyon II

Hasta ve kontrol grubu GKR 500 msn ve 1000 msn aralıklı ikili uyarılar ile elde edilen R2 amplitüd oranları karşılaştırıldığında hasta grubunda R2 oranı 1' in üzerinde olan iki değer saptandı ancak istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$). Kontrol grubunda R2 oranlarında ikinci elde edilen R2 amplitüdlerinde azalma saptanmıştır ancak grup içi istatistiksel bir farkın olmadığı tespit edilmiştir ($p > 0,05$) (Tablo 8).

Tablo - 8: 500 msn, 1000 msn aralıklı ikili uyarı R2 oranı değerleri

İkili uyarı R2 ratio değerleri ($\mu V/\mu V$)	HASTA GRUP (n:40)		P*	KONTROL GRUP (n:35)		P*
	(ovulasyon) X \pm SD	(adet öncesi) X \pm SD		(ovulasyon) X \pm SD	(adet öncesi) X \pm SD	
SağTaraf						
B1/A1*	0,720 \pm 1,55	0,917 \pm 0,753	p>0,05	0,836 \pm 0,487	0,705 \pm 0,610	p>0,05
D1/C1*	0,893 \pm 0,93	0,690 \pm 0,793	p>0,05	0,756 \pm 0,439	0,802 \pm 0,565	p>0,05
B2/A2*	0,966 \pm 0,72	0,906 \pm 0,414	p>0,05	0,994 \pm 0,885	0,751 \pm 0,289	p>0,05
D2/C2*	1,189 \pm 2,09	0,870 \pm 1,590	p>0,05	0,815 \pm 0,415	0,749 \pm 0,317	p>0,05
SolTaraf						
B1/A1	0,902 \pm 0,810	0,854 \pm 0,529	p>0,05	0,580 \pm 0,366	0,635 \pm 0,355	p>0,05
D1/C1	0,659 \pm 0,510	0,757 \pm 0,371	p>0,05	0,962 \pm 1,342	0,977 \pm 0,889	p>0,05
B2/A2	0,918 \pm 0,590	0,841 \pm 0,880	p>0,05	0,902 \pm 0,574	0,951 \pm 0,563	p>0,05
D2/C2	0,827 \pm 0,848	1,105 \pm 0,755	p>0,05	0,869 \pm 0,679	0,943 \pm 0,892	p>0,05

*Eş gruplarda t testi

*B1/A1:0,5 sn ikili uyarı ile elde edilen ipsilateral, 2. R2 amplitüdün 1.R2 e oranı

*D1/C1: 0,5 sn ikili uyarı ile elde edilen kontralateral, 2. R2 amplitüdün 1.R2 e oranı

*B2/A2: 1 sn ikili uyarı ile elde edilen ipsilateral, 2. R2 amplitüdün 1.R2 e oranı

*D2/C2: 1 sn ikili uyarı ile elde edilen kontralateral, 2. R2 amplitüdün 1.R2 e oranı

TARTIŞMA

Migren patogenizini açıklanmaya yönelik birçok teori vardır, vasküler teori, nörol hipotez ve kombine nörovasküler teoridir (118). Beyin sapı ve onun trigeminovasküler bağlantıları baş ağrısı patogeneğinde önemli rol almaktadır. Literatürde baş ağrılı hastalarda GKR çalışmaları rapor edilmiştir. Sand ve Zwart kronik gerilim tipi baş ağrısı, migren ve servikojenik baş ağrılı hastalarda ve sağlıklı kontrol grubunda GKR latansını araştırmıştır. Dört grupta da R1 ve R2 latansın da anlamlı farklılık saptanmamıştır (110).

Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda, grup içi ovulasyon ve adet öncesi dönemleri arasında ve gruplar arasında R1 ve R2 latansında istatistiksel farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Hastalar baş ağrısız dönemde iken çalışmaya alınmıştır. Daha önceki çalışmalarda migrenli hastalarda atak döneminde GKR uygulanmış. Atak dönemi, baş ağrısız dönem ile karşılaştırıldığında belirgin olarak R2 latansında küçülme gözlenmiştir. Bu bulgu akut migren atağı esnasında santral trigeminal nöronların sensitizasyonunu desteklemiştir (115).

Yine bir çalışmada Asetilsalisilik asid ve zolmitriptan ın santral antinosiseptif mekanizmaları araştırılmak amaçlı akut atak ve ataksız dönemde nöGKR uygulanmış. Sadece atak döneminde, ilaçların uygulanması ile nöGKR cevaplarında baskılanma gözlenmiştir. Bu bulgu trigeminal nosiseptif proseslerin akut migren atağı ve atak dışı dönemde farklı olduğunu düşündürmüştür (144).

Bizim çalışmada hastalar ataksız dönemde çalışmaya alındıkları için R1 ve R2 latanslarında, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Daha önceki çalışmalarda R1, R2 ipsilateral, R2 kontralateral latansları migrenli hastalarda baş ağrısız dönemde, bu çalışmaya benzer şekilde normal rapor edilmiştir (121).

GKR' nin erken komponent olan R1, sadece uyarılan taraftaki pontin yolağın göstergesidir. R1 latans ve R1 latans/ Direk motor yanıt latans oranı beyin sapı internöronları arasındaki uyarılabilirliğin göstergesi olmadığı düşünülmektedir. Bu

çalışmada da R1 latansı, R1 latans/direk latans oranı açısından hasta ve kontrol grubunda, grup içi ovulasyon ve adet öncesi dönemde ve gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmamıştır .

Bu çalışmada GKR R2 latans değerlerinde hasta ve kontrol grubunda, grup içi ovulasyon ve adet öncesi dönemde ve gruplar arasında istatistiksel fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Daha önceki çalışmalarda özellikle R2 amplitüdlerindeki veya alanındaki ($\mu v \times msn$) değişiklerin beyinsapı internöronlar arasındaki uyarılabilirliğin göstergesi olduğu saptanmış olup, R2 latans değerlerinde başağrısız dönemde farklılık gözlenmemiştir (121).

R2 eşik uyarılma değerlerinde hasta ve kontrol grubunda, grup içi ovulasyon ve adet öncesi dönemde ve gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Ancak istatistiksel olarak fark saptanmasa da hasta grubunda premenstrüel dönemde, ovulasyon dönemine göre daha düşük değerlerde uyarılabildiği saptanmıştır. Bu bulgu adet öncesi dönemde Migren'li kadın hastalarda beyinsapı uyarılabilirliğindeki artışın göstergesi olabilir. Bu çalışmada istatistiksel olarak fark saptanmayışının vaka sayısının az olmasıyla ilişkili olabileceği düşünüldü. Daha önceden migren atağında olan hastalarda yapılan çalışmalarda R2 eşik uyarılma değerleri atak sırasında kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır (115,144).

Göz Kırpma Refleksi çalışmasında 2. komponent olan R2 bilateral medullanın lateral retikular formasyonun polisinaptik internöronal yolakla ilişkilidir (78). R2 komponenti aynı beyin sapı yarımındaki trigeminal spinal traktus yoluyla pons ve medulla oblongotanın 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 (105,106). R2 komponenti beyin sapı internöronlar arasındaki uyarılabilirliği ve bu seviyedeki sinaptik iletim fonksiyonunun bir göstergesidir (122). Bu çalışmada hasta grubunda ovulasyon ve adet öncesi dönemde elde edilen GKR ikili uyarı R2 amplitüdlerinde adet öncesinde, ovulasyona göre anlamlı artış gözlenmiştir ($p<0,05$). Kontrol grubunda ise anlamlı artış gözlenmemiştir ($p>0,05$). ***'Bu bulgu hasta grubunda adet öncesi dönemde beyin sapı uyarılabilirliğinde artış olduğunun bir göstergesidir'.***

Neden migrenli kadınlarda adet öncesi dönemde beyin sapı uyarılabilirliği artarken, ovulasyon döneminde artmamaktadır?. Bu çalışmada östrojen değerleri ile R2 amplitüdü arasındaki ilişki incelendiğinde hasta grubunda östrojen değerlerinin düşüşü ile R2 amplitüdüde artış gözlenmiş olup, Pearson Korelasyon analizinde östrojen ile R2 amplitüd değerleri arasında negatif bir ilişki saptanmıştır. Vaka sayısının arttırılması durumunda ilişkinin daha belirgin gözlenebileceği düşünülmüştür. Kontrol grubunda ise östrojen ile GKR R2 amplitüdüleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Bu bulgular eşliğinde migrenli kadın hastalarda ovulasyon döneminde en üst düzeye çıkan östrojen değerlerinin adet öncesi dönemde ani düşüşü ile GKR R2 amplitüd değerlerindeki artış beyin sapı uyarılabilirliğindeki artışın bir göstergesidir. Trigemino vasküler sistemin bu aktivasyonunda migren atağı ile sonuçlanabileceği düşünüldü. Ancak adet öncesi dönemde tüm migrenli kadın hastalarda başağrısı atağı gelişmemektedir.

Daha önce yapılan çalışmalarda; migren, genel olarak kadınlarda sık görülmesi, birçok kadında adet ile ilişkili migrenin olması, hamilelik ile migrenin görece hafiflemesi ve doğum kontrol hapı kullanan bazı kadınlarda migren sıklığının değişmesi, kadın seks hormonlarının migren patofizyolojisinde rolü olduğuna işaret etmektedir (60).

Bu çalışmada adet döngüsü süresince östrojen değerlerinin değişimiyle korele olarak trigemino vasküler sistem uyarılabilirliğinde GKR'i yöntemi ile saptanabilen değişiklikler olduğu tespit edilmiştir.

Somerville ve ark' nın menstrual döngü ve başağrısı arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmalarında östrojenin tek başına anlamlı olarak migren aktivitesini etkilediği bulunmuştur. Normal ve migrenli kadınlardaki östrojen dalgalanmaları arasında bir fark tespit edememiştir. Migren atağının östrojen ve progesteron endüşük değerlere ulaştığında veya hemen akabinde ortaya çıktığını gözlemlemiştir (60).

Somerville ve ark. bu hormonlardan hangisinin etkili olduğunu anlamak için, adet öncesi devrede hastaların altısına östradiol, altısına da progesteron hormonu vermiştir. Progesteron verdiklerinde adetin geciktiğini, ancak migren atağının

beklendiği zamanda ortaya çıktığını gözlemlemiştir. Östradiol enjeksiyonunun ise kanamayı geciktirmediğini, ama migreni 3-9 gün ertelediğini, östradiol 20 ng/100ml'nin altına düştüğünde ise migren atağının başladığını tespit etmiştir.

Çalışmamızda da ovulasyon döneminde östrojenin en yüksek değerlerine ulaştığında GKR R2 amplitüdüleri düzeyleri , adet öncesi dönemde östrojen'in ani düşüşü ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış göstermiştir ($p<0,05$). Bu bulgu beyin sapı uyarılabilirliğindeki artışın bir göstergesi olabilir. Sonuç olarak adet öncesi fazda migren atağının ortaya çıkışı, östrojen düzeyinin ani düşüşü ile trigeminovasküler sistem uyarılabilirliğinin artışına bağlı olabileceği düşünüldü.

Ovulasyonun başlangıcında progesteron, adet döngüsünün folliküler fazında olduğu gibi düşük değerlerdedir. Luteal fazda yükselişe geçerek adet öncesi dönem tekrar düşüşe geçmektedir. GKR uygulanan her iki dönemde de progesteron değerleri düşük saptanmış olup eş gruplar arası t testi ile anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Sonuç olarak GKR R2 amplitüdüleri nin adet öncesinde artmış olması ancak her iki dönemde progesteron değerlerinde fark olmaması, progesteronun beyin sapı uyarılabilirliğine etkisi olmadığını düşündürmüştür.

Migren hastalarında dopaminerjik sistem tutulumu gözlenmektedir. Bulantı, kusma ve gastrokinetik ve absorpsiyon fonksiyon bozukluğu, atak esnasında dopaminerjik antagonistlerle tedavi edilebilmektedir (123). Araştırmalarda GKR'i R2 komponentindeki habituasyondaki azalma, Parkinson hastalığında ve bilindiği gibi migren atağının premonitor fazında gözlenmektedir (100, 124).

İkili uyarı prosedürü refleks yolaktaki inhibitör mekanizmaları test etmektedir. İlk uyarı ile indüklenen depolarizasyon sonrası internöronal havuzdaki cevap vermeyen durumun göstergesidir (134). R2 de habituasyonda azalma ($R2 \text{ oranı}>1$) küme tip başağrılı hastalarda atak tarafında saptanmıştır Bu bulgu santral ağrı işleme sistemin hassas duruma getirilmesi sonucu, spinal trigeminal komplekste nöronları uyarılabilirliğindeki artışın göstergesi olduğunu düşünmüşlerdir. Küme tipi baş ağrılı hastalarda ataklar arası dönemde skalp hiperaljezisi ve allodinin cevabı olduğunu

düşünmüşlerdir (135). Son zamanlardaki çalışmalarda skalp hiperaljezisi migren hastalarında atak sonrası gösterilmiştir (136).

Bizim hastalarımızdaki hafifçe artmış R2 deki düzelme, ağrısız dönemdeki skalp hiperlajesinin göstergesi olabilir. Ancak çalışmamızda grup içi ve gruplar arası anlamlı fark saptanmamıştır. R2 inhibisyonundaki bu düzelme migrenli hastalarda GKR' i üzerine kortikal kontrolün yetmezliğine bağlı olabileceği düşünülebilir.

Çalışmada 0,5 sn ve 1 sn aralıklı ikili uyarı ile elde edilen ipsilateral iki adet ve kontralateral iki adet R2 komponenti elde edilmektedir.

Fizyolojik olarak normal bireylerde ilk elde edilen R2 amplitüdünü takiben ikinci R2 amplitüdünde azalma gözlenmektedir (R2 oran <1). Parkinson hastalığında ve diğer hareket hastalıkları bozukluklarında R2 habituasyonun ortadan kalkışı daha önceki çalışmalarda gözlenmiştir (100, 124). R2 amplitüd değerlerindeki büyümenin GKR döngüsü içinde yer alan FSMN üzerinde etkili olan suprasegmentrer düzeyde inhibisyonun azaldığı ileri sürülmektedir (133).

Bu çalışmada kontrol grubunda ikinci R2 amplitüdünde belirgin azalma gözlenirken, hasta grubunda ikinci elde edilen R2 amplitüplerinde silik bir artış gözlenmiştir, istatistiksel fark saptanmamıştır. Hasta grubunda ovulasyon ve premenstrüel dönem R2 oranı karşılaştırıldığında arada istatistiksel fark gözlenmemiştir. Hasta grubunda ikinci elde edilen R2 amplitüdünde ki silik artış, beyin sapı üzerine kortikal inhibisyonun kalkmasının bir sonucu olabilir, ancak bu çalışmadan bu sonucu net olarak gözlemlenemedik. Ovulasyon ve adet öncesi dönemde farklılık gözlenmemesi, kortikal inhibisyonun ortadan kalkışının östrojene bağlı olmadığını göstergesi olabilir.

Bu bulgu bize migrenli kadın hastalarda genel olarak beyin sapı ve trigeminovasküler sistem üzerine kortikal kontrolde yetersizlik olabileceğini, östrojenin adet döngüsü içindeki dalgalanmalarının trigeminovasküler sistem uyarılabilirliğinde değişiklik yarattığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda adet döngüsünden bağımsız, genel olarak hasta grubunda GKR de R2 oranındaki silik artışın, dopaminerjik sistemin migrene yatkınlık sağlayabileceği düşünülmüştür. Ancak sadece GKR ve östrojen değerlerine bakılarak bu sonuca varmak için yetersizdir.

Östrojen seviyesinin eş zamanlı düşüşü ile veya hemen sonra sında migren atağının geliştiği saptanmıştır (adet öncesi faz ve adet fazı) (64). Çalışmamızda da adet öncesi dönemde östrojen seviyelerinin ani düşüşü ile birlikte GKR ikili uyarı R2 amplitüdlerinde belirgin artış olması beyin sapı uyarılabilirliğinin bir göstergesi olabilir. Kontrol grubu olguların da östrojen düzeylerinin adet öncesi dönemde düşüşüne, GKR' de beyin sapı ve kortikal uyarılabilirlikte artış eşlik etmemektedir.

Azalmış östrojen seviyeleri migrenli hastalarda beyinsapı uyarılabilirliğini artırırken, kontrol grubunda arttırmamaktadır. Migrenli hastalarda Östrojen seviyesindeki dalgalanmalar beyin sapı ve vasküler sistemdeki ağrı yollarını potansiyel olarak aktive etmektedir. Somerville'in, yüksek östrojen seviyelerine maruz kalıdıktan sonra östrojen hormonu azalması ile migren atakları arasındaki ilişkiyi incelediği çalışmada;

- Kombine oral kontraseptif ilaç kullanan çoğu kadında, 21 gün yüksek östrojen seviyelerine maruz kaldıktan sonraki bir haftalık ilaçsız dönemde, östrojen seviyeleri düşünce migren ataklarının oluştuğunu,
- Migrenin hamilelik sırasında östrojen seviyeleri yükselince kısmen düzelmesi, ama doğum sonrası östrojen seviyesi düşünce tekrar şiddetlendiğini,
- Eskiden uygulanan hormon yerine koyma tedavisinde, 21 gün östrojen aldıktan sonraki 7 günlük ilaçsız dönemde migrenin ortaya çıktığını,
- Migrenin, menapozdan sonra over döngüsü sona erip östrojen ufak dalgalanmalar ile birlikte düşük seviyelerde kalınca düzeldiğini saptamıştır (59).

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 (125).

Aynı değişikliklerin karotis arter sisteminde de görülebileceğini öne sürmüş ve normal hormon dalgalanmalarının patolojik bir damar cevabına yol açacağına dikkati çekmiştir (125).

Literatürde Somerville'in yaptığı çalışmaları destekleyen birçok çalışma vardır (126). Mc Gregor ve arkadaşları 29-49 yaşları arasında, menstrüel veya adet ile ilintili migreni olan 40 kadın ile yaptığı çalışmada, idrarda östrojen, progesteron, FSH ve LH değerlerini ölçmüştür ve çalışmanın sonucunda migren atağının, adet döngüsünün geç luteal veya erken foliküler fazında, östrojen hormonunun ani düşüşü ile ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır. Progesteron seviyeleri ile migren atağı arasında hiçbir ilişki bulunamamıştır (126).

Epstein ve arkadaşları, migreni olan 14 kadında östrojenin azalma miktarını migreni olmayan 8 kadınla karşılaştırmış; migreni olan kadınlarda östrojen düşüş miktarı daha fazla bulunmuştur. Bu çalışma sonucunda östrojen hormonu aktivitesindeki değişimin migrenli tüm kadınlarda etyoloji ile ilgili bir faktör olabileceği sonucuna varılmıştır (63).

Lichten ve arkadaşları östrojen verilen 28 menopoz sonrası kadın ile çalışma yapmıştır. Menopoz öncesi adet ile ilişkili migren hikayesi olan kadınlarda plazma östrojen konsantrasyonundaki düşüşün migren ataklarını başlatabileceğini göstermişlerdir (127).

Östrojen migren patofizyolojisinde yer alan ağrı ile ilişkili nöral ağrı ve vasküler endotelyumu etkileyen nörosteroiddir. Östrojen, serotenerjik sistem üzerine güçlü etki yaparak serotonerjik etkinliği artırır. Aynı zamanda glutaminerjik sistemide hızlandırarak, muhtemelen nöral eksitabiliteyi artırır (138).

Östrojenin bütün migrenli kadınları etkilememesi, hipotalamik nöron intrinsik östrojen reseptörlerinin hassasiyeti ile açıklanabilir. Sınırlı veriler, bunun genetik bir temeli olabileceğini düşündürmektedir (139).

DeneySEL migren çalışmaları, östrojenin nöronal fonksiyonu düzenleme anormalliklerinin, gen regülasyonu ve membran etkileri arasında bir uyumsuzluğa bağlı olabileceğini akla getirmektedir. Östrojen düzeylerindeki bir düşüş, merkezi sensitizasyonu ayarlar, migren ataklarının verdiği ağrı ve özür lülüğü arttırır (140,141).

Beyin sapında katekolamin reseptörlerinin % 50-80 i östradiol reseptörleriyle fizyolojik olarak etkileşime girmektedir. Muhtemelen beyin sapında katekolamin üretim bölgesi ile östrojen aktivasyon bölgesi ile anatomik olarak yakın ilişki içindedir (128).

İnhibitör nörotansmitter aktivitesi (5 HT, GABA ve vb) baş ağrısı nın başlangıcında azalır ve baş ağrısı eksitatör nörotransmitterler (norepinefrin ve dopamine) baş ağrısı epizodu sırasında artış gösterir. Nörotransmitterlerin bu değişimi sonucunda meningeal kan damarlarında dilatasyon, aktive olan perivasküler nöronlar ile trigeminal sistem aktive edilir. Trigeminal aktivasyon sonucunda da baş ağrısı gelişir. Hamilelik döneminde ilk trimestirde östradiolun dramatik artışı inhibitör nörotransmitterlerde artışa, eksitatör nörotransmitterde azalmaya neden olur ve migren ataklarında belirgin düzelme gözlenir (129).

Bu çalışmada ise östrojen seviyelerinin ani düşüşü ile ilişkili olarak GKR de beyinsapı uyarılabilirliğinde artış ve bunun sonucu olarak migren atağının tetikleyebilecek bir etmen olduğu düşünülmüştür.

Holm ve ark. migrenli bayan hastalarda yaptıkları çalışmada migren atağının adet öncesi fazda diğer adet döngü fazlarına göre daha sıklıkta gözlenmiştir (130).

Bu çalışmada ovulasyon döneminde yükselen östrojen değerleri esnasında GKR'i uygulanan hastalarda, adet öncesi dönemde östrojen değerlerinin ani düşüşü

ile tekrar GKR uygulandığında beyinsapı uyarılabilirliğinin objektif olarak artışıını gözlemledik.

GKR' de elde edilen değerler sonucunda, östrojenin düşüşüne beyinsapı uyarılabilirliğinin eşlik edip etmediği yada beyinsapı üzerine kortikal inhibisyonu ortadan kalkıp kalkmadığı bilinmemektedir.

Kontrol grubunda GKR ikinci elde edilen R2 amplitüdünde düşme gözlenmiştir. Ancak hasta grubunda ovulasyon ve adet öncesi dönemde farklılık olmaksızın ikinci R2 amplitüdünde silik bir artış gözlenmiş ve anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu bulgu, ağrısız dönemdeki skalp hiperaljesisinin göstergesi olabilir ancak yeterli veri elde edilmemiştir. Östrojenden bağımsız olarak R2 inhibisyonundaki bu düzelme migrenli hastalarda refleks üzerine kortikal kontrolün yetmezliğine bağlanabilir. Östrojenin ani düşüşü ise beyin sapı uyarılabilirliğine katkıda bulunan faktörlerden biri olabilir.

SONUÇ

Beyin sapı yapıları migren patogeneğinde önemli bir rol almaktadır. Östrojenin adet döngüsü boyunca dalgalanması migrenli kadınlarda beyinsapı uyarılabilirliğini etkileyen faktörlerden bir tanesi olabilir ve başağrılarını tetikleyebileceği düşünülmüştür. Östrojenin ani düşüşünün gözleendiği adet öncesi dönemde, migrenli kadınlarda trigeminovasküler sistem uyarılabilirliği artarak ataklarının oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Migrenli hastalarda östrojen dalgalanmalarından bağımsız olarak, santral ağrı işleme sisteminin hassas duruma gelmesi sonucu, spinal trigeminal komplekste nöronları uyarılabilirliğindeki artış, migrenli hastalarda trigeminovasküler sistem üzerine kortikal kontrolün yetmezliğine bağlanabilir. Bu bulgunun migren patofizyoloji ile ilgili ileride yapılacak çalışmalara katkıda bulunacağı düşünülmüştür.

ÖZET

MİGRENLİ KADIN HASTALARDA GÖZ KIRPMA REFLEKSİ – ADET DÖNGÜSÜ İLİŞKİSİ Dr. ERTAN TABAK

Amaç: Migren, ataklarla seyreden ve tekrarlayıcı bir bozukluktur. Migren ataklarında beyin sapı ve trigeminovasküler sistemin önemli bir rolü olduğu düşünülmekte olup, elektrofizyolojik olarak trigeminovasküler sistem Göz Kırpma Refleksi (GKR) ile değerlendirilebilmektedir. Başta östrojen hormonu olmak üzere, dişi seks hormonları seviyelerindeki dalgalanmalar, migren seyrini önemli ölçüde etkilemektedir. Bu çalışmanın amacı östrojen hormonun dalgalanmaları ile trigeminovasküler sistemin uyarılabilirliğinin GKR ile değerlendirilmesidir.

Metodlar: Çalışmaya, Ekim 2007 ve Şubat 2008 tarihleri arasında PAÜ Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Polikliniğine gelen, 15-45 yaş arasında aurasız migren tanı ölçütlerine uyan ve sistemik herhangi bir hastalığı olmayan, 40 kadın hasta ve 35 sağlıklı başağrısı olmayan gönüllü kadın katılımcı alındı. Ayrıntılı sistemik ve nörolojik muayeneleri yapıldı. Migrenli kadın hastalara çalışmaya katılım kriteri olarak migren tedavisi almaması şart koşuldu. Ovulasyon dönemi tespit edildi ve bu dönemde başağrısı yok iken GKR uygulandı. Katılımcılara ortalama 10-14 gün sonra adet öncesi başağrısız dönemde GKR tekrar uygulandı.

Bulgular: Çalışmaya hastaların ortalama yaş $29,12 \pm 6,6$ yıl, kontrol grubunda $29,11 \pm 6,2$ yıl olarak saptanmıştır. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu GKR R2 amplitüd değerleri karşılaştırıldığında hasta grubunda adet öncesi dönemde ovulasyon dönemine göre daha yüksek saptanmıştır ($p < 0,05$). Hasta grubu östrojen değerlerinin düşüşü ile R2 amplitüd değerlerindeki artış arasında anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ($p < 0,05$).

Sonuç: Bu çalışmada ovulasyon dönemindeki migren hastalarında, adet öncesi dönemde östrojen değerlerinin ani düşüşü ile GKR ile saptanan artmış beyinsapı uyarılabilirliği arasında anlamlı bir ilişki saptandı. Ayrıca östrojen dalgalanmalarından bağımsız olarak, migrenli kadın hastalarda siklusun iki döneminde de ikinci R2 amplitüdünde silik bir artış saptanması trigeminovasküler sistem üzerine kortikal kontrolün yetmezliğine bağlı olabileceği düşünülmüştür. Bu çalışmanın sonuçları migren patofizyolojisi ile ilgili ileride yapılacak çalışmalara katkıda bulunacaktır.

SUMMARY

BLINK REFLEX AND MENSTRUAL CYCLE RELATIONSHIP IN WOMEN WITH MIGRAINE

Dr. ERTAN TABAK

Objective : Migraine is a disorder, characterized by recurrent headache attacks . Trigeminovascular system is thought to have important role in migraine attacks and electrophysiologically evaluated by Blink reflex (BR). Fluctuations of female sex hormones primarily estrogen has an important effect on migraine course. The aim of this study is to evaluate the fluctuations in estrogen hormone and excitability of trigeminovascular system by BR.

Methods: 40 female patients suffering from migraine without aura (IHS classification criteria) who were admitted to the Neurology department in Pamukkale University, and 35 control subjects (between 15-45 ages) without headache, were included to study. None of them had any systemic diseases. Migraine patients were assessed in terms of features and physical neurological examination. The inclusion criteria were not being on any migraine therapies. Ovulation phase were determined in all participants and BR was carried out during headache period. After 10-14 days, during premenstrual phase, BR is repeated.

Results: 40 female patients with migraine and 35 healthy female without headache as control group were included to trial. Mean age in patient group was $29,12 \pm 6,6$ in control group was $29,11 \pm 6,2$. BR R2 amplitude values of both patient and control groups were compared. In patient group R2 amplitudes were higher in premenstrual phase than in ovulatory phase ($p < 0,05$). In patient group, there was a significant correlation between the estrogen decrease during premenstrual period and increase in R2 amplitude values.

Conclusion: In this study we found out a significant correlation between sudden

decrease of estrogen in premenstrual phase and the excitability of brainstem which is objectively detected by BR. Being independent from the estrogen fluctuations of menstrual cycle, stable R2 amplitudes may be attributed to insufficient cortical control on trigeminovascular system in female patients with migraine. The results of this study can be informative to further understanding of migraine pathophysiology .

KAYNAKLAR

1. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, Diamond ML, Reed M. Prevalence and burden of migraine in the United States: Data from the American migraine study 2. *Headache* 2001; 41: 646-57.
2. Erdine S. 1. Baskı, Abdi İbrahim İlaç Firması Yayını, İstanbul: Ağrı 1, 2000.
3. Özge A, Buğdaycı R, Şaşmaz T, Kaleağası H, Kurt Ö, Karakelle A, Tezcan H, Siva A. The sensitivity and specificity of the case definition criteria in diagnosis of headache. *Cephalgia* 2002; 22: 791-8.
4. Silberstein SD, Young SD, Young WB. Migraine aura and prodrome. *Sem Neurol* 1995; 45: 175-82.
5. Jensen K, Tfelt-Hansen P, Lauritzen M, Olesen J. Classic migraine, a prospective recording of symptoms. *Acta Neurol Scand* 1986; 73: 359-62.
6. Blau JN. Classical migraine: symptoms between visual aura and headache onset. *Lancet* 1992; 340: 355-6.
7. Olesen J. Some clinical features of the acute migraine attack. An analysis of 750 patients. *Headache* 1978; 18: 268-71.
8. Sacks O. Migraine: understanding a common disorder. Berkeley: University of California Pres; 1985.
9. Bickerstaff ER. Migraine variants and complications. In: Blau JN, ed. *Migraine: Clinical and Research Aspects*. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1987: 55-75.
10. Hosking G. Special forms: variants of migraine in childhood. In: Hockaday JM, ed. *Migraine in childhood*. Boston: Butterworths, 1988: 35-53.
11. Marks As, Casselman J, Brown D, et al. Ophthalmoplegic migraine: reversible enhancement and thickening of the cisternal segment of the oculomotor nerve on contrast-enhanced MR images. *Am J Neuroradiol* 1988; 19:1887-91.
12. Bradshaw P, Parsons M. Hemiplegic migraine, a clinical study. *Q J Med* 1965; 133: 65-85.
13. Olesen J, Lipton RB. Migraine classification and diagnosis: IHS criteria. *Neurology* 1994; 44 (supp 6): 6-10.
14. Johansen CB, Linet MS, Stewart WF. Relationship of headache to phase of the menstrual cycle among young women: A daily diary study. *Neurology* 1995; 45: 1076-1082.

15. Russel MB, Iverson HK, Olesen J. Improved description of the migraine aura with a headache diary. *Cephalalgia* 1994; 14: 107-117.
16. International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgia and facial pain. *Cephalalgia* 1988; 8:1-96.
17. Mortimer MJ, Kay J, Jaron A. Epidemiology of headache and childhood migraine in an urban general practice using Ad Hoc, Vahlquist and IHS criteria. *Dev Med Child Neurol* 1992; 34: 1095-101.
18. Headache classification subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. 2nd edition. *Cephalalgia* 2004; 24 (Suppl 1) : 16-151.
19. Ad Hoc Committee on classification of headache of NINDB. *JAMA* 1962; 179: 127-128.
20. International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgia and facial pain. *Cephalalgia* 1988; 8: 1-96.
21. Goadsby PJ, Lipton R, Ferrari M. Migraine: current understanding and management. *N Engl J Med* 2002; 346(4): 257-70.
22. Graham JR, Wolff HG. Mechanism of migraine headache and action of ergotamine tartate. *Arch Neurol Psychiatr* 1938; 39: 737-63 (Abstract).
23. Moskowitz MA. Neurogenic versus vascular mechanism in migraine headaches. *Trend Pharmacol Sci.* 1992; 13: 307-11.
24. Bolay H, Reuter U, Dunn A, Huang Z, Boas D, Moskowitz A. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nature Medicine* 2002; 8(2): 136-42.
25. Iadecola C. From CSD to headache: a long and winding road. *Nature Med* 2002; 8(2): 110-12.
26. Penfield W, McNaughton F. Dural headache and innervation of the dura mater. *Arch Neurol Psychiatr* 1940; 44: 43-75 (Abstract).
27. 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).
28. 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.
29. Feindel W, Penfield W, McNaughton F. The tentorial nerves and localization of intracranial pain in man. *Neurology* 1960; 10: 555-63 (Abstract).

30. 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.
31. Moskowitz MA, Cutrer FM. Sumatriptan: a receptor-targeted for migraine. *Ann Rev Med* 1993; 44: 145-54.
32. Buzzi MG, Moskowitz MA, Shimizu T, Heath HH. Dihydroergotamine and sumatriptan attenuate levels of CGRP in plasma in rat superior sagittal sinus during electrical stimulation of the trigeminal ganglion. *Neuropharmacol* 1991; 30: 1193-200.
33. Dimitriadou V, Buzzi MG, Theoharides TC, Moskowitz MA. Ultrastructural evidence for neurogenically mediated changes in blood vessels of the rat aura mater and tongue following antidromic trigeminal stimulation. *Neuroscience* 1992; 48: 187-203.
34. Goadsby PJ, Edvinsson L. The trigeminovascular system in migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Ann Neurol* 1993; 33: 48-56.
35. Edvinsson L, Goadsby PJ. Neuropeptides in headache. *Eur J Neurol* 1998; 5: 329-41.
36. O'Connor TP, Van der Kooy D. Enrichment of vasoactive neuropeptide (calcitonin gene related peptide) in trigeminal sensory projection to the intracranial arteries. *J Neurosci* 1988; 8: 2468-76.
37. O'Connor TP, Van der Kooy D. Pattern of intracranial and extracranial projections of trigeminal ganglion cells. *J Neurosci* 1986; 6: 2200-7.
38. Allen GV, Barbrick B, Esser MJ. Trigeminal-parabrachial connections: possible pathway for nociception-induced cardiovascular reflex responses. *Brain Res* 1996; 715: 125-35.
39. Bolay H, Moskowitz MA. Mechanisms of pain modulation in chronic syndromes. *Neurology* 2002; 59 (5 suppl 2): 2-7.
40. Weiller C, May A, Limmroth V, Jupther M, Kaube H, Schayck RV, Coenen HH, Diener HC. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med* 1995; 1(7): 658-60.
41. Leao A. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *Journal of Neurophysiology* 1944; 7: 32 (Abstract).
42. 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.

43. Cao Y, Welch KM, Aurora S, Wikingstad Em. Functional MRI-BOLD of visually triggered headache in patients with migraine. *Arch Neurol* 1999; 56: 548-54.
44. Lauritzen M, Olesen J. Regional cerebral blood flow during migraine attacks by Xenon-133 inhalation and emission tomography. *Brain* 1984; 107: 447-61.
45. Olesen J, Iversen HK, Thomsen LL. Nitric oxide supersensitivity: a possible molecular mechanism of migraine pain. *Neuroreport* 1993; 4: 1027-30.
46. Lassen LH, Ashina M, Christiansen I, Ulrich V, Olesen J. Nitric oxide synthase inhibition in migraine. *Lancet* 1997; 349: 401-2.
47. Ferrari MD, Saxena PR. Clinical and experimental effects of sumatriptan in humans. *Trends Pharmacol Sci* 1993; 14: 129-33.
48. Cumberbatch MJ, Williamson DJ, Mason GS, Hill RG, Hargreaves RJ. Dural vasodilation causes a sensitization of rat caudal trigeminal neurones in vivo that is blocked by a 5-HT_{1B/1D} agonist. *Br J Pharmacol* 1999;126: 1478-86.
49. Sillanpaa M. Changes in the prevalence of migraine and other headaches during the first seven school years. *Headache* 1983; 23: 15-9.
50. Silberstein SD, Capobianco DJ, Dodick DW. Migraine in special populations. *Neurology* 2003; 60 (Suppl. 2): 50-57.
51. Bousser MG, Conard J, Kittner S, de Lignieres B, MacGregor EA, Massiou H, et al. Recommendations on the risk of ischemic stroke associated with use of combined oral contraceptives and hormone replacement therapy in women with migraine. *Cephalgia* 2000; 20: 155-6.
52. Becker WJ. Use of oral contraceptives in patients with migraine. *Neurology* 1999; 53(Suppl. 1): 19-25.
53. Bousser MG, Ratinahirana H. Migraine and pregnancy: a prospective study in 703 women after delivery. *Neurology* 1990; 40: 437 (Abstract).
54. Smith Lloyd H, Andreoli Thomas E. *Cecil Essentials of Medicine*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2000: 463-464.
55. Bükülmez O, Arıcı A. *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. Ankara: Güneş Kitabevi, 1996: 1113-1114.
56. Oktay K, Bükülmez O, Arıcı A. *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. Ankara: Güneş Kitabevi, 1996: 1119-1144.
57. Whitty CWM, Hockaday JM, Whitty MM. The effect of oral contraceptives on migraine. *Lancet* 1966; 1: 856.

58. Budoff PW. No more menstrual cramps and other good news. New York: G.P. Putnam's Sons, 1980.
59. Sommerville BW. The role of estradiol withdrawal in the etiology of menstrual migraine. *Neurology* 1972; 22: 355-365.
60. Welch KMA, Darnely D, Simkins RT. The role of estrogen in migraine: A review and hypothesis. *Cephalalgia* 1984; 4: 227-236.
61. Solbach P, Sargent J, Coyne L. Menstrual migraine headache: results of a controlled, experimental, outcome study of non-drug treatments. *Headache* 1984; 24: 75-78.
62. Beckham JC, Krug LM, Penzien DB, Johnson CA, Mosley Jr. TH, Meeks RG, Pbert LA, Prather RC. The relationship of ovarian steroids, headache activity and menstrual distress: A pilot study with female migraineurs. *Headache* 1992; 32: 292-297.
63. Epstein MT, Hockaday JM, Hockaday TDR. Migraine and reproductive hormones throughout the menstrual cycle. *Lancet* 1975; 1: 543-548.
64. Kappius REK, Goolkasian P. Group and menstrual phase effect in reported headaches among college students. *Headache* 1987; 27: 491-494.
65. Robbins L. Precipitating factors in migraine: a retrospective review of 494 patients. *Headache* 1994; 34: 214-216.
66. Rasmussen BK. Migraine and tension-type headache in a general population: precipitating factors, female hormones, sleep pattern and relation to lifestyle. *Pain* 1993; 50: 65-72.
67. Digre K, Damasio H. Menstrual migraine: differential diagnosis, evaluation, and treatment. *Clinical obstetrics and Gynecology* 1987; 30: 417-430.
68. Silberstein SD, Merriam GR. Menstrual migraine. *Delaware Medical Journal* 1991; 63: 477-482.
69. Hering R, Rose FC. Menstrual migraine. *Headache Quarterly, Current Treatment and Research* 1992; 3: 27-31.
70. Ertekin C. Göz kırpma refleksleri. *Sentral ve Periferik EMG Anatomi-Fizyoloji-Klinik*. İzmir: Meta Matbaası, 2006: 550-59.
71. Oh JS. Reflex tests. In: *Clinical Electromyography: Nerve conduction studies*. 2nd Edition, United States: Williams-Wilkins, 1993: 364-67.
72. Preston DC, Shapiro BE. Blink reflex. In: *Electromyography & Disorders Clinical-Electrophysiologic Correlations*. 2nd Edition, United States: Elsevier, 2005: 59-65.

73. Kimura, Kimura J. The Blink reflex. In: *Electrodiagnosis In Diseases Of Nerve and Muscle Principles and Practice*. 3th Edition, United States: Oxford, 2001:409-39.
74. Kugelberg E. Facial reflexes. *Brain* 1952; 75: 385-96.
75. Shahani BT, Young RR. Human orbicularis reflexes. *Neurology* 1972; 22: 149-54.
76. 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.
77. Kimura, Kimura J. Alteration of the orbicularis oculi reflex by pontine lesions: study in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1970; 22: 156-61.
78. Kimura, 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.
79. Ongerboer de Visser BW, Kuypers HCGM. Late blink reflex changes in lateral medullary lesions: an electrophysiological and neuro-anatomical study of Wallenberg's syndrome. *Brain* 1978; 101: 285-94.
80. Kimura, 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.
81. Kimura, Kimura J, Giron LT, Young SM. Electrophysiological study of Bell's palsy: electrically elicited blink reflex in assesment of prognosis. *Arch Otolaryngol* 1976; 102: 140-43.
82. Kimura J, Rodnitzky RL, Van Allen MW. Electrodiagnostic study of trigeminal nerve. Orbicularis oculi reflex and masseter reflex in trigeminal neuralgia, paratrigeminal syndrome, and other lesions of the trigeminal nerve. *Neurology* 1970; 20: 574-83.
83. Ongerboer de Visser BW, Goor C. Electromyographic and reflex study in idiopathic and symptomatic trigeminal neuralgias: Latency of the jaw and blink reflexes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974; 37: 1225-30.
84. Auger RG. Hemifacial Spasm: Clinical and electrophysiologic observations. *Neurology* 1979; 29: 1261-72.
85. Kimura J, Rodnitsky RL, Okawara S. Electrophysiologic analysis of aberrant regeneration after facial nerve paralysis. *Neurology* 1975; 25: 989-93.
86. Kimura J, Lyon LW. Alteration of orbicularis oculi reflex by posterior fossa tumors. *J Neurosurg* 1973; 38: 10-16.

87. Ongerboer de Visser BW. Abnormal trigeminal reflex responses in brainstem lesions with emphasis on the efferent block of the late blink reflex. In: Kimura J, Shibasaki H, editors. *Recent Advances in Clinical Neurophysiology*. Amsterdam: Elsevier; 1996: 611-15.
88. Valls-Sole J, Vila N, Obach V, Alvarez R, Gonzalez LE, Chamorro A. Brain stem reflexes in patients with Wallenberg's syndrome: Correlation with clinical and magnetic resonance imaging findings. *Muscle Nerve* 1996 ; 19: 1093-99.
89. Kimura J. Electrically elicited blink reflex in diagnosis of multiple sclerosis: review of 260 patients over a seven-year period. *Brain* 1975; 8: 413-26.
90. Khoshbin S, Hallett M. Multimodality evoked potentials and blink reflex in quiescent multiple sclerosis. *Neurology* 1981; 31: 138-44.
91. Eisen A, Danon J. The orbicularis oculi reflex in acoustic neuromas: A clinical and electrodiagnostic evaluation. *Neurology* 1974; 24: 306-11.
92. Kimura J. An Evaluation of the facial and trigeminal nerves in polyneuropathy: electrodiagnostic study in Charcot-Marie-Tooth disease, Guillain-Barre syndrome and diabetic neuropathy. *Neurology* 1971; 21: 745-52.
93. Cruccu G, Agostino R, Inghilleri M, Innocenti P, Romaniello A, Manfredi M. Mandibular nerve involvement in diabetic polyneuropathy and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve* 1998; 21: 1673-79.
94. Glocker FX, Rosler KM, Linden D, Heinen F, Hess CW, Lucking CH. Facial nerve dysfunction in hereditary motor and sensory neuropathy type I and III. *Muscle Nerve* 1999; 22: 1201-08.
95. Stamboulis E, Scarpalezos S, Malliara-Loulakaki S, Voudiklari S, Koutra E. Blink reflex in patients submitted to chronic periodical hemodialysis. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1987; 27: 19-23.
96. Kaplan PE, Kaplan C. Blink reflex: review of methodology and its application to patients with stroke syndromes. *Arch Phys Med Rehabil* 1980 ; 61(1): 30-33.
97. Kimura J. Effect of hemispherical lesions on the contralateral blink reflex. *Neurology* 1974 ; 24: 168.
98. Ongerboer de Visser BW. Corneal reflex latency in lesions of lower postcentral regional. *Neurology* 1981; 31: 701.
99. Cramer HB, Kartush JM. Testing facial nerve function. *Otolaryngol Clin North Am* 1991; 24(3): 555-70.
100. Rushworth G. Observations on blink reflexes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1962; 25: 93-108.

101. Stephens WG. Korrelatif Nöroanatomi. Çeviri Editörü: Yıldırım M, İstanbul: Nobel Tıp, 2002: 110-15.
102. Peter D. Nörolojik Tanıda Lokalizasyon. Çeviri Editörü: Oğuz Y, Ankara: Palme,2001: 103-13.
103. Victor M, Ropper AH. Principles of neurology. Çeviri editörü: Emre M, Sekizinci baskı, İstanbul: Güneş Kitabevi, 2001: 1446-56.
104. Kimura J. Conduction abnormalities of the facial and trigeminal nerves in polyneuropathy. Muscle Nerve 1982; 5: 139.
105. Esteban AA. Neurophysiological approach to brainstem reflexes: Blink reflex. Neurophysiol Clin 1999; 29(1): 7-38.
106. Berardelli A, Cruccu G, Kimura J, Ongerboer de Visser BW, Vals-Sole J. The orbicularis oculi reflexes. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl. 1999; 52: 249-253.
107. Kimura J. The Blink reflex In Kimura J, ed. Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle principles and practice. 2nd ed. Philadelphia Pa: FA davis Company, 1989: 307-331.
108. Dehen H, Willer JC, Bathien N, Cambier J. Blink reflex in hemiplegia. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1976; 40(4): 393-400.
109. Moskowitz M. The visceral organ brain implication for the pathophysiology of vascular head pain. Neurology 1991; 41: 182-186.
110. Sand T, Zwart JA. The blink reflex in chronic tension-type headache, migraine and cervicogenic headache. Cephalalgia 1994; 14: 447-450.
111. Lozza A, Proietto Cecchini A, Afra J, Schoenen J. Neurophysiological approach to primary headache pathophysiology. Cephalalgia 1998; 18 (Suppl) 21: 12-16.
112. Theodoros GA, Danis GP, Ioannis EA, Michael AK, Alexandros LP. Blink reflex in migraine and tension-type headache. Headache 1998; 38: 691-696.
113. Kaube H, Katsarava Z, Kaufer T, Diener H, Ellrich J, Diener HC. A new method to increase nociception specificity of the human blink reflex. Clin Neurophysiol 2000;111: 413-6.
114. Katsavara Z, Lehnerdt G, Duba B, Ellrich J, Diener HC, Kaube H. Sensitization of trigeminal nociception specific for migraine but not pain of sinusitis. Neurology 2002; 59: 1450-3.

115. Kaube H, Katsarava Z, Przywara S, Drepper J, Ellrich J, Diener HC. Acute migraine headache: possible sensitization of neurons in the spinal trigeminal nucleus? *Neurology* 2002; 58: 1234-8.
116. Katsarava Z, Giffin N, Diener H, Kaube H. Abnormal habituation of 'nociceptive' blink reflex in migraine - evidence for increased excitability of trigeminal nociception. *Cephalgia* 2003; 23: 814-19.
117. Di Clemente L, Coppola G, Magis D, Fumal A, De Pasqua V, Schoenen J, et al. Interictal habituation deficit of the nociceptive blink reflex: an endophenotypic marker for presymptomatic migraine? *Brain* 2007; 130: 765-70.
118. Buzzi MG, Moskowitz MA. The trigemino-vaskuler system and migraine. *Pathol Biol* 1992; 40: 313-317. *lance JW*.
119. The pathophysiology of migraine. In: Daessio DJ, ed. *Wolff's headache and other head pain*. 5th ed. New York: Oxford University Pres, 1978: 58-86.
120. Silberstein SD. Advances in understanding the pathophysiology of headache. *Neurology* 1992; 42(suppl2): 6-10.
121. Schonon J, Jamart B, Gerard P, Lenarduzzi P, Delwaide PJ. Extroceptive suppression of temporalis muscle activity in chronic headache. *Neurology* 1987; 37: 1834-1836.
122. Ellrich J. Brain stem reflexes: probing human trigeminal nociception. *News Pysiol Sci* 2000; 15: 94-97.
123. Peroutka. Migraine headache: rational polytherapy using dopamine antagonists. *Headache Q* 1998; 9: 237-240.
124. Kimura J. Disorders of interneurons in parkinsonism. The orbicularis oculi reflex to paired stimuli. *Brain* 1973; 96: 87-96.
125. Grant ECG. Relation between headaches from oral contraceptives and development of endometrial arterioles. *Br Med J* 1968; 3: 402-5.
126. 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.
127. 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.
128. Heritage AS, WE Stumpf, M Sar, LD Grant. Brainstem catecholamine neurons are target sites for sex steroid hormones. *Science* 1980; Vol 207, issue 4437: 1377-1379.

129. Marcus DA. Headache in pregnancy. *Current pain an Headache Reports* 2003; Volume 7, Number 4: 288-296.
130. Holm JE, Bury L, Suda KT. The relationship between stres, headache and menstrual cycle in young female migraineurs. *Headache* Oct 1996; Vol.36, Issue 9: 531-7.
131. Kujirai T, Caramis MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, Wroe S, Asselman P, Marsden CD. Cortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol* 1993; 471: 501-519.
132. Berardelli A, Rothwell JC, Day BL, Marsden CD. Pathophysiology of blepharospasm and oromandibular dystonia. *Brain* 1985; 108: 593-608.
133. Valls-Sole J, Tolosa ES. Blink reflex excitability cycle in hemifacial spasm. *Neurology* 1989; 39: 1061-1066.
134. Lindquist C. Facilitation and inhibition of facial reflexes in the cat induced by peripheral stimulation. *Acta Physiol. Scand* 1972; 85: 126-135.
135. 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 suprasedgmental dysfunction? *Pain* 1997; 71: 81-88.
136. Burstein R. Deconstructing migraine headache into peripheral and central sensitization. *Pain* 2001; 89: 107-110.
137. Katsavara Z, Limmroth V, Baykal O, Akguen D, Diener HC, Kaube H. Differences of anti-nociceptive mechanism of migraine drugs on the trigeminal pain processing during and outside acute migraine attack. *Cephalalgia* 2004; 24: 657-62.
138. Martin VT, Behbehani M. Ovarian hormones and migraine headache: understanding mechanisms and pathogenesis- part I. *Headache* 2006; 46: 3-23
139. Berman NE, Puri V, Chandrala S, ve ark. Serotonin in trigeminal ganglia of female rodents: relevance to menstrual migraine. *Headache* 2006; 46: 1230-1245
140. Welch KM, Brandes JL, Berman NE. Mismatch in how oestrogen modulates molecular and neuronal function may explain menstrual migraine. *Neurol Sci* 2006; 27 (Suppl 2): 190-192
141. Martin VT, Lee J, Behbehani MM. Sensitization of trigeminal sensory system during different stages of the rat estrous cycle: implication for menstrual migraine. *Headache* 2007; 552-563