

T.C
S.B. İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ NÖROLOJİ KLİNİĞİ

EĞİTİM SORUMLUSU:

Doç. Dr. Orhan YAĞIZ

MİGREN ANAMNEZİ İLE POLİKLİNİĞE BAŞVURAN
HASTALARDA YAPILAN KRANİAL GÖRÜNTÜLEME
BULGULARI

DR.BELMA DOĞAN GÜNGEN

Nöroloji Uzmanlık Tezi

İSTANBUL 2012

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince bilgisi, hoşgörü ve engin deneyimleri ile her zaman desteğini gördüğüm ve mesleki gelişmeye çok değerli katkılarda bulunan klinik şefim Doç. Dr. Orhan YAĞIZ'a,

Sağladığı uygun çalışma ortamı nedeni ile Başhekimimiz Sayın. Doç. Özgür YİĞİT'e

Tez danışmanım Uz. Dr. Aysel TEKEŞİN'e,

Tezimin oluşumunda büyük katkısı olan Uz. Dr. Pelin GÖR'e,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, tüm uzmanlarıma ve nöroloji servisinin diğer çalışanlarına;

Asistanlığım boyunca desteklerini benden esirgemeyen, ömür boyu sıcak dostlukları ile hep yanımda olacaklarını bildiğim ve her zaman dostluklarından gurur duyacağım asistan arkadaşlarıma ve

Kıvılcım ÇINKİR'a

En zor anlarımda yanımda olup desteğini esirgemeyen ve bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan aileme ve her türlü sıkıntıda beni yalnız bırakmayan sevgili eşim Adil'e,

TEŞEKKÜR EDERİM

Saygılarımla

Dr. Belma DOĞAN GÜNGEN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
TABLO VE GRAFİK LİSTESİ	iv
KISALTMALAR.....	v
ÖZET	vi
SUMMARY.....	viii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGELER.....	3
2.1. MİGREN TARİHÇE.....	3
2.2. EPİDEMİYOLOJİ.....	5
2.3. MİGREN TANI	6
2.4. SINIFLANDIRMA	8
2.5. POTANSİYEL TETİKLEYİCİ ETKENLER.....	20
2.6. MİGREN PATOFİZYOLOJİSİ VE GENETİĞİ.....	20
2.7. MİGREN TEDAVİSİ.....	24
2.8. ÖZEL DURUMLAR.....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA.....	40
6. SONUÇ.....	44
7. KAYNAKLAR.....	45

TABLO VE GRAFİK LİSTESİ

TABLolar

Tablo 1. 1988 IHS Migren Sınıflaması.....	9
Tablo 2. 2003-2004 IHS Migren Sınıflaması	10

GRAFİKLER

Grafik 1. Çalışmaya alınan vakaların cinsiyet dağılımı.....	32
Grafik 2. Migrende aura sıklığı.....	33
Grafik 3. Migrende tümör saptanma sıklığı.....	33
Grafik 4. Kist saptanan vaka sıklığı.....	34
Grafik 5. AVM sıklığı.....	34
Grafik 6. ISH sıklığı.....	35
Grafik 7. IKH sıklığı	35
Grafik 8. Sinüzit vakalarının tutulum olan bölgelere göre dağılımı.	36
Grafik 9. Sinüzit tespit edilen vakaların sıklığı	36
Grafik 10. Demyelinizan lezyon sıklığı.....	39
Grafik 11. Mastoidit saptanan vakaların sıklığı.....	39

KISALTMALAR

- ICHD** : International Classification of Headache Disorders (Uluslararası Baş ağrısı Bozuklukları Sınıflaması)
- CSD** : Cortical Spreading Depression (Yayılan kortikal depresyon dalgası)
- M.Ö.** : Milattan Önce
- M.S.** : Milattan Sonra
- IHS** : International Headache Society (Uluslararası Baş ağrısı Derneği)
- TNC** : Trigeminal Nucleus Caudalis
- CGRP** : Calcitonin Gen Related Peptit
- MRG** : Manyetik Rezonans Görüntüleme
- AHM** : Ailesel Hemiplejik Migren
- 5.HT** : 5 Hidroksi Triptamin
- PET** : Pozitron Emisyon Tomografi
- NSAİİ** : Non Steroid Antiinflamatuvar İlaçlar
- DHE** : Dihidroergotamin
- EEG** : Elektroensefalografi
- BT** : Bilgisayarlı Tomografi
- NINDB** : Ulusal Nörolojik Hastalıklar ve Körlük Enstitüsü

MİGREN ANAMNEZİ İLE POLİKLİNİĞE BAŞVURAN HASTALARDA YAPILAN KRANİAL GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

ÖZET

AMAÇ

Bu çalışmada polikliniğimize başağrısı şikayetiyle başvuran ve migren tanısı alan hastalarda istenen kranial MRG sonuçları gözden geçirilmiştir. Bu sayede migren tanısı alan hastalarda yapılan kranial görüntülemelerde saptanan patoloji tipleri, oranları ve patolojik lezyonların sınıflandırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ocak 2011-Nisan 2011 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi nöroloji polikliniğine başağrısı şikayetiyle başvuran ve nörolojik muayeneleri normal olan 105 migrenli hasta (79 kadın, 26 erkek; ortalama yaş 35+_10) üzerinde retrospektif olarak yapıldı. Migren tanısı Uluslararası Başağrısı Derneğinin tanı kriterlerine göre konuldu. 23 hasta auralı migren, 82 hasta aurasız migren tanısı aldı. Hastaların dosyaları taranarak klinik özellikleri, kranial görüntüleme endikasyonları ve sonuçları belirlendi. Literatür bilgileriyle sonuçlarımız karşılaştırılarak tartışıldı. İstatistiksel analiz için çapraz analiz yapılırken ki-kare (chi-square) ve bağımsız t testi kullanıldı.

BULGULAR

105 Migrenli hasta çalışmaya alındı. Migren şikayeti ile gelen hastalarda farklı lezyon olma ihtimaline karşı MRG tetkikleri yapılarak incelenmiştir. 53 hastada normal kranial MRG bulguları saptandı. 52 migrenli hastada çoğunluğu benign değişik patolojik görüntüler saptandı. Bulgular literatür bilgileriyle sonuçları karşılaştırılarak tartışıldı.

SONUÇ

Polikliniğimize migren anamnezi ile başvuran hastalarda yapılan retrospektif çalışmada; hastaların klinik özelliklerinin migren ile ilgili literatür bilgileriyle uyumlu olduğu ve nörolojik görüntülemelerde nedensel lezyonların saptanma olasılığının olduğu

saptandı. Şiddetli kronik başağrısı ile başvuran vakalarda klinik bulgular migren kriterleri ile uyumlu olsa dahi kranial görüntüleme yapılması diğer organik nedenlerin ekartasyonu ve tedavi edilebilir patolojilerin tespiti açısından gerekli görünmektedir. Yine de klinisyen bu türlü patolojilerin bir arada olabileceğini akılda tutarak vakaya yaklaşmalıdır. Eşlik eden patolojilerin tespiti ve tedavisi kronik başağrısını tamamen tedavi edebileceği gibi eşlik eden patolojilerin tedavisi migren sıklığını da azaltabilmektedir.

Anahtar kelimeler: Migren, kranial görüntüleme, tanı



CRANIAL IMAGING OF THE PATIENTS APPLIED TO CLINIC WITH HISTORY IF MIGREN

SUMMARY

AIM:

In the following study cranial magnetic resonance imaging (MRI) findings of patients applied to our clinics with headache are evaluated. It is aimed to classify the types and ratios of the pathologies detected in the MRI of the patients who are diagnosed as migren.

MATERIALS AND METHODS:

Patients with headahce without any neurologic findings who applied to Ministry of Health Istanbul Reasearch and Training Hospital Neurology department are included in the study. Total number of patients is 105 (79 female, 26 male) with mean age 35 (+-10). The study is designed as retrospective. Migren diagnosis is based on the criteria of International Headache Society. 23 of the cases are diagnosed as Migren with aura, remaining 82 are diagnosed as Migren with out aura. Patients archieves are reviewed for clinical properities, cranial imaging indications and result. For statistical analysis Chi squre and independent t test are used.

RESULTS:

105 patients with migren are included in the study. According to the MRI findings accompaning lesion are listed. 53 of them hve norma MRI findings. Among 52 of patients most of them have benign pathologic findings. Results are discussed in the light of literature.

COMMENT:

In the retrospective study of patients applied to our clinics with history of migren; clinical properities of patients are compatible with the literture. It is also shown that causative lesion can be determined in the Neurologic Imaging. For the severe chronic headache patients, even the clinical findings are compatible with the migren, it seems tobe

necessary to get cranial imaging. Nevertheless during initial approach the clinician should bare in mind that that kind of pathologies can accompany each other. To define and treat the accompanying pathologies can both decrease the severity and frequency of the headache, even it can help in cure.

Keywords: Migren, cranial imaging, diagnosis.



1. GİRİŞ

Migren değişik kombinasyonlarda nörolojik, gastrointestinal ve otonomik değişikliklerle karakterize epizodik başağrısıdır (1). Başağrısı değişik nedenlerle ortaya çıkan ve sık gözlenen bir semptomdur. Başağrısıyla başvuran hastaların büyük çoğunluğunu migren, küme baş ağrısı ve gerilim tipi baş ağrısı gibi primer başağrıları oluşturur (2). Migren toplumda görülen başağrılarının ortalama %15-20 sini oluşturmaktadır (3). Tıp tarihinde ilk tanımlanan hastalıklardan biri olmasına rağmen klasik migren patofizyolojisi hala tam olarak anlaşılamamıştır. Migren patofizyolojisini açıklayabilmek için şimdye kadar nöroradyolojik yöntemlerin kullanıldığı birçok araştırma yapılmıştır. Aura ve başağrısı erken dönemde beyin kan akımının azaldığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (4). Santral nöronal hipereksitabilitenin migren vakalarında fizyolojik bozukluk olduğu ileri sürülmüştür.

Son yıllarda yapılan araştırmalar sonucunda migrenin patofizyolojisinde vasküler teoriden uzaklaşmış ve entegre nörovasküler teori kabul görmüştür (6). Migren birincil bir nöronal süreçtir (7,8). Migrenin altında yatan aşırı uyarılabilir bir serebral kortektir. Bu aşırı uyarılabilirlikle birlikte iç veya dış etkenlerle tetiklenen nöronal depolarizasyon ve sonuçta oluşan 'yayılan kortikal depresyon dalgası'(CSD) migrendeki aura ve trigeminovasküler sistemin aktivasyonundan sorumlu tutulmaktadır.

Migren tanısı büyük oranda başağrısının özellikleri ve eşlik eden semptomlar göz önüne alınarak konur. Fizik muayene, nörolojik muayene, laboratuvar ve görüntüleme incelemeleri normaldir. Muayene ve diğer incelemeler başka bir hastalığı dışlamak için yapılır.

Migrende ağrı ataklar halinde gelir. Klasik bir atak dört evreden oluşur;

- 1) Prodrom evresi
- 2) Aura evresi
- 3) Ağrı evresi
- 4) Ağrı sonrası evre

Bu evrelerin tümü her atakta olmayabilir. Ağrı çoğu zaman 4-72 saat içinde sonlanır ve ataklar arasında kişi normal hayatına devam edebilir.

Gelişmiş ülkelerde yapılan migren prevalans çalışmaları bu tür baş ağrıları erişkin kadınlarda %12-24, erkeklerde %5-12 oranlarında görüldüğünü göstermektedir (7). Migren her yaşta görülebilirse de genellikle 25-54 yaş arası en yüksek prevalansa ulaşır. Migrenle karşılaşma sıklığı çocukluk döneminde anlamlı cinsiyet farkı göstermezken, puberteden sonra kadınlarda artmakta ve erişkin nüfusta kadın erkek oranı 2/1 e ulaşmaktadır (9).

Baş ağrısı çeken hastalarda bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile beklenmedik ya da tesadüfi bazı anomalilerin görülme sıklığı yüksektir (10). Bu anomaliler sıklıkla benigndir. Laboratuvar tetkikleri ve görüntüleme yöntemleri sıklıkla diğer sekonder baş ağrısı nedenlerini dışlamak için kullanılır. Nörolojik muayene normal olan migrenli hastalarda kranial görüntüleme yöntemleriyle patoloji saptanma sıklığı değişik çalışmalarda %0-%3 arasındadır (11,12,13). Bu oranlar MRG görüntülemesinde ciddi anormalliğin saptandığı tamamen asemptomatik olan bireylerin oranından fazla değildir.

Biz de bu çalışmamızda İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi nöroloji polikliniğine başvuran hastalar için International Classification of Headache Disorders kriterlerine göre migren tanısı alan 105 hastada yapılan kranial görüntülemede saptanan patoloji oranları ve patolojik lezyonların sınıflandırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGELER

2.1. MİGREN TARİHÇE

Migren çeşitli nörolojik, gastrointestinal ve otonomik değişikliklerle karakterize primer epizodik baş ağrısı bozukluğudur (1). Günümüzde başağrısı hem temel tıpta hem de nöroloji pratiğinde karşılaştığımız en sık şikayetlerdendir. Başağrısı önemli bir konudur, zira toplumda çok sık görülür, toplumun çok geniş bir kısmını etkiler, ciddi iş gücü kayıpları yaratabilir ve tabiki başağrısı olan kişi için en önemlisi ise hayati tehlike yaratabilecek bir hastalığın belirtisi olabilir (5).

Baş ağrısı en eski uygarlıklardan beri insanları rahatsız eden ve üzerinde çalıştıkları hastalıklardan gelmiştir. Milattan önce (M.Ö.) 7000 yılına ait neolitik insan kafataslarında baş ağrısını tedavi etmek için trepanasyon denen bir işlemin uygulandığı ve kafatasının delindiği bilinmektedir (6). Tıbbi ve popüler literatüre göre, baş ağrısı tetikleyicileri, rahatlatan faktörler ve migren bileşenlerini oluşturan baş ağrısı, aura, prodrom, bulantı, kusma, iyileşme ve ailevi eğilim gibi özellikler tanımlanmıştır (14). İlk kaynaklar M.Ö. 3000 yılına kadar uzanmaktadır. Yazılı kaynaklara göre Hipokrat M.Ö. 400 yılında migren baş ağrısı öncesinde vizüel aural semptomları ve bu hastalıkların kusma sonrası rahatladıklarını belirtmiştir. Kapadokya'da yaşayan Aretaeus milattan sonra 2.yüzyılda sıklıkla başın bir tarafında hissedilen, bulantı ile birlikte olan ve ağrısız dönemlerin takip ettiği bir baş ağrısı tanımlamıştır. Bu klasik tanım ile Aretaeus migrenin kâşifi olarak kabul edilmektedir (15). MS yaklaşık 200 yılında Galen tarafından Yunanca hemicrania kelimesinden türetilmiştir. 1778'de Fothergill migrenin tipik görsel aurasını tanımlarken ilk kez 'fortifikasyon spektrumları' terimini kullanmıştır. Fortifikasyon teriminin

kullanılmasının nedeni, görsel auranın burçlardan oluşan bir kale ile çevrili bir kasabayı andırmasıdır (16). James Ware (1814) başağrısının eşlik etmediği görsel aura atakları tanımlamış ve bunları ‘muscae volitantes’ olarak adlandırmıştır (15). 1900 yılında Deyl menstrual migren de dahil olmak üzere migrenin hipofizde zaman zaman ortaya çıkan şişme ve buna bağlı trigeminal sinir kompresyonundan kaynaklandığını öne sürmüştür (17).

1925 yılında Rothlin ağır ve dirençli migreni olan bir olguyu ergotamin tartratin ciltaltı enjeksiyonuyla başarılı bir şekilde tedavi etmiştir. 1938’de John Graham ve Harold Wolff ergotamin ilacının kan damarlarını daraltarak etkili olduğunu göstermiş ve bunu migrenin damarsal teorisine bir kanıt olarak kullanmışlardır (18,19). 1944 yılında Leao ve geçtiğimiz dekatta da Lauritzen ve Olesen migren için nörojenik teoriyi öne sürmüşlerdir.

Nörojenik teoriye göre; aura döneminden rafe nükleusunda ve lokus seruleusta başlayan deşarjlar sorumludur. Bu deşarjlar bölgesel bir kan akımı azalmasına neden olurlar. Bölgesel kan akımı azalması nöronal depresyona sebep olur ve bu nöronal depresyonda öne doğru yayılarak “yayılan depresyon dalgasını” (spreading depression) oluşturur (20).

Dihidroergotamin (DHE) 1943 yılında Stoll ve Hoffmann tarafından sentezlenmiş ve migren tedavisinde kullanılmıştır. Migren tedavisinde modern yaklaşım Pat Humphrey ve arkadaşları tarafından sumatriptanın geliştirilmesi ile başlamıştır (19). Pat Humphrey ve ark. serotoninin başağrısını giderebileceği kavramına dayanarak serotonine benzeyen yapıda ancak daha az yan etkili ve daha dayanıklı bir kimyasal bileşik oluşturdular. Bu gelişme ile akut migren tedavisi çalışmaları yeni bir boyut kazandı ve bugün triptanlar olarak bildiğimiz ilaçların etki mekanizmalarının açığa çıkmasını sağladı.

Migrenin önleyici tedavisi için modern yaklaşım ise migrenin aşırı serotonine bağlı olduğu inancı ile başladı. Sicuteri migren ve küme başağrılarında profilaktik tedavi için bir serotonin antagonisti olan metiserjidin geliştirilmesine katkıda bulundu. Uzun bir aradan sonra migrenin önleyici tedavisinde yeni ilaçlar denenmekte ve geliştirilmektedir. Bazı anti-epileptik ilaçların migrende etkili olduğunun bulunması bu yeni çalışmaların sonuçlarındandır. Yeni tedavilerin geliştirilmesi ile birlikte, başağrısına ilişkin temel

bilimler de gelişmekte, klinisyenlerin başağrısı tedavisi ve eğitimine ilgileri de artmaktadır (6). Başağrısı ile ilgili bilimsel çalışmalar özellikle 19. yüzyıldan sonra çok hızlanmıştır (21).

Son yıllarda ailevi hemiplejik migrenin geni bulunmuş, migren ve küme başağrısında sorumlu olabilecek beyin sapı merkezleri belirlenmiştir. Bütün bu gelişmelerin sonucu olarak da özellikle son 20 yılda başağrısı için tanı kriterleri geliştirilmiş ve farklı sınıflamalar yapılmıştır (3,22).

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Çoğunlukla 35 yaşından önce olmak üzere, her on kadından dördü ve her on erkekten ikisi yaşamı boyunca en az bir kez migren atağı yaşar (23). Avrupa ve Amerika'da yapılan prevalans çalışmalarında erkeklerin % 6-8, kadınların % 15-18 'nin migren baş ağrısı yaşadığı gösterilmiştir. Ülkemizde ise 15-55 yaş grubundaki migren prevalansı % 16.4 olarak bulunmuştur. Bu oran kadınlar için % 21.8, erkekler için % 10.9'dur (24).

Her ne kadar migren insidansı en iyi olarak, migren açısından risk taşıyan bireylerde longitudinal çalışmalarda değerlendirilebilirse de, kesitsel verilerden de insidans tahminleri elde edilebilir. Stewart ve ark, prevalans verilerini kullanarak migren insidansını hesaplamıştır (25). Sosyodemografik değişkenler göz önüne alındığında migren prevalansı yaş ve cinse göre değişmektedir.

Ergenlik öncesinde migren prevalansı erkeklerde kızlara oranla daha yüksektir; daha sonra ergenlik yaklaştıkça, kızlardaki prevalansı erkeklere oranla daha hızlı artmaktadır. Kadın ve erkekler arasındaki prevalans farkı, olasılıkla kadınlarda mensturasyonun başlamasına bağlı olarak ikinci dekatta ortaya çıkar. Bununla beraber, sadece hormonal faktörlerin bütün bu cinsiyet farkından sorumlu olamayacağı ileri sürülmektedir; çünkü migren prevalansı, artık siklik hormonal faktörlerin rolünün çoktan bitmiş olacağı 70'li yaşlarda bile, kadınlarda belirgin olarak daha yüksektir (26,27).

Çocukluk çağı migren prevalansı % 3-4 dür.

Çalışmalar ikinci dekatta migren prevalansının arttığını ve bu artışın 4. ve 5. dekattan sonra azaldığını göstermiştir (28,29).

Sonuç olarak cinsiyete göre dağılım (kadınlardaki migren prevalansının erkeklerdeki prevalansa oranı) yaşa bağlı olarak değişmektedir (26).

2.3. MİGREN TANI

Migren değişik kombinasyonlarda nörolojik, gastrointestinal ve otonomik değişikliklerle karakterize epizodik baş ağrısıdır. Migren tanısında en önemli etken, dikkatli ve ayrıntılı hikaye ile tüm olayların zamansal tanımıdır. Migren öyküye dayanarak konan bir tanımdır. Fizik muayene, nörolojik muayene, laboratuvar ve görüntüleme incelemeleri normaldir. Muayene ve diğer incelemeler başka bir hastalığı dışlamak için yapılır (30). Migren ataklar şeklinde gelen baş ağrılarıyla karakterize bir hastalık olmakla beraber nadiren başlangıcından itibaren hergün ağrısı olan hastalar da bildirilmiştir.

Tipik migren atağı, çoğunlukla yalnızca baş ağrısı ile sınırlı değildir.

Atakta 4 evre bulunabilir: "Prodrom evresi", "aura evresi", "baş ağrısı evresi" ve "postdrom evresi".

Prodrom evresi:

Bazı hastalar baş ağrısının geleceğini hissettiklerinden söz eder ancak bunu tanımlayamaz. Hipotalamusun suprakiazmatik nükleusu sirkadyen ritimleri düzenleyen iki ana merkezden biri olup migrenin bu periyodisitesinden sorumlu olabileceği düşünülmektedir (31).

Baş ağrısından saatler, hatta bazen günler önce başlayabilen, bu evre migrenlilerin yarısından fazlasında bildirilmektedir. Başlangıç anı, hasta tarafından migren aurası denli net farkedilmeyen bu dönemde iştah değişikliği (acıma, susama), duygu durum değişikliği (depresyon, öfori, huzursuzluk), kognitif bozukluk belirtileri ortaya çıkabilir. Bu dönemin başlangıcı hasta tarafından net bir şekilde hatırlanmaz. Bu dönemde baş ağrısı başlamamış olduğu için hasta bu değişiklikleri baş ağrısıyla yanlış ilişkilendirebilir (32). Migrenin dört fazında da ortak çeşitli kognitif ve fiziksel belirtiler birbirine benzer oranlarda bildirilmiştir. En sık gözlenen belirtiler yorgunluk, bitkinlik hissi %72, konsantrasyon güçlüğü %51 ve ense sertliği %50 olarak tanımlanabilir.

Aura evresi:

Bir migren atağının öncesinde, beraberinde veya sonrasında görülen pozitif veya negatif fokal nörolojik bulgulardır.

Migrenlilerin % 25-30 kadarında, auralı migren atakları bulunmaktadır. Başağrısından 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 (32,33,34). Duysal auraları sıklıkla görsel bir aurayı izleyerek ortaya çıkmaktadır. Hastaların ortalama %18 inde motor belirtiler de görülür, çoğu zaman tek taraflıdır. Hastaların %17-20 sinde afazik auralar bildirilmiştir (35,33). Auralı migren sıklıkla uyandıktan sonra başlar ama günün herhangi bir vakti oluşabilir (36).

Başağrısı evresi:

Tipik migren başağrısı tek taraflı, zonklayıcı, orta-ağır şiddettedir. Hastaların %40'ında başlangıçtan itibaren iki taraflıdır veya tek taraflı başladıktan sonra jeneralize hale geçebilir. Başlangıç genellikle yavaştır; ağrı genellikle başlangıçtan sonraki 2-12 saat içinde maksimum şiddete ulaşarak atağa dönüşür, sonrada yavaş yavaş azalarak geçer. Tedavi edilmemiş bir migren atağının ortalama süresi 24 saattir. Erişkinlerde 4-72, çocuklarda ise 1-48 saat arasında süre değişmektedir. Hastaların %85'inde ağrı zonklayıcı olarak tanımlanır. Ağrı sıklıkla fiziksel aktivite ve başın basit hareketleri ile şiddetlenebilir (22). Migren başağrısı çocukluk çağı başlangıçlı olabilir ama sıklıkla adolesan döneminde

başlar (37). Nadir olarak 4 saatten daha kısa ya da 72 saatten daha uzun atakları olan migrenliler de olabilmektedir. Uyku çoğunlukla ağrıyı dindiricidir (33,38).

Hastaların %90'ında bulantı olurken üçte birinde kusma görülür. Hastaların çoğu, duyularda belirgin duyarlaşma yaşar; fotofobi, fonofobi ve osmofobi şeklinde görülür. Diğer sistemik bulgular arasında bulanık görme, burun tıkanıklığı, iştahsızlık, açlık, tenezm, diyare, karın ağrıları, poliüri, solukluk, sıcak veya soğuk hissetme ve terleme yer alır.

Postdrom evresi:

Ağrıyı takip eden dönemdir. Ağrının bitişiyle birlikte çoğu kez atak sonlanmaz. Düzelme fazında ağrı giderek azalır ve kaybolur. Başağrısını izleyerek hasta kendini yorgun, tükenmiş, huzursuz ve kayıtsız hissedebilir. Bazı hastalar ise atak sonrası kendilerini aşırı derecede iyi hissedebilir, yenilenmişlik hissi, öfori olabilir.

Migren atağı sırasında başağrısının 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 (39).

2.4. SINIFLANDIRMA

1962 yılında 'Ulusal Nörolojik Hastalıklar ve Körlük Enstitüsü (NINDB) Başağrıları Sınıflama Komitesi' tarafından ilk başağrısı sınıflama sistemi Amerika'da yayınlanmış, daha sonra başta Avrupa olmak üzere dünya genelinde benimsenerek kullanılmıştır (40).

NINDB tanı kriterleri çok genel ve belirsiz olarak bulunmuş ve 1988 Uluslararası Başağrısı Derneği (IHS) Sınıflama Komitesinin başağrıları formal kriterleri yayınlanmıştır. IHS tanı kriterleri daha spesifik olup migren tanısını kolaylaştırması üzerine, diğer sınıflamanın yerini almıştır. Böylelikle başağrısı prevalansı ile ilgili çalışmalar IHS tanı kriterleri ile tutarlılık kazanmıştır (tablo 1) (21).

Temel ve klinik bilimlere ilişkin araştırma çalışmalarında standart bir kavram bütünlüğü oluşturmak amacı ile çeşitli başağrısı sınıflamaları yapılmıştır (41).

Tablo 1. 1988 IHS Migren Sınıflaması

1. Aurasız migren
 2. Auralı migren
 - a. Tipik auralı migren
 - b. Uzamış auralı migren
 - c. Ailesel hemiplejik migren
 - d. Baziler migren
 - e. Başağrısız migren aurası
 - f. Akut aura başlangıçlı migren
 3. Oftalmoplejik migren
 4. Retinal migren
 5. Migrenle birlikte ya da migrenden önce olabilen çocukluk çağı periyodik semptomları
 - a. Çocukluk çağı benign paroksismal vertigosu
 - b. Çocukluk çağı alternan hemipleji
 6. Migren komplikasyonları
 - a. Migren statusu
 - b. Migrenöz infarkt
 7. Yukarıdaki kriterleri karşılamayan migrenöz hastalıklar
-

2003 yılında IHS kriterleri gözden geçirilerek yeniden düzenlenmiştir (tablo 2) (42).

Tablo 2. 2003-2004 IHS Migren Sınıflaması

1.1. Aurasız migren
1.2. Auralı migren
1.2.1. Tipik auralı migren başağrısı
1.2.2. Tipik auralı migrensiz başağrısı
1.2.3. Başağrısız tipik aura
1.2.4. Ailesel hemiplejik migren
1.2.5. Sporadik hemiplejik migren
1.2.6. Baziler migren
1.3. Çoğunlukla migren öncüsü olan çocukluk dönemi tekrarlayıcı sendromları
1.3.1. Tekrarlayıcı kusmalar
1.3.2. Abdominal migren
1.3.3. Çocukluk döneminin iyi huylu vertigosu
1.4. Retinal migren
1.5. Migren komplikasyonları
1.5.1. Süregen migren
1.5.2. Migren statusu
1.5.3. İnfarktsız kalıcı aura
1.5.4. Migrenöz infarkt
1.5.5. Migrenin tetiklediği nöbet
1.6. Olası migren
1.6.1. Aurasız olası migren
1.6.2. Auralı olası migren
1.6.3. Olası süregen migren

1.1. Aurasız Migren (Yaygın Migren, Hemikraniya Simpleks)

Tanımı: ICHD-II' ye göre aurasız migren tanısı koymak için, her biri 4–72 saat süren ve dört ağrı özelliğinden en az ikisini, ilişkili özelliklerinden ise en az birini gösteren 5 atak gerekmektedir. Dört ağrı özelliği içerisinde tek taraflılık, zonklayıcı nitelik, orta-ağır şiddet ve ağrının rutin fizik aktivite ile artması yer almaktadır. Ataklara bulantı ve/veya kusma ya da fotofobi ve fonofobiden en az biri eşlik etmeli ve yineleyici epizodik atakların bildirilmiş olması gerekmektedir. Fotofobi, fonofobi ve rutin fizik aktivite ile artan zonklayıcı nitelikte ağrısı bulunan bir hasta bu kriterleri karşılamaktadır; aynı şekilde bulantının eşlik ettiği tipik tek taraflı zonklayıcı ağrı da uygundur (21). Vakaların üçte birinde bilateral başağrısı bulunur (43). Ölçütler içerisinde yer alan en az beş atak geçirmiş olma zorunluluğu, beyin tümörlerinden sinüzite ve glokoma kadar pek çok organik hastalığın migreni taklit eden baş ağrılarına yol açabilmesinden kaynaklanmaktadır (aşağıda “ * ” ile işaretlenen noktalar çocukluk çağı migren tanısının erişkinlerden farklı olan yanlarını göstermektedir.) (22).

Tanı Ölçütleri:

- A. B-D ölçütlerine uyan en az 5 atak varlığı
- B. 4-72 saat süren başağrısı atakları (tedavi edilmiş olsun ya da olmasın) (*erken çocukluk döneminde 1-72 saat süren başağrısı atakları, 15 yaş üstü çocuklarda süre için erişkindeki gibi 4-72 saat geçerli)
- C. Başağrısı atakları aşağıdaki özelliklerden en az ikisini taşımalıdır:
 1. Tek taraflı (* tek taraflı veya iki taraflı frontotemporal yerleşim)
 2. Zonklayıcı özellikte
 3. Orta ya da ağır şiddetli
 4. Günlük bedensel hareketlerle şiddetlenme (yürümek, merdiven çıkmak gibi)
- D. Başağrısı 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:

F. B ölçütlerini dolduran en az 2 atak olmalı

G. 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)

H. Organik hastalık işareti olmamalı

1.2.1. Özgün Auralı Migren

Tanımı: Özgün 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 Başağrısı

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 aura dan sonra 60 dakika içinde başlamaz. 40 yaşından sonra, negatif görsel belirtiler, çok uzun veya çok kısa sürüyorsa önce diğer nedenleri araştırmak gereklidir.

1.2.4. Ailesel Hemiplejik Migren (AHM)

Tanım: Kas gücü kaybı şeklinde aurası olan migren baş ağrısıdır. En az bir tane birinci veya ikinci derece yakınlarında motor güçsüzlük şeklinde aurası olan migren baş ağrısının bulunması bu tanıyı düşündürmelidir. AHM’de ataklarda bilinç bozukluğu, konfüzyon, ateş, beyin omurilik sıvısında pleositoz bulunabilir. Hafif bir kafa travmasıyla tetiklenebilir. % 50’ sinde süregelen ilerleyici serebellar ataksi migren ataklarından bağımsız olarak görülebilir. Bu hastalığın bağlantı analizleri sorumlu geni ailelerin üçte birinde 19.kromozom üzerinde, bazılarında 1.kromozom üzerinde lokalize iken bazılarında ise bağlantı bulunamamıştır (44).

Tanı Ölçütleri:

- A. B-C’ yi karşılayan en az 2 atak
- B. Aura olarak tamamen düzelen motor güçsüzlüğün ve aşağıdakilerden en az birinin olması
 1. Tamamen geri dönüşümlü görsel bulgular
 2. Tamamen geri dönüşümlü duysal belirtiler
 3. Tamamen geri dönüşümlü disfazik konuşma bozukluğu
- C. Aşağıdakilerden en az 2’si:

1. En az bir aura belirtisinin 5 dakikadan uzun sürede gelişmesi ve/veya farklı aura belirtilerinin 5 dakikada gelişmesi
 2. Her bir aura belirtisi 5 dakika ile 24 saat içinde sonlanır.
 3. Aurasız migren ölçütlerini karşılayan başağrısının aura sırasında ya da auradan sonraki 60 dakika içinde başlaması
- D. 1. veya 2. derece yakınlarda en az bir tane A-E ölçütlerine uyan birinin bulunması
- E. Diğer bir hastalıkla ilişkili olmaması

1.2.5. Sporadik Hemiplejik Migren

Tanım: Hastada kas gücü kaybı ile birlikte olan auralı migren atağı görülürken; birinci derece ya da ikinci derece akrabalarında kas gücü kaybıyla giden auralı migren hikayesi bulunmamalıdır.

Tanı Ölçütleri:

- A. B-C ölçütlerini tamamen dolduran en az iki atak olmalı
- B. Aura, tamamen geri dönüşümlü kas gücü kaybı ile 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. Beş dakika veya daha fazla sürede gelişen en az bir aura belirtisi veya 5 dakika veya daha fazla sürede ard arda gelişen farklı aura belirtileri
 2. Her belirti 5 dakikadan uzun, 24 saatten kısa sürmeli

3. Aura sırasında veya aurayı izleyen 60 dakika içinde aurasız migren için olan tüm B-D ölçütlerini taşıyan baş ağrısı
- D. Birinci ya da ikinci derece akrabalarda A-E ölçütlerinin tamamını taşıyan ataklar olmamalı
- E. Başka bir organik hastalık işareti olmamalı

1.2.6. Baziler-Tip Migren (Baziler Arter Migreni, Baziler Migren)

Tanımı: Baziler migren diyebilmek için, motor zaaf olmaksızın her iki oksipital hemisferden ve/veya beyin sapından kaynaklanan aura belirtilerini içeren migren atağı olmalıdır.

Tanı Ölçütleri:

- A. B-D ölçütlerini tamamen dolduran en az iki atak olmalı
- B. Kas gücü kaybı olmaksızın aura aşağıdaki tamamen geri dönüşümlü belirtilerin en az iki tanesini içermeli:
 1. Dizartri
 2. Vertigo
 3. Tinnitus
 4. İşitme kaybı
 5. Diplopi
 6. Her iki gözde temporal ve nazal görme alanlarını içeren görsel belirtiler
 7. Ataksi
 8. Bilinç düzeyinde bozulma
 9. Eş zamanlı iki yanlı paresteziler
- C. Aşağıdakilerden en az bir tanesi olmalı:

1. Beş dakika veya daha fazla sürede gelişen en az bir aura belirtisi veya 5 dakika veya daha fazla sürede ard arda gelişen farklı aura belirtileri
 2. 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

1.3. Öncül veya Migren ile Birlikte Olabilecek Çocukluk Çağının Periyodik Sendromları

1.3.1. Tekrarlayıcı Kusmalar

Tanım: 1988 sınıflamasında yoktu. Tekrarlayan bulantı ve kusma atakları vardır. Bu ataklar birbirinin aynısıdır. Atak sırasında halsizlik ve solukluk vardır. Çocuk ataklar arasında normaldir. Tespit edilebilen herhangi bir gastrointestinal sistem hastalığı yoktur.

Tanı Ölçütleri

- A. B ve D' ye uyan en az 5 atak,
- B. Tekrarlayan ataklar, yoğun bulantı ve kusma 1 saat – 5 gün devam eder,
- C. Ataklardaki kusma en az saatte 4 kez olur ve 1 saat sürer,
- D. Ataksız dönemde normaldir,
- E. Başka bir hastalığa bağlı değildir.

1.3.2 Abdominal Migren

Tanım: İdiyopatik tekrarlayan bir bozukluktur.1-72 saat süren karın ağrısı vardır. Ağrı orta-ağır şiddettedir ve vazomotor belirtilerle, bulantı ve kusma ile ilişkilidir. Gastrointestinal sistem veya renal hastalık öyküsü yoktur.

Tanı Ölçütleri

- A. B-D' yi karşılayan en az 5 atak olmalı

- B. 1-72 saat süren karın ağrısı
- C. Karın ağrısı aşağıdaki özelliklerden tümünü karşılamalı:
 - 1. Orta hatta, göbek etrafında yerleşim
 - 2. Künt vasıflı
 - 3. Orta-ağır şiddetli
- D. Ağrı sırasında aşağıdakilerden en az 2'sinin olması:
 - 1. İştahsızlık
 - 2. Bulantı
 - 3. Kusma
 - 4. Solukluk
- E. Başka bir hastalığa bağlı olmamalı.

1.3.3. Çocukluk Döneminin İyi Huylu, Ataklarla Giden Baş Dönmesi

Tanım: Kısa süreli baş dönmesi atakları olur. Uyarıcı belirtiler yoktur. Özellikle ataklar arası dönemin tamamı ile normal olduğu stereotipik olarak tekrarlayan kusma, abdominal ağrı veya vertigo ile karakterizedir. Ataklara diğer vazomotor semptomlar eşlik edebilir.

Tanı Ölçütleri:

- A. B-D' yi karşılayan en az 5 atak
- B. Dakikalar veya saatler içinde kendiliğinden geçen çoklu ağır baş dönmesi atakları
- C. Nörolojik muayene, odyometrik testler ve vestibüler fonksiyonlar ataklar arasında normaldir
- D. Elektroensefalogram normaldir.

1.4. Retinal Migren

Tanım: En az iki defa tekrarlayan, migren başağrısı ile birlikte tek gözde ortaya çıkabilen parlak ve dalgalanma şeklinde ışıklar, görme kaybı şeklinde gözde görsel bulguların varlığı ve bu semptomların hiçbir organik nedenle ilintili olmaması retinal migren tanı ölçütlerini oluşturmaktadır.

1.5. Migren Komplikasyonları

Önceleri komplike migren adı verilen bu durum ICHD-II'ye göre uzamış aura ve migrenöz infarkt olarak tanımlanmaktadır. Eğer aura bir saatten daha uzun bir haftadan daha kısa sürmüştü, uzamış aura olarak adlandırılmaktadır. Eğer bir haftadan uzun sürmesine karşın tamamen düzelmişse persistan aura denilmektedir; eğer aura düzelmez ve kranial görüntüleme ile inme gösterilirse diğer nedenler dışlandıktan sonra migrenöz infarkt olarak adlandırılmaktadır. Kronik migren; ilaç aşırı kullanımı olmaksızın ayda 15 ya da daha fazla gün olan ve toplam üç aydan fazla olan migren başağrısıdır. Status migrenosus; 72 saatten uzun süren ve disabiliteye yol açan migren atağının olması olarak tanımlanmaktadır. İnfarktsız ısrarlı aura; bir haftadan uzun süren aura belirtilerinin olması şeklinde belirtilmektedir. Migrenöz infarkt; bir ya da daha fazla migren aurası ve iskemik beyin lezyonu ile ilişkili görüntüleme ilgili bölgede infarkt alanı tespit edilmesine dayanmaktadır. 60 dakikanın üzerinde seyreden auralı tek atak dışında tüm ağrılar auralı migrene uymaktadır. Migrenin uyardığı epileptik nöbet; migren aurası tarafından tetiklenen migren aurası sırasında ya da sonraki bir saat içinde gelişen nöbet için bu tanımlama yapılmaktadır.

1.6. Olası Migren (Migrenöz Bozukluk)

Tanım: Baş ağrısı ve/veya atağı migren tanı ölçütlerinden biri dışında diğerlerini karşılıyorsa olası migren adı verilir.

1.6.1. Olası Aurasız Migren

Tanı Ölçütleri:

- A. 1.1. Aurasız migren için A-D tanı ölçütlerinden biri dışında tümünü karşılayan ataklar

B. Başka bir organik bozuklukla ilişkili olmamalı

1.6.2. Olası Auralı Migren

Tanı Ölçütleri:

A. 1.2. Auralı migren veya onun herhangi bir alt formu için A-D tanı ölçütlerinden biri dışında tümünü karşılayan ataklar

B. Başka bir organik bozuklukla ilişkili olmamalı.

2.5. POTANSİYEL TETİKLEYİCİ ETKENLER

Migren baş ağrısı açıklayabilecek hiçbir neden yokken ortaya çıkabileceği gibi, genellikle atağı davet eden yorgunluk, açlık, uykusuzluk, stres, ani üzüntü ve sevinçler gibi iç veya dış (alkol, soğuk, aşırı güneş, koku, hava değişimi gibi), bir veya birkaç tetikleyici neden ile ortaya çıkabilir. Migren atağını tetikleyen bu etmenlere olan duyarlılık kişiden kişiye farklılıklar gösterse de bazı ana etkenler (uykusuzluk, açlık, yoğun stres vb) genelde tüm migren hastalarında atağı başlatmaya yetmektedir. Bazı migren hastalarında tek bir tetikleyici migren atağı başlatabilirken bazılarında birkaç etkenin bir araya gelmesiyle atak başlayabilmektedir.

2.6. MİGREN PATOFİZYOLOJİSİ VE GENETİĞİ

Migren baş ağrısının 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, intrakranyal damarların proksimalini yoğun bir biçimde innerve etmektedir.

Trigeminal aksonların ve nosiseptörlerin perivasküler lokalizasyonu nedeniyle meninksler ve büyük damarlar ağrıya duyarlı iken trigeminal inervasyondan yoksun beyin parenkiminde ağrı duyusu bulunmamaktadır (45,46). Küçük çaplı trigeminal sinir liflerinin bir kısmı aksonal dallanma nedeniyle hem pia-araknoid (orta serebral arter) hem de dural damarları (orta meningeal arter) innerve etmektedir (47). Migrende atağın erken döneminde ağrı trigeminal dağılımda, en sık V1'de yaşanır ve pulsatil niteliği vardır. Atak devam

ederse, 2.sıra nöron aktive olur; ikinci nöron trigeminal nükleus kaudalis ile talamus arasında yerleşmiştir (48). Trigeminal sinirin periferik aksonlarının aktivasyonu ağrı duyusunu trigeminal ganglion ve santral aksonları aracılığı ile 2. 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 (49,50).

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 (51,52).

Migren ve diğer baş ağrısı durumlarında intrakranial ve ekstrakranial vasküler reaktivitede anormallik olduğu, klinik ve deneysel olarak kanıtlanmıştır. Migren atağı sırasında ekstrakranial damarların dilatasyonu kan akımını arttırmaktadır. Auralı migrenin aura fazında, serebral kortekste bölgesel kan akımının azaldığı radyoaktif ksenon sintigrafisi ile gösterilmiştir. Bu bulgular, "aura fazında serebral vazokonstriksiyon, baş ağrısı fazında da eksternal karotis arter kan akımında artış" gözlemini destekler niteliktedir (53). Migren başağrılarının pulsatil özelliği, ağrının vazodilatörlerle başlatılıp, vazokonstriktörlerle sonlandırılabilmesi, serebral ve ekstraserebral kan akımının migren etyolojik faktörleri arasında yer alabileceğini düşündürmektedir (54). Ancak, vazokonstriksiyon-vazodilatasyon modelinin bazı eksik yönleri vardır. Fonksiyonel MRG ile, migren aurası sırasındaki oligemi fazından önce fokal hiperemi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, başağrısı kortikal kan akımının düşük olduğu dönemde de başlayabilmektedir. Bu özellik, ağrıyı oluşturan tek faktörün vazodilatasyon olmadığını göstermektedir. Serebral korteks üzerinde, dakikada 2–3 mm hızla ilerleyen oligemi dalgası, damarın kanlandığı alanlara da uymamaktadır. Bu nedenle, serebral arterlerin vazospazmı ile gelişen serebral iskeminin migren aurasını oluşturan bir faktör olarak rol oynaması pek olası

görünmemektedir. Bunun yanında, aura sonrası ortaya çıkan başağrısı da çoğu kez karşı taraftadır. Vasküler teorinin karşısında olan bir diğer gözlem de, hastaların yaklaşık 2/3'ünde saptanan ve prodrom dönemi olarak bilinen; duygudurum değişikliği, susama, aşırme, aşırı esneme ve sersemlik gibi semptomlardan oluşan dönemdir. Hastaların yaklaşık % 25'inde prodromal belirtiler tanımlanmaktadır. Bu bulgular hipotalamus kaynaklı gibi görünmektedir. Hipotalamusun suprakiazmatik nükleusu sirkadiyen ritmleri düzenleyen iki ana merkezden biridir ve migrenin çok önemli bir özelliği olan periyodikliğinden sorumlu olduğu düşünülmektedir (55).

Woods ve ark. tarafından 1994 yılında yayınlanan bir çalışmada, aurasız migren atakları olan bir hastanın atak sırasındaki pozitron emisyon tomografi incelemesi, hastada yayılan oligemi fenomeni olduğunu doğrulamıştır (56).

Daha eski olmakla birlikte, Lashley 1941 yılında kendi sintilasyonlu skotoması üzerinde çalışarak bütünüyle kuramsal temelli bir yaklaşımla bu bulgunun oksipital korteksten başlayıp dakikada 3 mm yayılan bir değişiklik ile ilişkili olabileceğini ileri sürmüştür. 1944 yılında Leao epilepsi üzerine yaptığı hayvan çalışmaları ile yayılan kortikal depresyonu destekler bulgular elde etmiştir. Sıçanların oksipital korteksini aktive ederek, dakikada 3-4 mm hızla yayılan bir elektriksel depresyon dalgası oluşturmuştur. Leao ve Lashley'in gözlemleri, migren aurasının primer nöronal bir olay olduğu yönündeki hipotezi gündeme getirmiştir.

İnsan korteksinde yayılan depresyon gösterilememiş olsa da, fonksiyonel MRG incelemeleri bu yönde oldukça destekleyici veriler sunmaktadır. Bunun yanı sıra, migren hastalarında gerek beyin ve gerekse ektranöral dokuların enerji metabolizması değişiklikleri gösterdiği saptanmıştır. Welch ve Ramadan tarafından 1995 yılında migren hastalarında beyin enerji metabolizmasında anormal mitokondriyal oksidatif fosforilasyon ile ilgili farklılıklar olduğu gösterilmiştir. Adı geçen araştırmacılar bu çalışmalarını migren hastalarının kas dokusu ve trombositlerini kullanarak yapmışlar; bu hücrelerin mitokondriyal oksidatif zincir ve matriks enzim aktivitelerini incelemişlerdir (57). Migren skotomunun ve yayılan depresyonun ilerleme hızları benzerdir; bu da bu olayların ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Auralı migren, glutamat ve muhtemelen aspartat gibi eksitatör aminoasitleri içine alan bir nöronal hipereksitabilite hali ile ilişkilendirilmektedir (58). Beyin magnezyum konsantrasyonunda azalma hem yayılan depresyondan hem de nöronal aşırı duyarlılaşmadan sorumlu olabilecek N-metil-D-aspartat reseptörünün cevaplılığını arttırabilir (57).

Migren patofizyolojisine açıklık getiren bir diğer gelişme de serotonin reseptörlerinin alt tiplerinin ve dağılımlarının keşfi ile birlikte vazokonstriktör özellikleri nedeniyle kullanılan ergot alkaloidlerinin 5 hidroksitriptamin-1BD reseptör agonisti olduğunun anlaşılmasıdır. Daha sonra bu reseptörlerin spesifik agonisti olan triptanlar etkin migren ilaçları olarak geliştirilmiştir. Tüm triptanların hastalıkta önemli serotonin reseptör alt tiplerine afiniteleri benzerdir (59). Serotonin konusunda son yıllarda nörotransmitter seviyelerindeki değişikliklerin elektrofizyolojisine ilişkin çalışmalar yapılmış. Serotonin aktivitesinin VEP' teki yansımaya bakılmış ve VEP de amplütüd düşme saptanmıştır (60). 5HT-1BD reseptörleri trigeminal akson uçlarında yoğun olarak bulunmakta ve trigeminal aktivasyonu ve dolaylı olarak nöropeptid salınımını ve nörojenik inflamasyonu inhibe etmektedir (50,58,61). Ergotamin, DHE ve sumatriptan 5-HT1A reseptörü agonisti olup akut migren tedavisinde etkilidir.

Diffüzyon MRG tekniğinin kullanıma girmesi ile birlikte migren aurasının primer nöronal bir olay olduğuna ilişkin kanıtlar daha da güçlenmiştir. Cutrer ve ark. 1998 yılında spontan migren aurası sırasında doku iskemisini göstermekte son derece duyarlı olan bu yöntemi kullanarak migrenli hastaların beyinde herhangi bir anormallik saptamadığını bildirmişlerdir (62). Farklı çalışmaların bulgularının tutarsızlığı, migren atağının beyin hangi bölgesinden başladığını açıklığa kavuşturmamızı zorlaştırmaktadır. Bununla birlikte, beyinsapı ve hipotalamik jeneratörlerin tetikleyici rolleri olabileceği üzerinde durulmaktadır (63,64).

Beyin sapı yapılarının migren atakları sırasında aktive olduğu PET ve fonksiyonel MRG çalışmalarıyla gösterilmiş, buna dayanarak beyin sapının migren jeneratörü olabileceği de öne sürülmüştür (65).

Migren başağrısı endojen (aura, stress, uykusuzluk v.b) ve ekzojen(yiyecekler, nitrogliserin) çok çeşitli faktörler ile tetiklenebilmektedir. Nitrik oksit migren ağrısındaki rolü değişik çalışmalarda gösterilmiştir (66,67). Nitrik oksit donörü olan nitrogliserinin başağrılarına yolaçtığı uzun yıllardır bilinmektedir. Nitrogliserin akut dönemde herkeste kısa süreli bir başağrısına neden olmakta ancak sadece migren hastalarında 4-6 saat sonra tipik migren atağını başlatmaktadır.

Migren genetik olarak multifaktoriyal bir hastalık olarak ele alınmaktadır. Auralı migrenin en ağır formunu oluşturan otozomal dominant geçişli ailevi hemiplejik migren hastaları gibi homojen alt grupların genetik incelemesi hastalığın patogenezinin ait çok önemli keşiflerin yapılmasını sağlamıştır. Yaklaşık ailelerin yarısında 19. kromozomdaki nöronal P/Q tipi kalsiyum kanallarının alfa-1a alt ünitesini kodlayan CACNA1A genindeki missense mutasyondur. Son zamanlarda 2. AHM gen (AHM2) mutasyonu 1.kromozomda (1q23) Na, K-ATPaz geninde saptanmıştır.

2.7. MİGREN TEDAVİSİ

Optimal migren tedavisi hastanın en çok rahatsız edici bulduğu semptomların bilinmesi ve doğru bir tanı konulmasıyla başlar. Migrenin farmakolojik tedavisi akut (atak tedavisi, semptomatik tedavi) veya önleyici (proflaktik) olabilir.

Farmakolojik tedaviler dışındaki tedavi yaklaşımları arasında gevşeme, 'biofeedback' ve düzenli bir yaşam sürme, yeterli uyku alma, egzersiz yapma ve tütünü bırakma gibi davranışsal girişimler yer almaktadır (1).

Akut tedavi başağrısı başladıktan sonra geri çevirmeyi veya başağrısının ilerlemesini durdurmayı amaçlar. Seçilen ilaçtan yeterli dozda kullanılmalıdır. Böyle yapılması sensitizasyon durmadan ve beyin sapı aktivasyonu kendini sürdürücü hale gelmeden önce atağı sonlandırmak için gereklidir (68). Önleyici tedavi ise, o anda baş ağrısı olmasa bile beklenen atakların sıklığını ve şiddetini azaltmayı amaçlamaktadır. Hastaların çoğunda, önleyici tedavi almakta bile olsalar atakların çoğunda akut tedavi verilmesi uygundur.

Tepki (rebound) baş ağrılarının ortaya çıkmasına izin vermemek için akut tedavinin haftada iki, en fazla üç kezden sık verilmemesi gerekir

Migren Atak Tedavisi

Nonspesifik farmakolojik ajanlar

Parasetamol

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar(NSAİİ)

Opiatlar

Spesifik ajanlar

Ergot Derivelere (ergotamin, DHE)

Triptanlar(Sumatriptan, Zolmitriptan, Eletriptan, Rizatriptan, Naratriptan, Frovatriptan, Almotriptan)

Yardımcı ilaçlar

Benzodiazepinler, Antiemetikler

Basit ve Kombine Şekilde Analjezik ya da NSAİİ

Çoğu hastada atak sırasında alınan basit analjezikler migren atağını geçirebilir. Atağın hissedildiği (prodromal) dönemde ilaç alınması alınan ilacın etkin olabilmesi için etkin dozda alınmış olması gerekmektedir. Bu grup içerisinde yer alan ibuprofen 400–800 mg, asetil salisilik asit 1000 mg, naproksen 550-1100 mg, asetaminofen 650-1000 mg dozlarında kullanılması önerilmektedir (69,70). Bu ilaçlar tek başına ya da kombine olarak kullanılabilirler. Beraberinde antiemetik ya da gastrik motiliteyi arttırıcı ilaçların kullanımı atağı geçirmeye yardımcı olmaktadır. Kullanılan ilaçların yan etkileri dikkate alınmalı ve aşırı kullanımdan kaçınılmalıdır. Haftada 2–3 den fazla kullanım koruyucu tedaviye yönelim açısından uyarıcı olmalıdır (69).

Migrene özgü ilaçlar:

Triptanlar

Triptanlar migren baş ağrısında hem güvenli hem de etkin ajanlardır. Herhangi bir kontrendikasyon göstermeyen olgularda orta şiddetli migren ataklarında kullanılmaktadır. Ergot derivelerine göre birçok avantajları vardır. En önemlisi iyi planlanmış kontrollü

çalışmalarla etkinlikleri gösterilmiştir. 5-HT1 reseptörüne selektif agonistik etkiye sahip olduklarından ergotaminin periferik damar daraltıcı yan etkisinden arınmışlardır. Aynı zamanda, çok düşük emilim oranlarına sahip ergotamine kıyasla çok yüksek emilim oranlarına sahiptirler.

Migrenlilerde allodini durumu geliştiğinde artık triptana cevabın kaybolduğu bilinmektedir (71).

En önemli dezavantajları fiyatlarının yüksek ve kardiyovasküler hastalık durumunda kullanımlarının sınırlı oluşudur (72,73). Rutin klinik kullanımda sumatriptan, naratriptan, eletriptan, rizatriptan, eletriptan, zolmitriptan ve almotriptan olmak üzere 6 triptan vardır. Sumatriptan bu grup içerisinde ilk piyasa sürülen ajan olarak bilinmektedir. Oral, nazal ve enjektabl (subkutan) formları vardır. Triptanlar, yüksek emilim oranlarına sahip olmaları nedeniyle, antiemetik ardından alınmayı gerektirmez. Tümünde "göğüste sıkışma hissi"; "sersemlik", "fenalık hissi" gibi yan etkiler, değişik oranlarda görülürler. Tüm triptanlar, koroner iskemililerde, kontrol edilemeyen hipertansiyonlu hastalarda ve komplike migrenli olgularda(hemiplejik migren, baziler migren, oftalmoplejik migren gibi) kullanılmamalıdır (74,75).

Zolmitriptan 2.5 ve 5 mg lık oral tablet ve ağızda eriyen tabletler halinde bulunur. Eletriptan 40 mg tabletleri vardır, birinci saatte baş ağrısında düzelmeyi sağlamaktadır. Naratriptan 2.5 mg tablet formu ile naratriptanın en büyük avantajı yarı ömrünün diğerlerine oranla uzun olmasıdır. Bu özellik baş ağrısında tekrar oranının düşük olmasını sağlamaktadır.

Rizatriptan oral emilimi çok hızlıdır. 10 mg lık dozlarda 2 saatte rahatlama oranı plaseboya göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Almotriptan 6.25 ve 12.5 mg lık dozlarda, Frovatriptan ise 2.5 mg tabletler halinde piyasaya verilmiştir (73).

Ergotamin ve Türevleri:

Ergotamin migren için spesifik ilaç olmakla birlikte özellikle tedavi için agonist etkinin gerektiği 5-HT1 reseptörü için selektif değildir, hem 5-HT1 hem de 5-HT2

reseptörüyle etkileşime girer ve bu da yan etkileri için nedeni oluşturur, alfa adrenerjik ve dopaminerjik etkileri de mevcuttur.

Yan etkileri arasında bulantı, kusma, anjina pektoris, tremor, pareteziler, abdominal kramplar vardır. Kronik kullanımda serebral ve periferik iskemik bozukluklar, hipertansiyon, taşikardi, renal bozukluk gibi yan etkileri mevcuttur Gerek periferik damar daraltıcı etkisi, gerek kolayca kötüye kullanımın gelişebilmesi, özellikle sık ataklarda kullanımını sakıncalı hale getirir (74,75).

Anti Emetikler ve nöroleptikler

Bulantı, kusma atak sırasında ağrı kadar rahatsız edici olabilir. Midede staz olması mide içeriğinin boşalmasında gecikme oral alınan ilaçların etkinliğini azaltır. Antiemetik ve oral ilaçların emilmesinde prokinetik olarak metoklopramid veya domperidon kullanılmaktadır (70). Klorpromazin ve proklorperazin gibi nöroleptikler akut migren tedavisinde hem bulantı hem de ağrı üzerine etkileri nedeniyle tek ya da kombine olarak kullanılabilirler (70). Opioidler rutin migren tedavisinde yerleri yoktur. Ancak diğer spesifik ajanların kullanılmadığı durumlarda kullanılırlar (70).

Profilaktik Tedavi:

Profilaktik tedavinin amacı atak sıklığını, şiddetini ve süresini azaltmak, akut atak tedavilerini ve yan etkilerini azaltmaktır. Ayda 2 ve daha fazla atak veya ayda 4 günden fazla ağrılı gün olması, atak tedavisine rağmen günlük aktiviteleri engelleyen ağrıların olması, giderek sıklaşan ataklar ve ilaç aşırı kullanım riski, baziller migren gibi özel durumların olması profilaktik tedavi gerektirir. Koruyucu tedavi düşük dozda başlanmalı, etkinlik görülünceye kadar ya da yan etkiler ortaya çıkıncaya kadar doz arttırılmalıdır. İlaç seçiminde en önemli şey ilaç etkinliğidir. Bir ilacın etkinliği için kabul edilen kriter atak sıklığında en az %50 oranında azalma sağlamasıdır. Eşlik eden hastalıklar ilaç seçiminde dikkat edilecek diğer durumlardır. Etkin bir tedavi için protokolün 2–6 ay sürdürülmesi gerekmektedir. Etkinlik 4 haftadan sonra fark edilebilir. Ayrıca o sırada farklı amaçlar için kullanılan ilaçların başağrısı yan etkisi olup olmadığına dikkat edilmelidir (1,77).

Profilaktik Tedavide Kullanılan İlaçlar:

Beta Blokerler	Serotonin Antagonistleri
Antidepresanlar	Diğer ilaçlar
Antiepileptikler	
Kalsiyum Kanal Blokerleri	

Beta Blokerler:

En sık kullanılan ilaçlardır. Propranolol, nadolol, timolol, atenolol, metoprolol kullanılan ajanlardır. Propranolol ile tedavi 80–240 mg dozunda tolere edilebiliyorsa en az 2 ay sürdürmelidir. Başlıca yan etkileri bulantı, baş dönmesi, uykusuzluk, depresyon, yorgunluk olarak bildirilmektedir. Anjina ve hipertansiyonda tercih edilebilirler. Diyabet, astım, tirotoksikoz, periferel vasküler hastalıklar, hipertiroidizmde dikkatli kullanılmalıdır. Uykuya meyil, yorgunluk, sedasyon, egzersiz intoleransı, hipotansiyon, depresyon, bradikardi yan etkileri arasındadır (70).

Antidepresanlar:

Amitriptilin ve diğer antidepresanlar; migren profilaksisinde, çok yaygın kullanılan bu grup etkinliğini pek çok karşılaştırmalı çalışmada kanıtlamıştır. Yararları antidepresan etkilerinden bağımsızdır. Yeni antidepresanların amitriptilin ile benzer etkiye sahip olduğu söylenemez (76).

Venlafaksin, sertralin, paroksetin, trazodon, doksepin bu başlık içerisinde yer alan diğer antidepresanlardır (78,73).

Amitriptilin migren profilaksisinde en sık kullanılan ve etkinliği en iyi gösterilen antidepresandır. Uyku bozuklukları, anksiyete, depresyon gibi eşlik eden durumlarda tercih edilebilir. Ağız kuruluğu, kabızlık, çarpıntı, kilo alımı, görme bulanıklığı, sedasyon gibi yan etkileri vardır. Amitriptilin dışındaki antidepresanlar ve serotonin geri alım inhibitörlerinin etkinliğine dair kanıtlar güçlü değildir, eşlik eden depresyon varlığında kullanılabilir (70).

Anti Epileptikler:

Antiepileptik ilaçlar; valproat, topiramet ve gabapentin migren profilaksisinde kullanılmaktadır. Karaciğer toksisitesi, teratojenite ve ilaç intoksikasyonu açısından dikkatli olunmalıdır.

En sık topiramet ve valproik asit kullanılır. Topiramet 50–100 mg gün dozlarında, son çalışmalar ile migren baş ağrılarında etkin olduğu gözlenmiş bir nöromodülatördür.

Parestezi, kilo kaybı, emosyonel labilite, diare başlıca yan etkileri arasındadır. Böbrek taşı, psikoz, ruhsal tedavi öyküsü olan olgularda dikkat edilmelidir (77,78).

Lamotrijin özellikle uzamış aurada tercih edilebilir. Valproik asitin alopesi, kilo alımı, karaciğer toksitesi, sedasyon, tremor gibi yan etkileri vardır. Migren profilaksisinde kullanılan diğer bir antiepileptik gabapentindir. Uykuya meyil, vertigo, fenalık hissi, halsizlik, tremor yan etkileri arasındadır (70,79).

Kalsiyum Kanal Blokerleri:

Kalsiyum kanal blokerlerinden verapamil ve flunarizin migren profilaksisinde kullanılabilir. Ailesel hemiplejik migren, baziler migren, Raynaud fenomeni, astım, hipertansiyon, anjina gibi durumlarda tercih edilebilir. Verapamil 80-120 mg gün 3 defa olmak üzere auralı migren frekansını azaltır, ancak aurasız migrende benzer etki göstermez. Flunarizin ise 5-10 mg dozunda kullanılır. Hipotansiyon, kilo alımı, uyku hali, halsizlik, konstipasyon, baş dönmesi verapamilin yan etkileridir. Flunarizin parkinsonizme neden olabilir. Atrial fibrilasyon, hipertrofik kardiyomiyopati, kısa PR aralığı, sol ventrikül disfonksiyonu, hipotansiyon durumlarında kalsiyum kanal blokerleri kontraendikedir (70).

Diğer kullanılan İlaçlar:

Migren tedavisinde araştırılmakta olan ilaçlar arasında riboflavin, vitB2, östradiol, atipik antipsikotikler, magnezyum, Co-enzim Q, cox-2 inhibitörleri, intranazal ve i.v. lidokain sayılabilir (70).

2.8. ÖZEL DURUMLAR

Gebelik ve Emzirme:

Gebelik ve emzirmede ilaç dışı tedaviler denenmelidir. Asetaminofen ve 2.trimesterde NSAİ ilaçlar kullanılabilir. Triptan ve ergotamin türevleri gebelikte kontrendikedir, emzirme döneminde kullanılabilir ancak emzirmeye 24 saat ara verilmelidir. Profilaksizde metoprolol ve magnezyum kullanılabilir (70).

Status Migren:

Status migren 72 saatten daha uzun süren migren ataklarıdır. Sıvı elektrolit replasmanı ve i.v. farmakoterapi uygulanır. Proklorperazin veya metoklopramid, i.v. DHE, ek olarak deksametazon 4 mg, diazepam 5-10 mg kullanılabilir. Alternatif olarak i.v. ketorolak 30-60 mg i.v. opioidler, klorpromazin kullanılabilir (70).

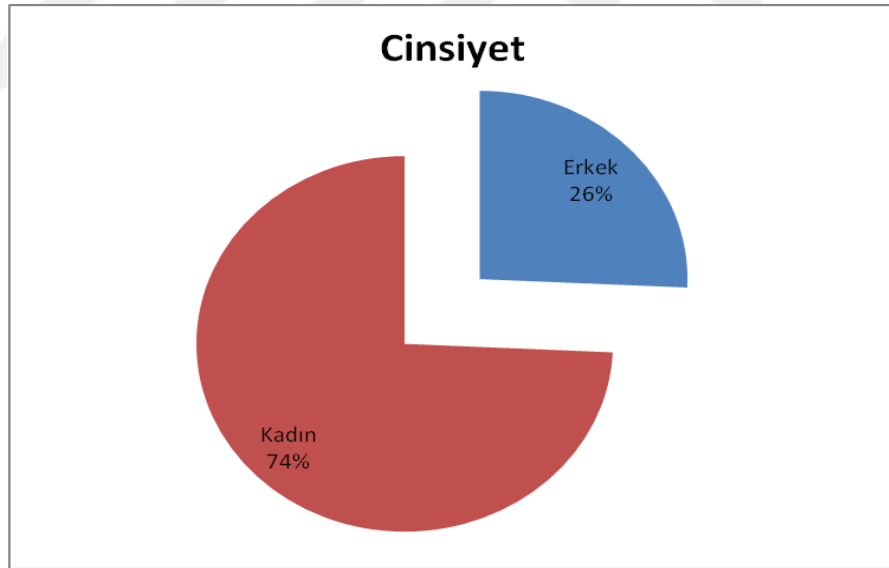
3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ocak 2011-Nisan 2011 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi nöroloji polikliniğine başağrısı şikayetiyle başvuran ve nörolojik muayeneleri normal olan 105 migrenli hasta (79 kadın,26 erkek; ortalama yaş 35+_10)üzerinde retrospektif olarak yapıldı. Migren tanısı IHS tanı kriterlerine göre konuldu. 23 hasta auralı migren, 82 hasta aurasız migren tanısı aldı. Hastaların dosyaları taranarak klinik özellikleri, kranial görüntüleme isteme nedenleri ve sonuçları belirlendi. Literatür bilgileriyle sonuçlarımız karşılaştırılarak tartışıldı. İstatiksel analiz için çapraz analizler yapılırken ki-kare (chi-square) ve bağımsız t testi yöntemleri kullanılmıştır.

4. BULGULAR

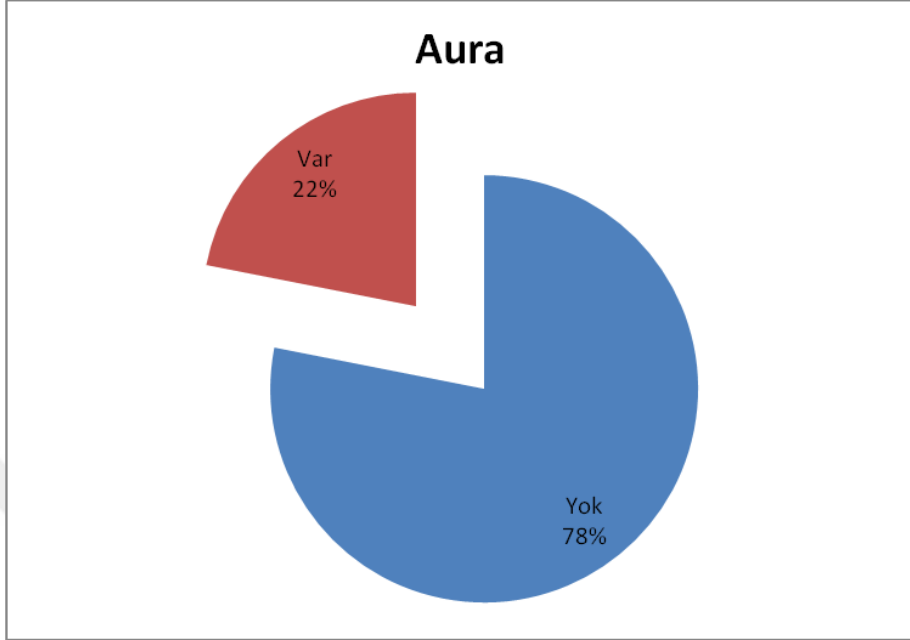
Çalışma polikliniğe gelen 105 migren hastası üzerinde yapılmıştır. Migren şikayeti ile gelen hastalarda farklı bir lezyon olma ihtimaline karşı MRG tetkikleri yapılarak incelenmiştir. Araştırma yapılan 105 hastanın profili aşağıdaki gibidir.

- Hasta grubunun %26'sı erkek, %74'ü kadındır.



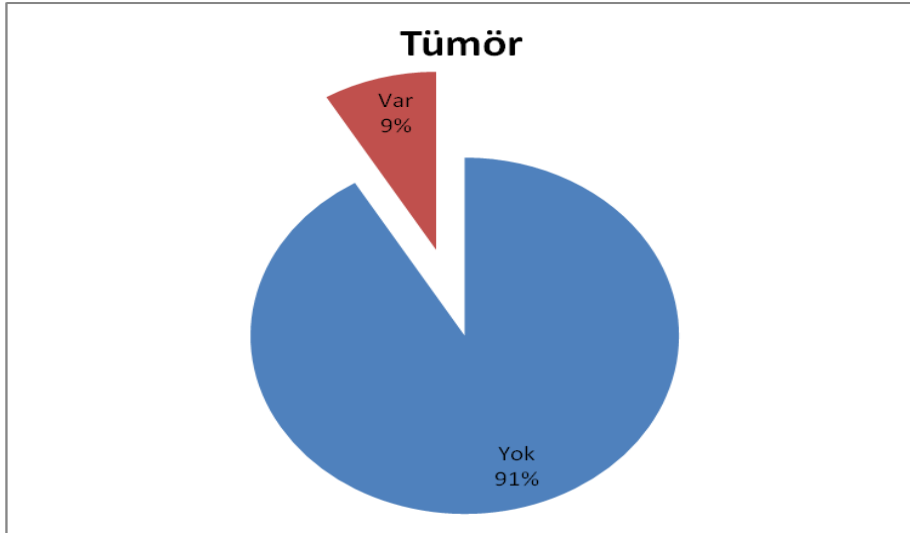
Grafik 1. Çalışmaya alınan vakaların cinsiyet dağılımı

- Hasta grubunun %20'sinde sinüzit lezyonu tespit edilirken, %80'inde tespit edilmemiştir.
- Hasta grubunun %78'i aurasız, %22'si auralıdır.



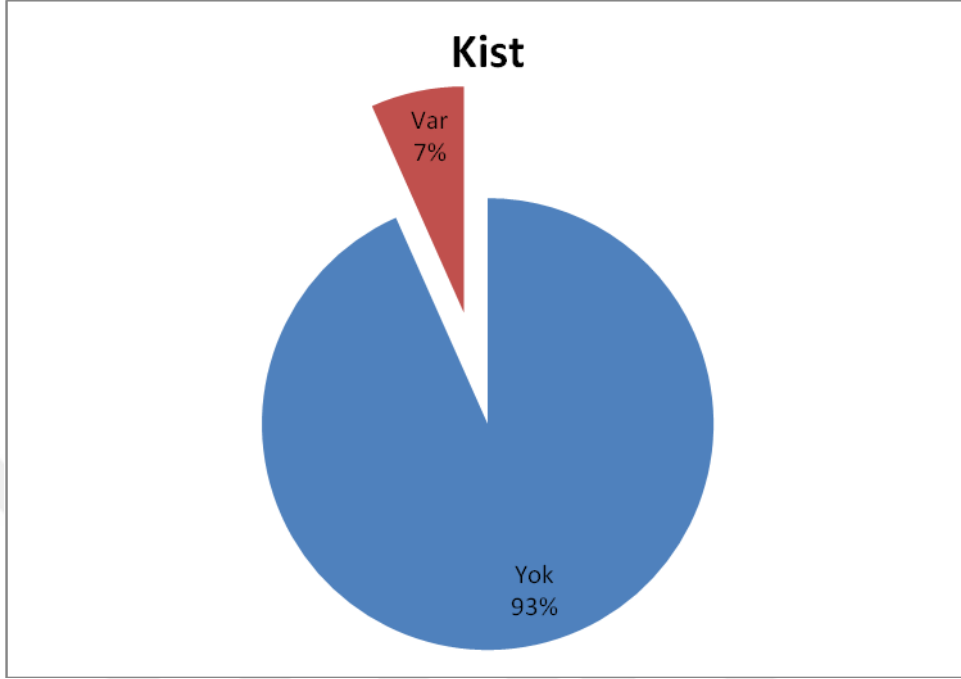
Grafik 2. Migrende aura sıklığı

- Hasta grubunun %9'unda tümör tespit edilirken, %91'inde tespit edilmemiştir.

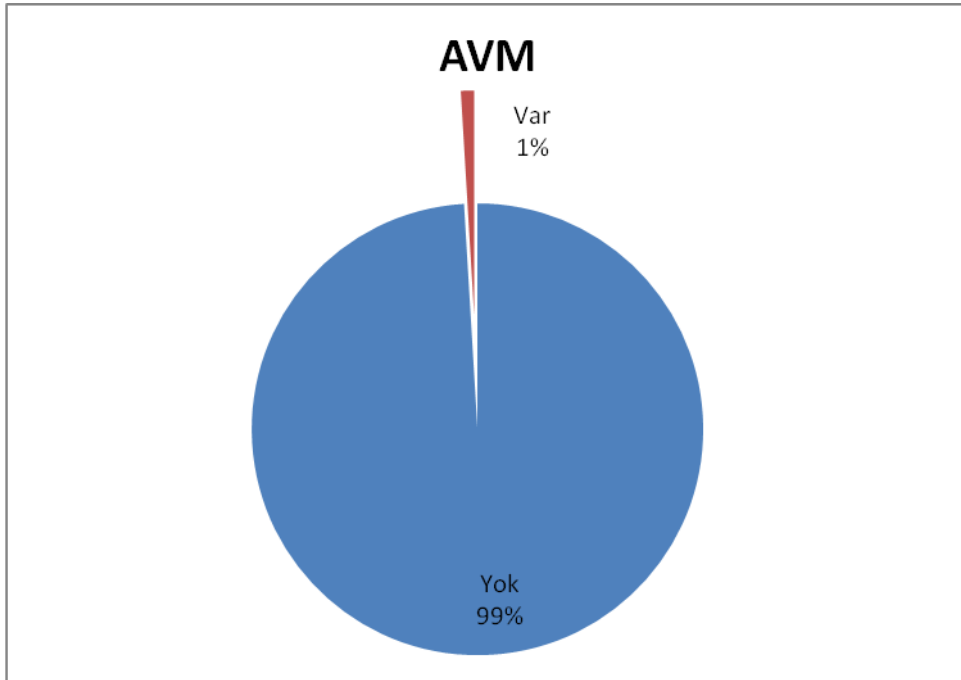


Grafik 3. Migrende tümör saptanma sıklığı

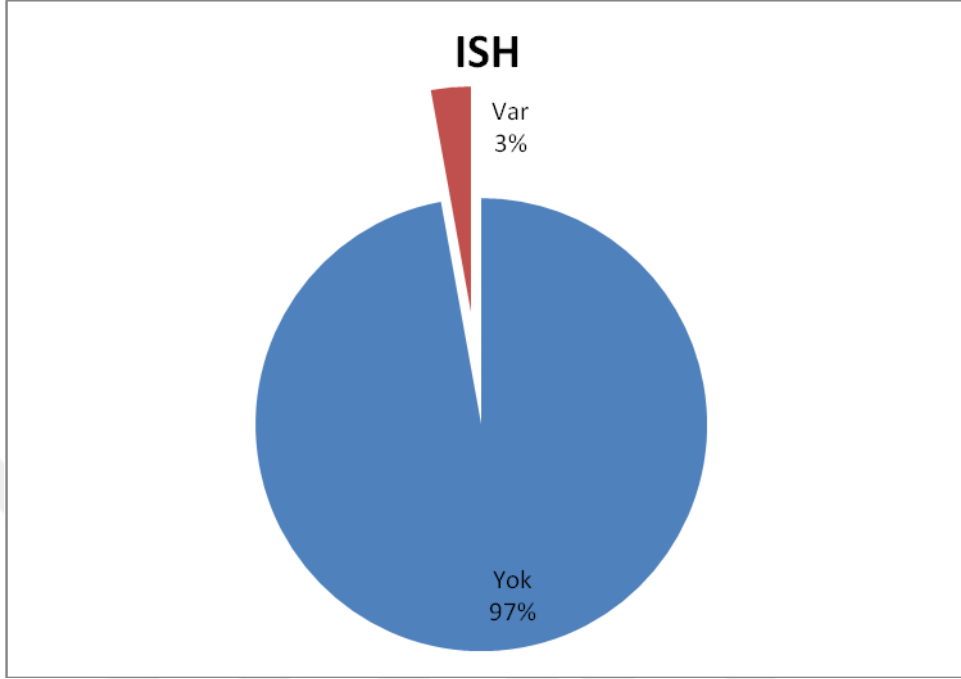
- En çok görülen iki lezyon sinüzit ve tümör olarak belirlenmiştir. Kist, Arteriovenöz malformasyon, İskemik serebrovasküler hastalık, İntrakranial hemoraji, Demiyelinizan lezyon, Mastoidit, Vaskülit, Malformasyon lezyonları “diğer lezyonlar” olarak gruplanmıştır ve hasta grubunun %21’inde diğer lezyonlar tespit edilmiştir.



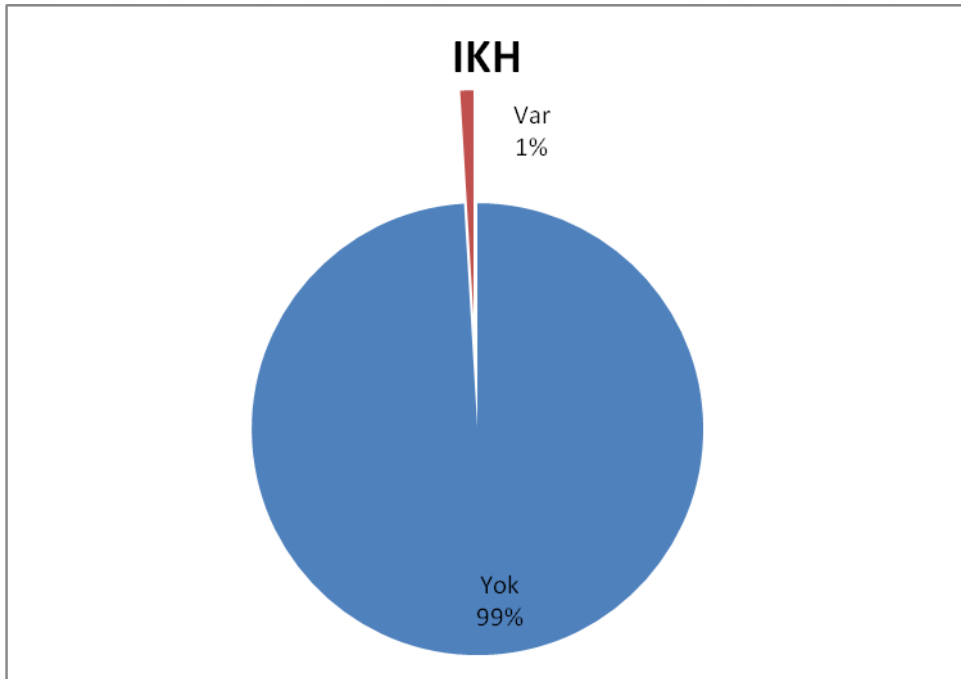
Grafik 4. Kist saptanan vaka sıklığı



Grafik 5. AVM sıklığı

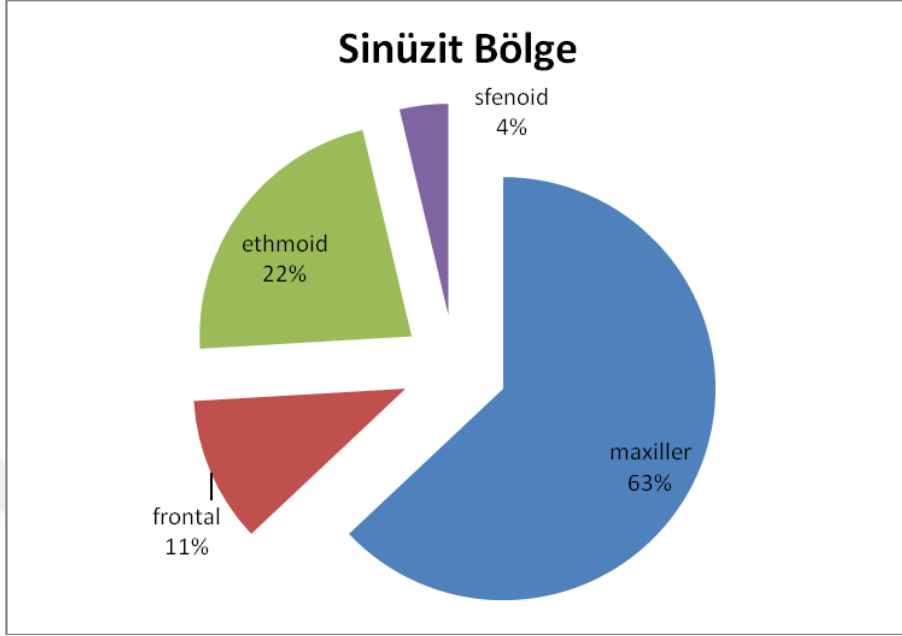


Grafik 6. ISH sıklığı



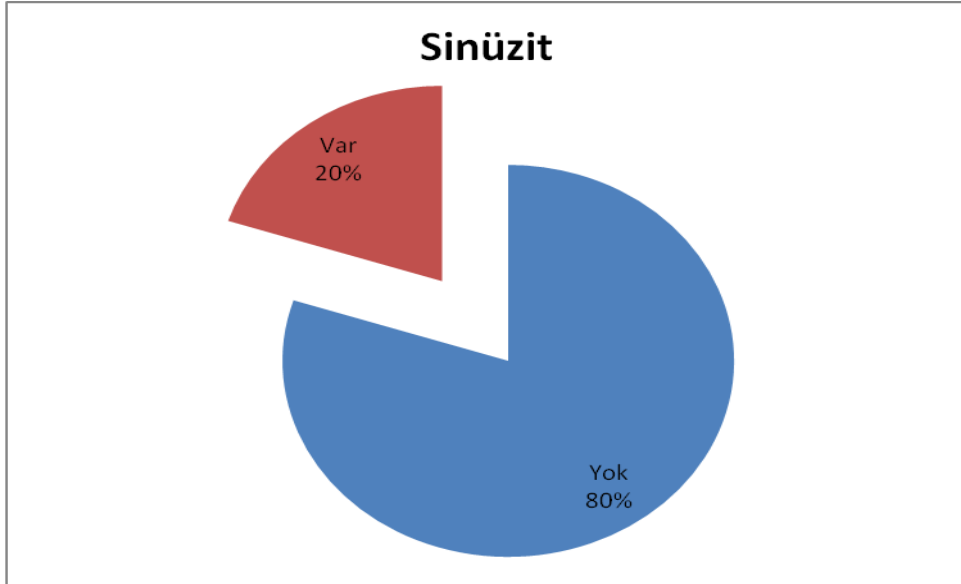
Grafik 7. IKH sıklığı

- Sinüzit tespit edilen vakalar içinde en sık maxiller bölge tutulurken en az sfenoid sinüzit saptanmıştır.



Grafik 8. Sinüzit vakalarının tutulum olan bölgelere göre dağılımı.

- Sinüzit lezyon görülen hastaların yaklaşık %67'si kadın %33'ü erkektir, %48'i auralı iken %52 'si aurasızdır.



Grafik 9. Sinüzit tespit edilen vakaların sıklığı

- Diğer lezyonların görüldüğü 22 adet hastanın %77'si kadın, %23'ü erkektir. Hastaların %32'si auralı, %68'i aurasızdır.

Tümör Lezyonu;

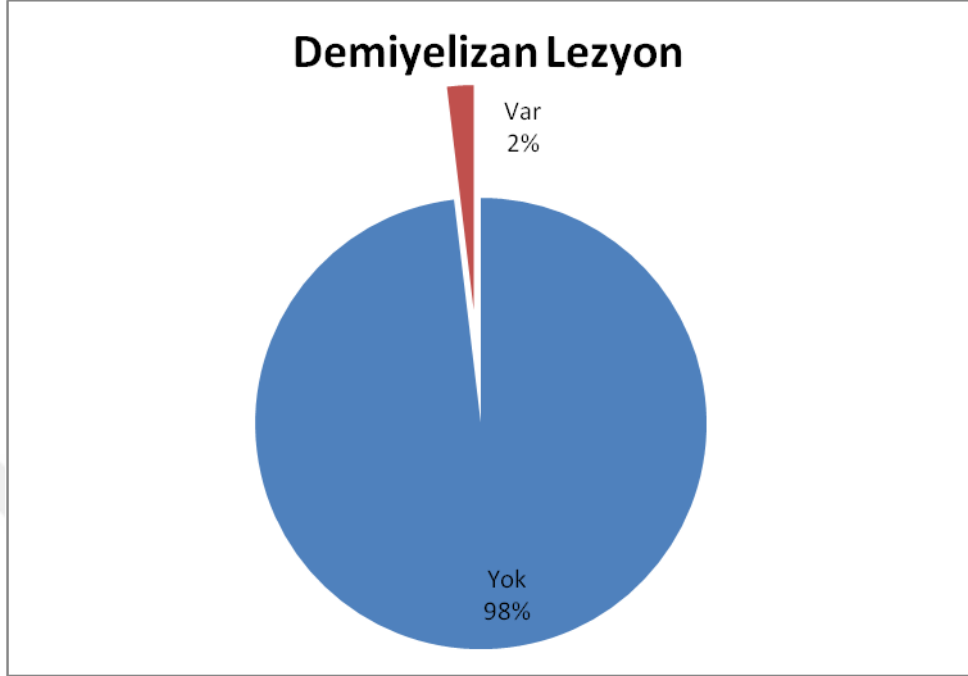
- Tümör lezyonu görülen 9 hastanın 3 tanesi kadın (%33,3), 6 tanesi erkektir (%66,7). Tümör lezyonu bulunma durumu ve cinsiyet arasındaki ilişki incelendiğinde, tümör çoğunlukla erkek hastalarda görülürken, tümör görülmeyen hastaların büyük çoğunluğu ise kadındır. Cinsiyet ve tümör görülme durumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$).
- Tümör lezyonu görülen 9 hastanın tamamı aurasız iken tümör görülmeyen hastaların %24'ü auralıdır. Tümör lezyonu bulunma durumu ve aura arasındaki ilişki incelendiğinde iki değişken arasındaki ilişkinin anlamlı olmadığı tespit edilmiştir($p>0,05$).
- Tümör görülen ve görülmeyen hastaların yaş ortalamaları karşılaştırıldığında iki değişken arasındaki ilişkinin anlamsız olduğu tespit edilmiştir($p>0,05$). Tümör olan hastaların yaş ortalaması 39,7 iken, görülmeyen hastalarda 33,5'tir ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Sinüzit Lezyonu;

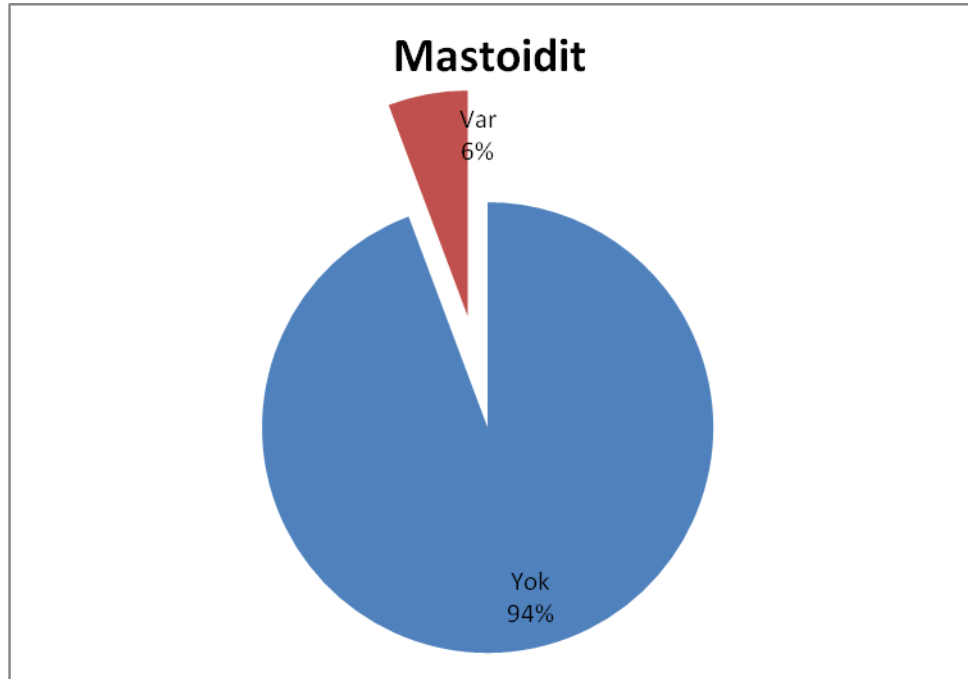
- Sinüzit lezyonu görülen 21 hastanın 14 tanesi kadın (%66,7), 7 tanesi erkektir (%33,3). Sinüzit lezyonu bulunma durumu ve cinsiyet arasındaki ilişki incelendiğinde sinüzit görülme ve görülme durumu cinsiyet yoğunlaşması farklılaşmamaktadır ve iki değişken arasındaki ilişkinin anlamlı olduğundan bahsedilemez ($p>0,05$).
- Sinüzit lezyonu görülen 21 hastanın 10 (%47,6) tanesi auralı iken, sinüzit görülmeyen hastaların %15,5'i auralıdır. Sinüzit lezyonu bulunma durumu ve aura arasındaki ilişki incelendiğinde iki değişken arasındaki ilişkinin anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$).
- Sinüzit görülen ve görülmeyen hastaların yaş ortalamaları karşılaştırıldığında iki değişken arasındaki ilişkinin anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Sinüzit olan hastaların yaş ortalaması 41,7 iken, görülmeyen hastalarda 32,1'dir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Diğer Lezyonlar;

- Diğer lezyonlar görülen 22 hastanın 17 tanesi kadın (%77,3), 5 tanesi erkektir (%22,7). Diğer lezyon görülmeyen hastaların ise %26,5'i erkek, %73,5'i kadındır. Diğer lezyonlar görülme durumu ve cinsiyet arasındaki ilişki incelendiğinde diğer lezyon görülme ve görülme durumunda cinsiyet yoğunlaşması farklılaşmamaktadır ve iki değişken arasındaki ilişkinin anlamlı olduğundan bahsedilemez ($p>0,05$).
- Diğer lezyonlar görülen 22 hastanın 15 (%68,2) tanesi aurasız iken ,görülmeyen hastaların %80,7'si aurasızdır. Diğer lezyonlar bulunma durumu ve bulunmama durumunda aura arasındaki ilişki incelendiğinde iki değişken arasındaki ilişkinin anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$).
- Diğer lezyonlar görülen ve görülmeyen hastaların yaş ortalamaları karşılaştırıldığında iki değişken arasındaki ilişkinin anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Diğer lezyonlar görülen hastaların yaş ortalaması 40 iken, görülmeyen hastalarda 32,4'tür ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır.



Grafik 10. Demyelinizan lezyon sıklığı



Grafik 11. Mastoidit saptanan vakaların sıklığı

5. TARTIŞMA

Migren toplum genelinin yaklaşık yılda %12' sini etkilemektedir. Migren baş ağrısının erişkin popülasyonda kadınlarda sık görüldüğü eskiden beri bilinen ve bütün yayınlarda doğrulanan bir gerçektir ve bizim çalışmamızda da bu durum aynıydı; hastalarımızın % 74'ü kadındı. Genel olarak kadınlarda sık görülmesi, bir çok kadında menstrüasyonla ilişkili migrenin olması, hamilelik ile migrenin göreceli olarak hafiflemesi ve doğum kontrol hapı kullanan bazı kadınlarda migren sıklığının değişmesi, kadın seks hormonlarının migren patofizyolojisinde rolü olduğunu düşündürmektedir (80).

Rasmussen BK, Stewart WF, Lipton RB yaptıkları çalışmalarda migrenin erişkinlerde en sık 3. ve 4. dekatta görüldüğünü ve 40 yaşından sonra sıklığının giderek azaldığını ifade etmektedirler (17,81). Biz de çalışmamızda hastalarımızın yaş ortalamasını 35.7 olarak bulduk ki bu durum klasik literatür bilgileriyle uyumluydu.

Klasik olarak tek taraflı, günlük hayattan alıkoyan, fotofobi, fonofobi, bulantı ve kusmanın eşlik ettiği şiddetli baş ağrıları olarak tanımlanır (90,17,81). Migren baş ağrısı bizim hastalarımızın büyük çoğunluğunda tek taraflı görülmektedir. Bu oran, daha önceki çalışmaların sonuçları ile benzerdir. Amerika'da yapılan 3 farklı çalışmada, baş ağrısının tek taraflı yerleşim oranları sırasıyla % 61, % 60 ve % 82 olarak tespit edilmiştir (26,82,83).

Migren vakalarının %30 dan azına aura veya fokal nörolojik defisitler eşlik etmektedir. Lipton ve arkadaşlarının çalışmasında, migrenli hastalardan %37'sinde aura tespit edilmiştir (26). Bizim hastalarımızda bu oran % 22 olarak saptanmıştır. Diğer birçok çalışmadan daha düşük saptanmıştır.

Eşlik eden en sık nörolojik defisitler literatürde visüel olarak rapor edilmiştir. Sensoriel ve motor defisitler de eşlik edebilir (90,17,81).

Bizim çalışmamızda migren tanısı almış vakaların yaklaşık %20 sinde sinüzit tespit edildi. Hastaların %22'si auralı, %78'i aurasızdır. Sinüzit tespit edilen vakaların çoğu maksiller bölgede gözlendi. Migren vakalarımızın %6 sında mastoidit tespit edilmiş olup % 9 unda tümöral lezyon gözlenmiştir. %7 sinde araknoid kist saptanmıştır.

Demirkıran çalışmasında kranial BT'de önemsiz anomali saptanan 5 hastanın 2 tanesinde araknoid kist saptanmıştır (84).

Migren gibi şiddetli baş ağrılarının ayırıcı tanısına pek çok ayrı patoloji dahil edilebilmektedir. Bunlar arasında intrakranial hemorajiler, tümöral lezyonlar, sinüzit, vasküler anomaliler ve iskemiler sayılabilir. Çoğu zaman hasta bu ayırıcı tanıları destekler anamnez vermemektedir ve bazen insidantel olarak görüntüleme ile tespit edilmektedir. Hastalığın doğru teşhisi, tedavinin planlanması amacıyla kliniğimize başvuran 105 migren öntanıli hastaya kranial görüntüleme yapılmıştır. Literatürde de migren tanısı alan hastaların yaklaşık %25 ine kranial görüntüleme istendiğini bildiren yayınlar mevcuttur (84). Demirkıran çalışmada kranial BT veya MRI tetkiklerinin %78.86'sı normal saptandı. Yaklaşık %21 hastada (%19.22 hastada önemsiz anomali, %1.92 hastada baş ağrısıyla muhtemel ilişkili anomali) kranial görüntülemede anomali saptandı, nörolojik muayanesi normal olan hastalar arasında kranial anomali saptanma prevalansı %0-%3 arasında değişmekte olduğunu göstermiş ve migrenli hasta popülasyonunda retrospektif çalışmasında, nörolojik görüntülemede nedensel bir lezyon saptanma olasılığının düşük olduğu sonucuna varmıştır (12,85,86,87).

Frishberg 17 çalışmanın meta analizinde 897 migrenli hastanın %0,4 ünde ciddi anomali saptandığını bildirmiştir (88). Benzer olarak Sudlow 10 çalışmanın meta analizine göre 1086 migrenli hastanın sadece çok küçük bir kısmında ($p<0,5$) görüntülemeyle kesin bir müdahale gerektiren ve bu nedenle hastanın tedavisini değiştiren ciddi bir anormalliğin saptandığı tamamen asemptomatik olan bireylerin oranından fazla değildir (89,90).

Marcelo ve ark. migren ve gerilim tipi baş ağrısı tanısı alan hastalarda, 78 kranial BT'de baş ağrısıyla ilişkili ciddi anomali saptanmadığını, istenen görüntülemelerin

%61.5'inin normal olduğunu, %38.5'inde tesadüfi anomaliler gözlemlendiğini bildirmiştir (10).

Fabrini ve ark. anormal nörolojik bulguları olan; IHS kriterlerini tam olarak doldurmayan atipik başağrıları; başağrısı paterninde değişiklik olduğunda; tedaviye cevapsızlık hallerinde; EEG, kafa grafisi gibi önceki diğer tetkiklerde anomali ve ekstrakranial neoplazi saptanması durumlarında hastalarda nörolojik görüntülemenin gerekli olduğunu bildirmişlerdir (91).

Migren patofizyolojisi net olarak ortaya konulamamasına rağmen iki temel teori öne sunulmuştur. Vasküler teoriye göre aura vasokonstriksiyona bağlı gelişirken, ardından gelişen başağrısı vasodilatasyona ve hiperperfüzyona bağlanmıştır. İkinci teori nöronal depresyon teorisi olup bu teoriye göre devamlı bir nöronal depresyon dalgası korteksten yayılarak aura semptomlarına neden olur. Serebral perfüzyon çalışmalarına göre hipoperfüzyon esnasında aura gelişimi gözlenirken hiperperfüzyon esnasında başağrısı gözlemlenir. Mevcut tedavide vasokonstrüktör ilaç kullanımının temelinde yatan primer argüman da budur. Literatürde migren hastalarında yapılan görüntüleme çalışmalarında genellikle infratentorial hiperintens lezyonlar gözlemlenmiş olup, bu durum periventriküler beyaz cevher lezyonları ve subkortikal derin beyaz cevher lezyonları ile ilişkili bulunmuştur (92). Beyin sapının migren patofizyolojisinde rol aldığı ve dorsal rostral pons ve periakvaduktal gri maddede migren esnasında özel aktivasyonlar gösterdiği gözlemlenmiştir. Migrenle birlikteliği en çok tartışılan ve araştırması yapılan hastalık serebrovasküler enfarktirdir.

The first National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)'in araştırmasında yaşam boyu migren ve inme prevalansı incelenmiş ve kadınların erkeklerden daha fazla migren oranına sahip olduğu (kadınlarda %12.8, erkeklerde %3.6) ancak inme oranının kadınlarda daha düşük bulunduğu (kadınlarda %2.7, erkeklerde %4.6) belirtilmiştir (93).

Kruit ve arkadaşlarının populasyon çalışmasında (CAMERA) migrenli olgularda BCL ve serebellar infarkt benzeri lezyonlar migren tipi ve atak özellikleri dikkate alınmadan anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (92). Swartz ve arkadaşlarının 1991-2001

yılları arasında Pub Med'de BCL larının migrenli olgularda değerlendirilmesi amacıyla yapılan yedi retrospektif çalışmanın sonucunda elde edilen veriler, migrenli olgularda BCL riskinin migrensiz olgulara göre daha yüksek oranlarda olduğunu göstermiştir (94).

Bizim çalışmamızda nörolojik muayenesi normal olmasına rağmen vakaların %3 ünde iskemi lehine görüntüleme bulguları gözlemlenmiş olup literatürle uyumlu bulunmuştur ancak literatürün aksine bu iskemik alanlar genellikle subkortikal beyaz cevher yerleşimli olup supratentorialdir.

Yapılan çalışmalarda sefalji ile başvuran vakalarda diğer etyolojik nedenler ekarte edilmiştir. Bizim çalışmamızda migren kliniği ile başvuran şiddetli baş ağrısı vakalarında migren tanısı konmadan evvel anamnez sonrasında görüntüleme yapılmasının otolojik ve rinojenik sefalji nedenlerinin, tümöral lezyonların, vasküler patolojilerin ekarte edilmesi açısından önemli olduğu gözlenmiştir.

Çalışmamıza katılan vakaların %20 sinde sıklıkla maksiler olmak üzere sinüzit tespit edilmesi şiddetli baş ağrısının tedavi edilebilir nedenlerinin tespit edilmesi ve uygun tedavinin başlanması açısından önemlidir. Bu nedenle kesin tanı konulmadan evvel kranial görüntüleme istenmesi maliyet fayda analizi açısından kronik sefalji tedavisinde kullanılan antidepresan, antimigrenöz, NSAİİ ve anti ülser ilaç maliyetleri ile beraber işgücü kaybı düşünüldüğünde görüntüleme yapılarak uygun tedavinin başlanması daha anlamlı gibi görünmektedir.

Çalışmamızın limitasyonları arasında sinüzit, mastoidit tespit edilen vakalarda tedavi sonrası migren kliniğinin değerlendirilmesi kliniğin diğer patolojilerle ilişkilendirilmemesi sayılabilir.

6. SONUÇ

Kliniğimize migren anamnezi ile başvuran hastalarda yapılan retrospektif çalışmada; hastaların klinik özellikleri cinsiyet dağılımları migren ile ilgili literatür bilgileriyle uyumlu bulunmuştur. Çalışmaya alınan 105 migrenli hastanın %20 sinde sinüzit, %9 unda tümör, %7 sinde kist, %1 inde AVM, %3'ünde ISH, %1 IKH,%2 demiyelizan lezyon, %6'sında mastoidit görünümlü lezyonlar saptanmıştır.

Şiddetli kronik baş ağrısı ile başvuran vakalarda klinik bulgular migren kriterleri ile uyumlu olsa dahi kranial görüntüleme yapılması diğer organik nedenlerin ekartasyonu ve tedavi edilebilir patolojilerin tespiti açısından gerekli görünmektedir. Yine de klinisyen bu türlü patolojilerin bir arada olabileceğini akılda tutarak vakaya yaklaşmalıdır. Eşlik eden patolojilerin tespiti ve tedavisi kronik baş ağrısını tamamen tedavi edebileceği gibi eşlik eden patolojilerin tedavisi migren sıklığını da azaltabilmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Silberstein S, Lipton R. Overview of diagnosis and treatment of migraine. *Neurology* 1994;44(Suppl 7):6-16.
2. Frishberg BM, Rosenberg J, Matchar D. Evidence-Based Guidelines in the Primary Care Setting: Neuroimaging in Patients with Nonacute Headache 2000:1-25.
3. Headache Classification Committee of the International Headache Disorders, Cranial Neuralgias and Facial pain. *Cephalalgia* 1988;7: 1-96.
4. Solomon S, Lipton RB, Harris PY. Arterial stenosis in migraine, spasm or arteriopathy. *Headache* 1990; 30:52-61.
5. Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Nöroloji Dergisi Başağrısı Özel Sayısı,2003;Cilt:1,Sayı:2
6. Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. Headache in clinical practice. *Isis Medical Media* 1998:1-7.
7. Lewis DW. Toward the definition of childhood migraine, *Curr Opin pediatr* 2004;16:628-636.
8. Silberstein S. Migraine. *Lancet* 2004;31:381-391.
9. Breslau N, Rasmussen K. The impact of migraine. Epidemiology, risk factors and co-morbidities. *Neurology* 2001; 56: 4-12 .

10. Valence MM, Valenca LP, Menezes TL. Computed tomography scan of the head in patients with migraine or tension-type headache. *Arq Neuropsiquiatr* 2002; 60: 542- 7.
11. Sargent JD, Solbach P. Medical evaluation of migraineurs: review of the value of laboratory and radiologic tests. *Headache* 1983; 23: 62-65.
12. Ugarashi H, Sakai F, Kan S. Magnetic resonance imaging of the brain in patients with migraine. *Cephalalgia* 1991;11: 69-74.
13. Sargent JD, Lawson RC, Solbach P. Use of CT scans in an out-patient headache population: an evaluation. *Headache* 1979;19: 388-390.
14. Patterson SM, Silberstein SD. Sometimes Jello helps: perceptions of headache etiology, triggers and treatment in literature. *Headache* 1993; 33: 76-81.
15. Critchley M. Migraine: from Cappadocia to Queen Square. In: Smith R, ed. *Background to migraine*. London: Heineman, 1967.
16. Gowers WR. *A Manual of Diseases of the Nervous System*, 1888. Philadelphia: P Plakiston, Son and Co. Bille B. Migraine in school children. *Acta Pediatr Scand* 1962; 51: 1-151.
17. Bille B. Migraine in school children. *Acta Pediatr Scand* 1962; 51: 1-151.
18. Graham JR, Wolff HG. Mechanisms of migraine headache and action of ergotamine tartrate. *Arch Neurol Psychiatry* 1938; 39: S737-S63.
19. Edmeads J. The treatment of headache: a historical perspective. In: Gallagher RM, ed. *Therapy for headache*. New York: Marcel Dekker Inc. 1990:1-8.
20. Adams RD, Victor M. *Principles of neurology*, 7th edition, Mc Graw Hill international editions 2001;10:175-204.
21. Çakır A. Migrende klinik özellikler ve migrenin temel klinik özelliklerinin IQ ile ilişkisi, İstanbul eğitim araştırma hastanesi nöroloji tezi 2006:1-43.

22. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. 2nd edition. *Cephalalgia* 2004;24: 16-151.
23. Stewart WF, et al. Cumulative lifetime migraine incidence in women and men. *Cephalalgia* 2008; 28(11): 1170-8.
24. Zarifoğlu M, Siva A, Hayran O. The Turkish Headache Epidemiology Study of Headache in Turkey: a nationwide survey in 50th Annual Meeting of the American Academy of Neurology. Minneapolis. 1998.
25. Stewart WF, Linet MS, Celentano DD et al. Age and sex-specific incidence rates of migraine with and without visual aura. *Am J Epidemiol* 1993; 34: 11-20.
26. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S et al. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache* 2001; 41: 646-657.
27. Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD, Reed ML. Prevalence of migraine headache in the United States. *JAMA* 1992; 267:64-9.
28. Goldstein M, Chen TC. The epidemiology of disabling headache . *Adv Neurol* 1982; 33: 377-90.
29. Rasmussen BK.et al. Epidemiology of headache in a general population- a prevalence study *J.Clin Epidemiol* 1991; 44(11): 1147-1157.
30. Winner P. Overview of pediatric headache, Current Treatment Options In *Neurology* 2004;6: 471-487.
31. Kupfermann I. Hypothalamus and limbic system II: motivation, in Principles of Neural Science. In: E.R. Kandel and J.H. Schwartz, Editors. Elsevier Science Publishers: Amsterdam :2001; 626-635.
32. Silberstein SD, Young SD, Young WB. Migraine aura and prodrome. *Sem Neurol* 1995; 45: 175-82.

33. Jensen K, Tfelt-Hansen P, Lauritzen M, Olesen J. Classic migraine, a prospective recording of symptoms. *Acta Neurol Scand* 1986; 73:359-62.
34. Blau JN. Classical migraine: symptoms between visual aura and headache onset. *Lancet* 1992; 340: 355-6.
35. Manzoni G, Farina S, Lanfranchi M, Solari A. Classic migraine-clinical findings in 164 patients. *Eur Neurol* 1985; 24: 163-9.
36. Ropper AH, Brown RH. Başağrısı, migren. Emre M. Adams and Victor's Principles of neurology Türkçe,8.baskı, Güneş Tıp Kitapevleri,2006:149-150.
37. Yücel Y.Migren başağrısı tanı ve tedavi yaklaşımları, *Dicle tıp dergisi* 2008, 35:281-286.
38. Olesen J. Some Clinical features of the acute migraine attack. An analysis of 750 patients. *Headache* 1978; 18:268-271.
39. Sacks O. Migraine: understanding a common disorder. Berkeley: University of California Press, 1985.
40. Ad Hoc Committee on Classification of headache of NINDB. *JAMA* 1962; 179: 127-128.
41. Över MF. Migren baş ağrılı hastalarda beyaz cevher lezyonlarının klinik ve laboratuar özellikleri, Çukurova Üniversitesi nöroloji tezi 2008:6-7.
42. International Headache Society: Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* volume 2003;24 (suppl 1): 24-36.
43. Ropper AH, Brown RH. Migren. Emre M. Adams and Victor's Principles of neurology Türkçe,8.baskı, Güneş Tıp Kitapevleri,2006: 147-149.
44. Bille B. Migraine in school children. *Acta Pediatr Scand* 1962; 51: 1-151.
45. Penfield W, Mc Naughton F. Dural headache and innervation of the dura mater. *Arch Neurol Psychiatr*1940;44,43-75 (Abstract).

46. 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).
47. 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.
48. Rowland LP. Migren ve diğer başağrıları, Rowland LP, Baslo B, Gürses C. Merritt's neurology Türkçe,11.baskı, İstanbul :Güneş Tıp Kitabevi,2008:983-984.
49. Moskowitz MA. Neurogenic versus vascular mechanism in migraine headaches. Trend Pharmacol Sci.1992;13:307-11.
50. 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.
51. Allen GV, Barbrick B. Esser MJ. Trigeminal-parabrachial connections: possible pathway for nociceptioninduced cardiovascular reflex responses. Brain Res 1996; 7: 125-35.
52. Bolay H, Moskowitz MA. Mechanisms of Pain Modulation in Chronic Syndromes. Neurology, 2002; 59 : 2-7.
53. Moskowitz MA. Neurogenic inflammation in the pathophysiology and treatment of migraine. Neurology 1993; 43: 16-20.
54. Özbenli T. Migren patogenezi, Ondokuz Mayıs Tıp dergisi 1994;11:59-66.
55. Moore-Ede M.C. The circadian timing system in mammals: two pacemakers preside over many secondary oscillators. Fed Proc 1983; 42: 2802-8.
56. Woods RP, Lacoboni M, Mazziotta JC, Brief report: Bilateral spreading hypoperfusion during spontaneous migraine headache. N.Engl J Med 1994; 3(331): 1689-1692.

57. Welch KM, Ramadan NM. Mitochondria magnesium and migraine. *J Neurol Sci* 1995; 134(1-2): 9-14.
58. Ferrari MD, Saxena PR. Clinical and experimental effects of sumatriptan in humans. *Trends Pharmacol Sci* 1993; 14:129-33.
59. Rowland LP. Migren ve diğer başağrıları, Rowland LP, Baslo B, Gürses C. Merritt's neurology Türkçe, 11.baskı, İstanbul :Güneş Tıp Kitabevi, 2008:984-985.
60. Demir O. Migrende serebral serotonin aktivitesinin VEP'teki yansıması. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi dergisi* 1995;2:71-76.
61. 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-HT1B/1D agonist. *Br J Pharmacol* 1999;126:1478-86.
62. Cutrer FM. et al. Perfusion-weighted imaging defects during spontaneous migrainous aura. *Ann Neurol* 1998; 43: 25-31.
63. Ashina S, Bendtsen L, Ashina M, Mageri W, Jensen R. Generalized Hyperalgesia in Patients with Chronic Tension-Type Headache. *Cephalalgia* 2006; 26: 940-8.
64. Weissman-Fogel I, Sprecher E, Granovsky Y, Yarnitsky D. Repeated Noxious Stimulation of Skin Enhances Cutaneous Pain Perception of Migraine Patients- Between Attacks: Clinical Evidence for Continuous Sub-Threshold Increase in Membrane Excitability of Central Trigeminovascular Neurons. *Pain* 2003; 104:693-700.
65. 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.
66. Olesen J, Iversen HK, Thomsen LL. Nitric oxide supersensitivity: a possible molecular mechanism of migraine pain. *Neuroreport* 1993; 4: 1027-30.

67. Lassen LH, Ashina M, Christiansen I, Ulrich V, Olesen J. Nitric oxide synthase inhibition in migraine. *Lancet* 1997; 349: 401-2.
68. Rowland LP. Migren ve diğ er baş ağ rıları, Rowland LP, Baslo B, Gürses C. Merritt's neurology Türkçe, 11. baskı, İstanbul :Güneş Tıp Kitabevi, 2008:985-986.
69. Amico D. et al. Treatment strategies in the acute therapy of migraine: stratified care and early intervention. *Neurol Sci* 2006; 27: 117-122.
70. Akyol A, Erdemoğ lu AK, Ertaş M, Zarifoğ lu M. Migren Baş ağ rısı Tedavisi. In: Erdemoğ lu AK. eds. Baş Ağ rısı Tanı ve Tedavi Rehberi Türkiye:2011: 19-32.
71. Baykan B, Öge AE. Baş ağ rıları, İstanbul tıp fakültesi nöroloji, 2. baskı, İstanbul: Nobel tıp kitabevi 2011:S373-S395.
72. Dodick DW. and Lipsy RJ, Advances in migraine management: implications for managed care organizations. *Manag Care* 2004; 13(5):45-51.
73. Rapoport AM et al. Which triptan for which patient? *Neurol Sci* 2006; 27: 123-129.
74. Silberstein SD. Preventive treatment of migraine: an overview. *Cephalgia* 1997; 17:67-72.
75. Matchar DB, Young WB, Rosenberg JA et al. Evidence-based guidelines for migraine headache in the primary care setting: pharmacological management of acute attacks. 2000.
76. Ropper AH, Brown RH. Baş ağ rısı, migren. Ropper AH, Brown RH, Emre M. Adams and Victor's Principles of neurology Türkçe, 8. baskı, Güneş Tıp Kitapevleri, 2006:155-156.
77. Mathew NT. Akut migren ataklarının tedavisi. Baş ağ rısı El kitabı Evans RW, Mathew NT 2. baskı Lippincott williams and Wilkins Philadelphia 2005: 60-87.
78. Gladstone JP, Dodick DW. Migraine Which Triptan ? 2004; 4:6-19.

79. Erdemoglu AK and Ozbakir S. Valproic acid in prophylaxis of refractory migraine. *Acta Neurol Scand* 2000; 102(6):354-8.
80. Demirkaya M. Migrenli Kadın hastalarda atak sırasında ve ataklar arası dönemde seks hormon düzeyleri 2006;1-46.
81. Bille B. Migraine in children: prevalence, clinical features, and a 30 year follow-up. In: Ferrari MD, Lataste X es. *Migraine and other headaches*. New Jersey: Parthenon, 1989.
82. Celentano DD, Stewart WF, Linet MS. The relationship of headache symptoms with severity and duration of attacks. *J Clin Epidemiology* 1990; 43 (9): 983-994.
83. Dahlof C, Linde M. One-year prevalence of migraine in Sweden: a population-based study in adults. *Cephalalgia* 2001; 21, 664-671.
84. Demirkıran MK. Migren tanı ve takibinde kranial görüntüleme. *The medical journal of Kocatepe* 2004;5:57-60.
85. De Benedittis G, Lorenzetti A, Sina C. Magnetic resonance imaging in migraine and tension-type headache. *Headache* 1995;35: 264-268.
86. Osborn RE, Alder DC, Mitchel CS. MR imaging of the brain in patients with migraine headache. *Am J Neuroradiol* 1991; 12: 521-524.
87. Robins L, Friedman H. MRI in migraine. *Headache* 1992;32: 507-508.
88. Frishberg BM. The utility of neuroimaging in the evaluation of headache in patients with normal neurologic examination. *Neurology* 1994; 44: 1353-1354.
89. Sudlow C. US guidelines on neuroimaging in patients with non-acute headache: a commentary. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002 ; 72(suppl 2):16-18.
90. Katzman GL, Dagher AP, Patronas NJ. Incidental findings on brain magnetic resonance imaging from 100 asymptomatic volunteers. *JAMA* 1999;282:36-39.

91. Fabbrini G, Barbanti P, Pascalli MP. Impact of the International Headache Society Criteria on the use of neuroimaging for headache diagnosis in a headache clinic. *Headache* 1999; 39:747-751.
92. Kruit MC, Van Buchem MA, Hofman PA, Bakkers JT, Terwindt GM, Ferrari MD, Launer LJ. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *J Am Med Assoc* 2004;291:427-434.
93. Taş A, Bolayır E, Akyüz A. Migren ve inme birlikteliğinin epidemiyolojik yönden incelenmesi, *C.Ü.Tıp Fakültesi Dergisi* 2000;22(3):179-183.
94. Swartz RH, Kern RZ. Migraine is associated with MRI white matter abnormalities: a meta-analysis. *Arch Neur* 2004;61:1366 –1368.