



T. C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

MAGNEZYUM PROFİLAKSİSİ ALAN MİGREN
HASTALARINDA GÖRSEL UYARILMA
POTANSİYELLERİ VE BEYİN KAN AKIMI
DEĞİŞİKLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. RECEP BAŞTUĞ

KAYSERİ-2006



T. C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

MAGNEZYUM PROFİLAKSİSİ ALAN MİGREN
HASTALARINDA GÖRSEL UYARILMA
POTANSİYELLERİ VE BEYİN KAN AKIMI
DEĞİŞİKLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. RECEP BAŞTUĞ

Danışman
Prof. Dr. ABDULLAH TALASLIOĞLU

KAYSERİ 2006

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

KISALTMALAR	i
TABLO LİSTESİ	ii
ŞEKİL LİSTESİ	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
TARİHÇE.....	3
PREVALANS.....	4
PATO FİZYOLOJİ.....	5
GENETİK.....	8
KLİNİK BULGULAR.....	8
MİGREN SINIFLAMASI.....	9
MİGREN VE KOMORBİD HASTALIKLAR	14
MİGREN KOMPLİKASYONLARI	15
FİZİK MUAYENE.....	15
TEDAVİ.....	16
GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
BULGULAR.....	26
TARTIŞMA.....	35
SONUÇLAR.....	42
KAYNAKLAR.....	44
TEZ ONAY SAYFASI.....	53

KISALTMALAR

SPECT	Single Photon Emission Computerized Tomography
VEP	Görsel Uyarılma Potansiyeli
IHS	International Headache Society
MRS	Magnetik Rezonans Spektroskopi
CGRP	Calsitonin Gene Related Peptide
TİA	Transient İskemik Atak
EEG	Elektroensefalografi
NSAİD	Nonsteroid Antienflamatuar İlaçlar
SSRI	Selektif Serotonin Reuptake İnhibitörleri
SNRI	Selektif Noradrenerjik Reuptake İnhibitörleri
MAO	Monoaminoksidaz İnhibitörleri
TCA	Trisiklik Antidepresanlar
GABA	Gaba Amino Bütirik Asit
NMDA	N-Metil D-Aspartat
BOS	Beyin Omirilik Sıvısı
Dk	Dakika
IV	İntravenöz
5-HT	5-Hidroksitriptamin

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1 : Grupların yaş dağılımı.....	26
Tablo 2 : Migren hastalarında, profilaktik tedavi öncesi, VEP latans ve amplitüdlerinin kontrol grubuyla karşılaştırılması.....	27
Tablo 3 : Profilaktik tedavi öncesi ve sonrası VEP latans ve amplitüdlerinin karşılaştırılması	27
Tablo 4 : Auralı ve Aurasız migrenli hastaların VEP latans ve amplitüdlerinin karşılaştırılması	27
Tablo 5 : Profilaktik tedavi sonrası migren hastalarıyla, kontrol grubu arasındaki VEP latans ve amplitüdlerinin karşılaştırılması	28
Tablo 6 : Magnezyum profilaksisi ile atak sıklığı ve görsel ağrı şiddetinin karşılaştırılması.....	28

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1 : Aurasız migren hastalarıyla, sağlıklı kontrollerin beyin kan akımı değişikliklerinin karşılaştırılması.....	29
Şekil 2 : Auralı migren hastalarıyla, sağlıklı kontrollerin beyin kan akımı değişikliklerinin karşılaştırılması.....	30
Şekil 3 : Auralı migren hastalarıyla, sağlıklı kontrollerin beyin kan akımı değişikliklerinin karşılaştırılması.....	31
Şekil 4 : Migren hastaları ile sağlıklı kontrollerin beyin kan akımı değişikliklerinin karşılaştırılması.....	32
Şekil 5 : Aurasız migrenli hastaların profilaksi öncesi ve sonrası beyin kan akımı değişikliklerinin karşılaştırılması.....	33
Şekil 6 : Migren gurubu hastalarda profilaksi öncesi ve sonrası beyin kan akımı değişikliklerinin karşılaştırılması.....	34

ÖZET

Amaç: Migren hastaları ile sağlıklı kontroller arasında, SPECT ile beyin kan akımı değişikliklerini, VEP ile P100 potansiyelinin latans ve amplitüd değişikliklerini karşılaştırmayı ve magnezyum profilaksisinin migren hastalarında atak sıklığı, beyin kan akımı ve görsel yol üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, International Headache Society (IHS) tanı kriterlerine göre migren hastalığı tanısı almış 20 aurasız ve 10 auralı migren hastası dahil edildi. VEP için 20, SPECT için 10 sağlıklı kontrol çalışmaya alındı. Hastalara profilaktik magnezyum tedavisi başlamadan bir hafta önce, SPECT ve VEP tetkikleri yapıldı. Daha sonra 600 mg/gün oral magnezyum tedavisi başlandı. Tedaviyle birlikte migren atak sıklığı ve migren ağrı şiddeti kaydedildi. Tedavinin ikinci ayında SPECT ve VEP tetkikleri tekrar yapıldı.

İstatistiksel analizlerde ANOVA, Wilcoxon testi, Simple T testleri kullanıldı. SPECT görüntülerinin analizinde SPM general linear modeli kullanılarak analizler yapıldı.

Bulgular: Migren hastalarıyla, kontrol gurubu arasında profilaksi tedavisi öncesi yapılan VEP P100 latansında, istatistiksel olarak fark bulunamadı. Aynı grupların VEP amplitüdü karşılaştırıldığında, migren hastalarında VEP amplitüdü istatistiksel olarak daha yüksek bulundu ($p<0.05$). VEP amplitüdü, auralı migren grubunda aurasız gruptan istatistiksel olarak daha yüksek bulundu ($p<0.05$). Migren hastalarıyla, kontrol gurubunun SPECT görüntüleri karşılaştırıldığında, aurasız migren hastalarında kortikal bölgelerde (frontal, temporal), auralı migren hastalarında ise aurayla ilgili bölgelerde (frontal, oksipital ve temporal) kanlanmada istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma bulguları gözlemlendi ($p<0.01$). Magnezyum profilaksi tedavisiyle birlikte migren hastalarında kortikal bölgelerde (frontal, temporal) kanlanmada artış bulguları gözlemlendi ($p<0.01$). Ayrıca magnezyum profilaksisi sonrası migren hastalarında atak sıklığında %42.8 ve ağrı şiddetinde %50 azalma gözlemlendi.

Sonuç: Magnezyum, migren profilaksisinde hem nöronal hem de vasküler yolla etkileri olan etkili ve güvenilir bir ilaçtır.

Anahtar Kelimeler: Migren, VEP, SPECT, IHS, Magnezyum, Aura

ABSTRACT

Objective: We aimed to compare brain blood flow changes using SPECT, P100 potential latency and amplitude changes using VEP in migraineurs and healthy controls, and to study magnesium profilaksis's effects on attack frequency, brain blood flow and visual pathway in migraineurs.

Material and Methods: The study included migraineurs, 10 of which with aura and 20 of which without aura, diagnosed as migraineurs according to diagnose criteria of International Headache Society (IHS). Twenty healthy controls for VEP and 10 healthy controls for SPECT were included in the study. One week before starting profilactic magnesium therapy, SPECT and VEP examinations were done. Then oral magnesium therapy for 600mg/day was started. Through the therapy, attack frequency and severity of ache in migren were recorded. In the second month of the therapy process SPECT and VEP examinations were done once more.

For statistical analyses ANOVA, Wilcoxon test, Simple T tests were used. For the analysis of SPECT images, SPM general linear model was used.

Results: No difference was found between migraineurs and controls in the VEP P100 latencies done before the prophylactic therapy. When VEP amplitudes of same groups were compared it was found that VEP amplitude was statistically higher in migraineurs ($p < 0,05$). It was seen that VEP amplitude was higher in those with aura than in those without aura ($p < 0,05$). Comparing migraineurs' SPECT with those of controls, in cortical regions (frontal, temporal) in migraineurs without aura and in the regions related to aura (frontal, oksipital and temporal) in those with aura, a statistically meaningful decrease of bloodshot was observed. Through the magnesium prophylactic therapy, in cortical regions (frontal, temporal) of migraineurs, an increase of bloodshot was observed. Furthermore in migraineurs after magnesium prophilacsia, a decrease of %42,8 in attack frequency and of %50 in severity of ache were observed.

Conclusion: Magnesium is an effective and reliable drug which has effects on migren prophylaxis through both neuronal and vascular way.

Key Words: Migraine, VEP, SPECT, IHS, Magnesium, Aura

GİRİŞ VE AMAÇ

Migren, ataklarla seyreden ve ataklar arasında semptom göstermeyen kronik paroksizmal bir bozukluktur (1). Ataklar birbirine benzer ve geçici nörolojik semptomlarla birlikte baş ağrısından oluşur. Geçici nörolojik semptomlar, genelde vizüel ve somatosensoryeldir. Baş ağrısı şiddetlidir, işlevselliği etkileyebilir veya kişiyi yetersiz hale getirerek yatak istirahatını zorunlu kılabilir. Bulantı, iştahsızlık, fotofobi, fonofobi gibi semptomlarla ilişkilidir, bazen ozmofobi, bulanık görme, kusma ve ishal ile birlikte olabilir (2).

Baş ağrısı saatler hatta günlerce sürebilir, ağrı pulsatildir, tek taraflı veya bilateral olabilir (3). Migren atakları, yılda bir ile haftada birkaç kez gibi oldukça farklılık gösterir. Sıklık kişiler arasında farklı olabileceği gibi, aynı kişide farklı zaman dilimlerinde de farklı olabilir (4,5). Başlangıç genelde hayatın ilk üç dekadı içerisindedir.

Migren etyopatogenezi kesin belli değildir; genetik, çevresel, biyokimyasal faktörlerin rol aldığı düşünülmektedir. Ağrının oluşumunda vasküler, nöronal, hipoksik teori gibi çeşitli teoriler öne sürülmüştür.

Daha önce migren hastalarında iktal ve interiktal dönemlerde Single Photon Emission Computerized Tomography (SPECT) ile kortikal (oksipital, frontal, temporal) bölgelerde kanlanmada azalma ve Görsel Uyarılma Potansiyeli (VEP) P100 latansında uzama ve amplitüdünde artma ile ilgili bulgular yayınlanmıştır.

Bu alışmada International Headache Society (IHS) tanı kriterlerine göre tanı almış, migren hastaları ile sağlıklı kontroller arasında, SPECT ile beyin kan akımı değişikliklerini, VEP ile P100 potansiyelinde latans ve amplitüd değişikliklerini karşılaştırmayı, magnezyum profilaksiyle migren hastalarında atak sıklığında azalma olup olmadığını, yine magnezyum profilaksisinin beyin kan akımı ve görsel yola etkilerini ve bunların sonuçlarını araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

MİGRENİN TARİHÇESİ

Baş ağrısı, insanoğlunu ilk çağlardan beri rahatsız etmiştir. Milattan önce 7000 yılından kalan neolitik insan kafataslarında, kafatasının delindiği trepenasyon denen bir işlemin bulguları mevcuttur. Bu işlem baş ağrısı, delilik ve epilepsiye yol açtığı düşünülen şeytanların ve kötü ruhların atılması amacıyla yapılmış olabilir. Ancak veriler bunun tıbbi gerekçelerle yapılmadığını düşündürmektedir.

Yaklaşık 1200 yılından kalma eski bir Mısır baş ağrısı reçetesi olan ve milattan önce 2500'den kalma belgelere dayandığı söylenen Ebers papirüsü migren, nevralsi ve saplanıcı baş ağrılarını tanımlamaktadır (6).

Hipokrat, milattan önce 400 yılında hem migren baş ağrısına öncülük edebilecek vizüel aurayı hem de bunun kusma ile rahatlmasını tanımlamıştır. Hipokrat genellikle sağ gözde başlayan parlak ışığın ardından şakaklarda ortaya çıkan şiddetli ağrının daha sonra bütün baş ve ense bölgesine yayıldığını tanımlamıştır (7).

Foothergil 1778' de migrenin tipik görsel aurasını veya migren rahatsızlığını tanımlarken ilk kez "fortifikasyon spektrumları" terimini kullanmıştır. Fortifikasyon terimini kullanmasının nedeni, görsel auranın, burçlardan oluşan bir kale ile çevrili bir kasabayı andırmasındandır (8).

Migren terimi, ilk kez Galen'in milattan sonra yaklaşık 200 yılında kullandığı Yunanca hemikrania kelimesinden türetilmiştir. Daha sonra yıllar içerisinde bu rahatsız edici, kısıtlılığa yol açan hastalık için kör baş ağrısı, safralı baş ağrısı gibi isimler de kullanılmıştır (9).

MİGREN PREVALANSI

Migren prevalansı yaş ve cinse göre değişir. Ergenlik öncesinde migren prevalansı, erkeklerde kızlara göre daha yüksektir. Daha sonra ergenlik yaklaştıkça migren prevalansı, kızlarda erkeklere oranla daha hızlı artar (10). Prevalans 40 yaşına kadar artma gösterirken 40 yaşından sonra azalmaya başlar. Adet görme ile ilişkili olarak ortaya çıkan siklik hormonal değişiklikler, migren prevalans oranlarından sorumlu olabilir ancak sadece hormonal faktörler bütün bu cinsiyet farkından sorumlu olamaz. Yetmişli yaşlarda bile kadınlarda prevalans daha yüksektir (11).

Yayınlanmış migren tahminleri büyük farklılıklar göstermektedir (12). Migrenin bir yıllık prevalansı erkeklerde %6, kadınlarda %15'tir. Stewart ve arkadaşları (13) migren prevalansının kadınlarda %11,9 erkeklerde %4 olduğunu bildirmişlerdir.

Stewart ve arkadaşları (4) prevalans verilerini kullanarak migren insidansını hesaplamışlardır. Erkeklerde auralı migren insidansı 5 yaş civarında 6.6/1000 kişi yılı ile tepe yaparken, aurasız migren insidansı 10-11 yaşları arasında tepe yapmıştır (10/1000). Kadınlarda auralı migren insidansı 12-13 yaşlar arasında pik yaparken (14/1000 kişi yılı) aurasız migren insidansı 14-17 yaşları arasında pik yapmıştır (18.9/1000 kişi yılı). Sonuç olarak migren erkeklerde kadınlara oranla daha erken ve auralı migren aurasız migrene oranla daha da erken başlamaktadır.

Hekim ve klinik temelli çalışmalar migrenin yüksek zeka düzeyi ve sosyal sınıf ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Okul çocuklarında migren sıklığı ile zeka düzeyi arasında bir ilişki gösterilememiştir (10). Amerikan migren çalışmasında migren sıklığı gelir düzeyi ile ters orantı gösteriyordu. Bu durumun, yüksek gelir düzeyi gruplarındaki kişilerin tıbbi olarak tanı almış migreni bildirme oranlarının daha yüksek olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

MİGREN PATOFİZYOLOJİSİ

Migren patogenezi multifaktöriyeldir. Genetik, çevresel faktörler ve biyokimyasal anormallikler etken olabilir. Migren patogenezinin yönelik olarak pek çok teori bulunmaktadır (14). Bunlar şöyle sıralanabilir:

Vasküler teori: Klinik ve deneysel kanıtlar, migren ve diğer vasküler baş ağrılarında anormal intrakraniyal ve ekstrakraniyal vasküler hareketlilikler olduğu görüşünü desteklemektedir. Ekstrakraniyal arterlerin dilatasyonu, ekstrakraniyal kan akışında artışa ve migren ataklarının ortaya çıkışına neden olmaktadır. Beyin radyoaktif ksenon kan akımı çalışmaları, aura sırasında, aurayla ilgili bölgelerde kan akımında azalma olduğunu göstermektedir. Bu çalışmalar aura boyunca beyinde vazokonstriksiyon ve baş ağrısı evresinde vazodilatasyon olduğunu ifade eden Long-Held teorisini desteklemektedir (15). Bu modelin birkaç zorluğu vardır: İlki, oligemi aşamasının odaksal hiperemi aşamasından önce geldiğine dair kanıt bulunması, ikincisi de kortikal kan akışı azalırken baş ağrısının başlayabilmesidir. Bu yüzden vazodilatasyon ağrının tek mekanizması değildir.

Vasküler ya da iskemik bir hipotezle açıklanamayan migren hastalarının yaklaşık %25'inde bir prodromal aşama mevcuttur. Bu prodromal aşama, ruh hali değişimi, susuzluk, aşırı yiyecek istemi, aşırı esneme ve uyuşukluk gibi belirtileri içerir. Bu durumun hipotalamus tarafından oluşturulduğu öne sürülmektedir. Hipotalamusta aura oluşturacak bölüm olarak suprakiazmatik nükleusun olabileceğini destekleyen veriler bulunmaktadır (9,16).

Migren aurası boyunca beyin kan akışı incelemeleri tarafından ispatlanan oligemi evresi, bir oksipital lobda başlar ve 3-4 mm/dakikada (dk) hızında ipsilateral hemisferde yayılır. Beyin kan akışının azaldığı alan herhangi özel bir beyin arterinin dağılımına uymaz (17).

Hipoksik teori: Migren atağının serebral hipoksi sonucunda geliştiği öne sürülmüştür. Nöronların aldığı ve tükettiği enerji arasındaki denge bozukluğunda, hipoksi oluşarak nörotoksinler ortaya çıkmaktadır. Bu hipoteze göre serebral oksijen ve glikoz girdisi azaldığında migren atağı tetiklenmektedir. Hipoksiyle birlikte mitokondrial solunum yollarında, kaslardaki matrix enzim aktivitelerinde anormallikler oluşmakta ve anormal mitokondrial fosforilasyon ortaya çıkmaktadır. Bu bulgulara destek olarak interiktal fosfor-31 Magnetik Rezonans Spektroskopi

(MRS) çalışmaları, fosfokreatinin ve fosforilasyonun azaldığı ve migren hastalarının oksipital loblarında adenzindifosfatın arttığını göstermiştir. İktal aşama boyunca yapılan fosfor-31 MRS çalışmaları, intrasellüler pH'da değişiklik olmadan yüksek enerji veren fosfatların tüketimini göstermektedir. Bu da enerji eksikliğinin iskemili vazospazmlardan ziyade kusurlu aerobik metabolizmadan kaynaklandığını ortaya koymaktadır (9,17).

Nöronal teori: Leao 1944'de migren atağı sırasında geçici bir nöronal dezorganizasyon olduğunu, bunun 3-4 mm/dk hızla hemisferlerde yayıldığını belirterek buna yayılan depresyon (spreading depresyon-SD) adını vermiştir (15).

Leao ve Lashley'in araştırmalarında belirttiği, depresyon yayılımının migren aurasının azalan metabolik ihtiyaçlara karşılık olarak korteks kan akımını azaltmaya yol açan nöronal bir olay olduğu hipotezi, Olesen ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarla da desteklenmiştir (18).

Migrende oluşan görsel skotom ile yayılan depresyonun ilişkili olduğu düşünülmektedir. Migren aurasının iske miyle değil de nöronal işlev bozukluğuna bağlı olduğu ve aura sırasında iskemi olsa bile bunun çok nadir görüldüğü düşünülmektedir. Aura sırasında görülen nörolojik değişiklikler, beyinin doğrudan uyarıldığında ortaya çıkan değişikliklerle paralellik göstermektedir (19,20).

Platelet ve Serotonin: Migren atakları ile ilişkili olarak idrarda serotoninin başlıca metaboliti olan 5-hidroksiindolasetikasit (5-HIAA) atılımının arttığı uzun süreden beri bilinmektedir. Migren atağının başlangıcında trombositlerdeki serotonin düzeyinin hızla düştüğü de bilinmektedir. Serotonin düzeyinin düşmesi migren atağını başlatabilirken, intravenöz 5-Hidroksitriptamin(5-HT) ile akut migren atağı sonlandırılabilir (21).

Rezerpin ve m-klorofenilpiperazin (M-Cpp) gibi serotonerjik ilaçlarla migrene benzer baş ağrıları tetiklenebilir (22). En az yedi değişik 5-HT reseptör tipi vardır. İnsanlarda 5-HT₁ reseptörlerinin en az beş alt tipi vardır. Triptanların 5-HT_{1B/1D} reseptörlerine agonist etkileri mevcuttur (23).

Nörojenik Plazma Proteinleri Ekstravazasyonu: Moskowitz ve Cutrer (24) migren ağrısının bir tür steril nörojenik inflamasyon olduğunu bildirmişlerdir.

Trigeminal sinirin antidromik uyarımı duysal C-liflerinden "substance P", Calsitonin Gene Related Peptide (CGRP) ve nörokinin A salınımına yol açar (25).

Salınan bu nörotransmitterler, kan damarı duvarı ile etkileşime girerek dilatasyona, plazmanın ekstrasvazasyonuna ve trombosit aktivasyonuna neden olurlar. Bu steril inflamatuvar sürecin, sinir uçlarını duyarlılaştırarak daha kolay uyarılır hale getirdiği düşünülmektedir.

Nöropeptidler ve baş ağrısı: Trigeminal ganglionun uyarılması hem substance P hem de CGRP'in kraniyal kan düzeylerinde artışa neden olmaktadır. Ağrı oluşturan kafa içi yapılarının uyarımında, CGRP'in kraniyal venöz sistemde salınımı artarken, substance P'nin salınımı artmaz. İnsanlarda sumatriptan verilmesi ile baş ağrısının gerilemesine paralel olarak CGRP düzeyleri de azalır (26).

İnsanlarda migren atağı esnasında substance P'nin değil de CGRP'in artmasından dolayı, migren ağrısı sırasında asıl rolü, CGRP'dan zengin innervasyona sahip serebral dolaşım oynamaktadır (27).

Magnezyum: Magnezyum intrasellüler bir katyondur. Protein, nükleik asit, lipidlerin sentezi, transmembranal iyon transportu, kas kontraksiyonu ve ATP metabolizması gibi enzimatik reaksiyonlarda rol oynar. Migren baş ağrısında etyoloji ve tedavide önemli rol oynadığı düşünülmektedir (28).

Serebral kan damarları magnezyuma karşı diğer vasküler kas hücrelerine göre daha duyarlıdır. Magnezyum eksikliği, vasküler sistemde iki şekilde etki ederek migren atağının ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Bunlar;

- 1- Magnezyum Ca^{+2} kanal blokörü olarak etki etmektedir. Serebral, periferik ve vasküler tonusun regülasyonunda önemli rol oynamaktadır. Magnezyum eksikliği Ca^{+2} bağımlı serebral damarlarda vazokonstriksiyona ve migren atağının başlamasına neden olabilmektedir.
- 2- Magnezyum eksikliği; Trombinin indüklediği trombosit agregasyonuna ve trombositlerden serotonin salınımına yol açmaktadır. Salınan serotonin serebral vazokonstriksiyonu artırmakta ve migren baş ağrısına neden olmaktadır. Ayrıca magnezyum eksikliği nöronal depolardan serotonin salınımını artırmakta ve böylece migren atağını başlatmaktadır (29).

Magnezyum, nöronal teorideki patofizyolojik süreçte de yer almaktadır. Glutamat ve aspartat beyinde eksitator aminoasitlerdir. Bunların salınımı ve N-Metil D-Aspartat (NMDA) reseptörlerine etkisi, migren aurasının patofizyolojik mekanizması olan kortikal depresyonun başlaması ve yayılmasında rol

oyunmaktadır. Magnezyum seviyesinin düşüklüğü, glutamattan glutamin oluşumunu artırarak NMDA reseptör sensitivitesini artırır ve sonuçta kortikal spreading depresyon oluşumuna yol açar. NMDA reseptörleri yoluyla oluşan kortikal spreading depresyonun başlaması ve yayılması, glutamat ile stimüle, magnezyum ile inhibe edilmektedir. Nöronal yayılan depresyonunun etkilediği beyin bölgesinde, kan akımında azalma gözlenmekte ve migren aurası ortaya çıkmaktadır (30).

MİGREN GENETİĞİ

Migrenin ailesel özelliği 17. yüzyıldan beri bilinmektedir. Epidemiyolojik gen araştırmaları ve ikiz çalışmaları genetik hipotezi desteklemektedir. Aura olarak hemiplejinin görüldüğü otozomal dominant bir hastalık olan Familial Hemiplejik Migren (FHM)'de ailelerin yarısında 19. kromozomda ve bazı ailelerde de 1. kromozomda gen lokusu tespit edilmiştir (31,32). Gardner ve arkadaşları (33) paroksizmal serebellar ataksiyle birlikte belli bir FHM fenotipini gösteren dört nesil içinde 39 üyede 19p31 kromozomu üzerinde FHM için yeni bir gen lokusu keşfettiler.

FHM, migrenin nadir genetik bir tipi olmasına rağmen auralı migrenle benzer klinik özellikler gösterir. FHM için genetik bir lokusun bulunması, migrenin daha yaygın şekillerinde temel eksiklikleri bulma konusunda moleküler genetik alanda büyük bir çalışmaya neden olmuştur (34).

KLİNİK

Migren binlerce yıldan beri klinik bir antite olarak bilinmektedir. Migren atakları 4 faza ayrılır. Bunlar; baş ağrısından saatler veya günler önce ortaya çıkan prodrom fazı, baş ağrısının hemen öncesinde yer alan aura fazı, baş ağrısı fazı ve baş ağrısının düzelme fazıdır. Migren tanısı için bu fazlardan hiçbirinin zorunlu olarak bulunması gerekmemektedir.

Prodrom Fazı: Migren hastalarının %20 ile %60'ında başağrısından önceki saatler veya günler içinde öncü fenomenler görülür. Hastalarda nörolojik, psikiyatrik ve otonomik belirtiler gözlenir. Prodrom belirtileri kişiden kişiye değişiklik gösterir. En sık gözlenen öncü belirtiler yorgunluk, bitkinlik hissi, konsantrasyon güçlüğü ve ense sertliğidir (35).

Aura: Migren aurası migren atağının öncesinde, beraberinde veya sonrasında görülen fokal nörolojik belirtilerdir. Aura belirtilerinin çoğu 5-20 dk içinde gelişir ve

çoğunlukla 60 dk'dan kısa sürer. Aura görsel, duyuşal veya motor fenomenler şeklinde olabilir. Baş ağrısı genellikle auranın bitiminden sonraki 60 dk içinde ortaya çıkar, bazen gecikebilir veya hiç olmayabilir (36).

Baş ağrısı auradan önce veya aurayla birlikte başlayabilir. Hastalarda tek bir aura tipinden daha fazla aura belirtileri de olabilir. Bu durumda aura sırasında bir belirtiden diğerine geçiş görülür. Duyusal auraların çoğunda görsel aura belirtileri de birlikte bulunur. Aura bir saatten uzun sürdüğünde migren aura statusu adı verilir.

Auralar basit auralar olabileceği gibi karmaşık auralar şeklinde de olabilir. En sık görsel auralar, daha sonra da duyuşal auralar görülür. Görsel auralar, basit ışık çakmaları, noktalanmalar, teikopsi, fortifikasyon spektrumu, mikropsi, makropsi şeklinde olabilir (36).

Duyusal auralardan en sık pareteziler görülür. Uyuşukluk elden başlar, kola, ardından yüze yayılır, dudaklar ve dili etkiler. Bacaklar nadiren etkilenir. Hastaların %20'sinde motor auralar görülür, sıklıkla duyuşal belirtilerle birlikte dir. Afazik auralar da görülebilir.

Başağrısı Fazı: Ağrı tek taraflı, zonklayıcı, orta-ağır şiddettedir ve fiziksel aktivite ile artar. Ağrı başlangıçtan itibaren tek taraflı ,bilateral olabilir veya tek taraflı başladıktan sonra generalize olabilir. Ağrı başladıktan sonra tedrici olarak giderek artar ve maksimuma ulaşır, sonra da yavaş yavaş azalarak geçer. Migren atağının süresi erişkinlerde ortalama 4-72 saat, çocuklarda 1-48 saattir ve başağrısına sıklıkla bulantı, kusma, fotofobi, fonofobi, ozmofobi gibi belirtiler de eşlik eder (36).

Düzelme Fazı: Ağrı giderek azalır ve kaybolur. Baş ağrısının ardından hasta kendini yorgun, tükenmiş ve huzursuz hisseder, nadiren de yenilenmişlik hissi, öfori olabilir.

MİGREN SINIFLAMASI

1.1 Aurasız Migren

1.2 Auralı Migren

1.2.1 Migren Başağrılı özgün aura

1.2.2 Non-Migren başağrılı özgün aura

1.2.3 Başağrısız özgün aura

1.2.4 Ailesel Hemiplejik migren

- 1.2.5 Sporadik Hemiplejik migren
- 1.2.6 Baziller migren
- 1.3 Sıklıkla migren öncülü olan çocukluk çağı periyodik sendromları
 - 1.3.1 Döngüsel kusmalar
 - 1.3.2 Abdominal migren
 - 1.3.3 Çocukluk çağının iyi huylu paroksizmal vertigosu
- 1.4 Retinal Migren
- 1.5 Migren Komplikasyonları
 - 1.5.1 Kronik migren
 - 1.5.2 Status migrenozus
 - 1.5.3 İnfarktsız ısrarlı aura
 - 1.5.4 Migrenöz infarkt
 - 1.5.5 Migrenin tetiklediği nöbet
- 1.6 Olası Migren
 - 1.6.1 Olası aurasız migren
 - 1.6.2 Olası auralı migren
 - 1.6.3 Olası kronik migren

Aurasız Migren

Aurasız migren genelde epizodik olarak ortaya çıkar ve herhangi bir aurayla ilişkisi yoktur. Bazı vakalarda ataktan 24 saat önce mizaç değişiklikleri görülebilir.

Günlük sirkadyen ritmden çıkma atağı başlatabilir. Atak genelde uyanırken görülür, nadiren gece hastayı uyandırabilir. Ağrı genelde unilateral ve supraorbitaldir, ancak tüm kafayı etkileyebilir. Başlangıçtaki unilateral baş ağrısı generalize baş ağrısına ilerleyebilir ya da atağın son dönemlerinde karşı tarafa geçebilir. Baş ağrısının ortak özelliği posteriora doğru yayılması ve oksipital ve üst servikal bölgede ağrı oluşturmasıdır. Bunun tam tersi de olabilir. Üst servikal bölgede başlayan ağrı migren baş ağrısına dönüşebilir. Migren ağrısı pulsatildir, ağrı atak esnasında ya da epizoddan epizoda değişkenlik gösterebilir (9).

Ağrı hafif ya da şiddetli olabilir; 30 dakika, birkaç saat içinde pik seviyeye ulaşır ve genellikle birkaç saat ile tüm gün içerisinde sonlanır. Ciddi epizodlar birkaç gün sürer ve kusmayla birlikteyse dehidratasyona sebep olabilir. Çok uzamış ataklar ya da arada düzelme olmayan ataklar migren statusu olarak tanımlanırlar.

Bulanık görme tüm migren tiplerinde yaygın olarak görülür. Baş dönmesi, subkonjiktival kanama, orbital ekimoz ve epistaksisin migrene eşlik ettiği bildirilmiştir. Ateş, taşikardi ve paroksizmal atrial taşikardi otonom sinir sistemindeki değişikliklerle ilişkilidir ve nadiren migrenle ilişkili semptom olarak da bildirilmiştir (37).

Aurasız Migren Tanı Kriterleri:

- A. B-D'ye uyan en az beş atak
- B. (Tedavisiz yada başarısız tedavi ile) 4-17 saat süren baş ağrısı atakları
- C. Baş ağrısında aşağıdaki özelliklerden en az ikisi bulunur.
 - 1- Unilateral lokalizasyon,
 - 2- Zonklayıcı nitelik,
 - 3- Orta yada şiddetli derecede ağrı,
 - 4- Merdiven çıkma veya benzeri günlük aktivitelerle ağırlaşma
- D. Ağrı sırasında aşağıdakilerden en az biri
 - bulantı ve/veya kusma
 - fotofobi ve/veya fonofobi

Auralı Migren

Auralı migren, tekrarlayan periyodik baş ağrısı atakları olup geçici görsel, sensorial, motor ya da fokal serebral veya beyin sapı semptomlarıyla ilişkilidir (37).

Baş ağrısı, genelde aurasız migrene benzer ancak tek taraflı olma olasılığı auralı migrende daha fazladır. En sık bilinen aura teikopsidir. Görme alanının sağ veya sol yarısında beyaz ya da renkli ışıkların parlaması şeklindedir.

Skotom, homonim görme alanı defekti şeklinde ortaya çıkar ve genelde bir gözdedir. Bir serebral hemisferin kalkanin korteksinden orijin aldığına inanılır.

Metamorfopsi, korkutucu ve garip vizüel halüsinasyonlar şeklindedir. Migrende retinal disfonksiyona bağlı görme bozuklukları az görülür. Bunlar fotopsi (tek taraflı ışık parlaması), dağınık görme kayıpları, yükseklik defektleri ya da geçici tek taraflı görme kaybı şeklindedir ve genelde tek taraflıdır.

Paresteziler, tek başına ya da görme bozukluklarıyla beraber görülürler. Uyuşma ve karıncalanma şeklindedir, vücudun yarısında ya da yüz, çene, dil gibi sınırlı bir alanda olabilir ve birkaç saniye veya 20-30 dk sürebilir. Sensorinöral

auranın yayılım hızı, sensorial nöbetlerden ve Transient İskemik Atak'a (TİA) bağlı sensorial bozukluklardan ayırımında önemlidir (38).

Migrene bağlı motor aura, genelde üst ekstremitelerde parezi şeklindedir ve dominant hemisfer tutulmuşsa disfazi eşlik eder. Hemiparezi, yüz kaslarında güçsüzlük şeklinde de olabilir. Ataksi ve agrafi nadiren aura olarak görülebilir, konfüzyon ve konsantrasyon bozukluğuyla birlikte. Vertigo epizotları, geçici abdominal semptomlar, mental durumdaki değişiklikler (Dejavu ve garip halusinasyonlar) de aura olarak görülebilir (39).

Auralı Migren Tanı Kriterleri:

A. B'ye uyan en az iki atak

B. Aşağıdaki dört özellikten en az üçü:

1. Fokal serebral, kortikal veya beyin sapı disfonksiyonu gösteren, tamamıyla geri dönüşümlü bir ya da daha çok aura semptomu bulunmalıdır.
2. En azından bir aura semptomu dört dk'dan daha uzun semptom sırasıyla ortaya çıkar.
3. Aura semptomlarından hiçbiri 60 dk'dan uzun sürmez, eğer birden çok aura semptomu varsa, süre orantılı olarak artabilir.
4. Baş ağrısı, aurayı 60 dk'dan kısa süren semptomsuz arayla izler, aurayla beraber veya auradan önce başlayabilir.

Baş ağrısız migren auraları yada migren eşdeğerleri

Karakteristik vizüel, sensorial, motor veya psişik migren aura semptomlarını takiben baş ağrısı olmazsa, bu duruma migren eşdeğeri ya da asefaljik migren denir. Genellikle auralı migren öyküsü olan 40 yaş üzeri kişilerde görülür, ancak her yaşta görülebilir (39). Öyküde auralı migren olduğunda tanı kolaydır. Auralı migren öyküsü yokluğunda, altta yatabilecek diğer nedenler dışlandıktan sonra tanı konur.

Baziller Migren

Baziller migren genellikle çocukluk ve ergenlik döneminde başlar, baş ağrısı oksipitaldedir ve şiddetlidir. Auralar 10-45 dk sürer ve migrende olduğu gibidir. El, ayak ve ekstremitelerde uyuşukluk ve titremeler şeklindedir ve genelde bilateraldir. Ataksik yürüyüş ve disartrik konuşma görülebilir.

Beyin sapı ve retiküler formasyon tutulumu olduğunda bilinç bozukluğu ortaya çıkar, baş ağrısının düzelmesiyle birlikte bilinç bozukluğu da düzelir. Nadiren baziller migren atağı esnasında nöbet görülebilir, bu vakalarda Elektroensefalografi (EEG) anormallikleri de olabilir. İleri yaşla birlikte baziller migren atakları azalır ve aurasız migrene dönüşebilir (40).

Familial Hemiplejik Migren

FHM ailesel geçiş gösteren, beyin sapı veya serebral korteksle ilişkili aura semptomları gösteren bir migren formudur ve hemiparezi gibi mutlaka motor semptom içermelidir. Ayrıca vizüel bulgular, parestezi ve hissizlik gibi sensorial semptomlar da içerebilir. Nörolojik defisit atağın düzelmesiyle birlikte düzelir. Ataklar uzarsa veya şiddetlenirse nörolojik defisit haftalar ya da aylarca uzayabilir. FHM diğer migren tiplerine göre daha erken , ilk veya ikinci dekada, başlar ve yaşla birlikte atak sıklığı azalır.

Familial hemiplejik migren (Tip 1)'li ailelerin %40-50'sinde nistagmüsten progresif ataksiye kadar değişen derecede serebellar bulgular gözlenir. Teşhis, klinik bulgular ve aile hikayesiyle konur. FHM'li ailelerin yaklaşık yarısında 19p13'te FHM Tip 1 gen lokusu tespit edilmiştir. CACNA/A (kalsiyum kanalına karşı) mutasyon olmaktadır. FHM Tip 2 grubunda 1q25ve1q31 gen lokusu tespit edilmiştir (41).

FHM Tanı kriterleri:

A. B ve C'ye uyan en az iki atak

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

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

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

3. Tümüyle geri dönebilir, disfazik konuşma bozukluğu olabilir.

C. Aşağıdakilerin en az ikisi:

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

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

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

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

E. Başka bir bozukluğa bağlanamaz.

MİGREN VE KOMORBİD HASTALIKLAR

İlk kez Feinstein tarafından ortaya atılmış olan komorbidite terimi, iki ayrı hastalığın tesadüf dışı bir ilişki sonucu birlikte görülmesi anlamında kullanılmaktadır. Migren; aralarında inme, epilepsi, depresyon ve anksiyete bozukluğunun da bulunduğu birçok hastalıkla birlikte görülebilir (42).

Migren ve İnme

Hem migren hem de inme fokal nörolojik defisitlerle, serebral kan akımında bozukluklarla ve baş ağrısı ile ilişkili kronik nörolojik bozukluklardır.

Migren ve inme arasındaki ilişki, auralı migren ve posterior dolaşımdaki inmeler arasında daha belirgindir. Migren aurası uzamış olduğunda inmeye yol açabilir ve bu durum “gerçek migrenöz infarkt” olarak adlandırılır. Elli yaş altındaki hastalarda inmelerin %1-17’sinin migrene bağlı olduğu düşünülmektedir.

Tzourio ve arkadaşları (42) migrenin 45 yaş altındaki kadınlarda dört kat artmış inme ile ilişkili olduğunu ve bu riskin sigara içen kadınlarda daha da arttığını bildirmiştir.

Welch (43) migren ve inme arasındaki ilişkiyi daha iyi anlayabilmek için, migren ve inme arasında dört tip ilişkiyi ayırt eden bir sınıflama sistemi önermiştir. Bu; inme ve migrenin birlikte bulunması, migrene benzer klinik özellikler gösteren inme, migrenle tetiklenmiş inme ve belirsiz sınıflama şeklindedir.

Migren ve Epilepsi

Andermann (44), migren hastalarında meydana gelen epilepsi prevalansını %5.9 (%1-17) olarak bildirmiştir. Bu toplumda gözlenen %0.5’lik prevalansın çok üzerindedir. Epileptik hastalarda bildirilen migren prevalansı ise, %8 ile %23 arasında değişmektedir.

Travma ve bilinen çevresel risk faktörleri, migren ve epilepsi komorbiditesini açıklamak için yetersizdir. Beyindeki nörotransmitter değişiklikleri ve nöronal hiperekstabilite, bu hastalıkların komorbiditesinden sorumlu olabilir.

Tanıda en fazla güçlük yaratan durum auralı migrenin, kompleks parsiyel nöbetlerden ayırt edilmesidir. Aura kısa süreli (<5 dk) bilinç değişikliğiyle, otomatizmlerle ve diğer fenomenlerle ilişkiliyse epilepsi; uzun süreli (>5 dk), hem pozitif (ışık titreşimleri) hem de negatif fenomenlerle ilişkiliyse migren daha kuvvetli bir olasılıktır (45). Migren tedavisinde epilepsi eşliğini düşüren ilaçlar kullanılmamalıdır.

Migren, Depresyon ve Anksiyete Bozukluğu

Migren ile depresyon, anksiyete bozukluğu ve panik bozukluk birlikte bulunduğu sıklıkla anksiyete semptomları öncelikle bulunmakta, depresyon ise sıklıkla migrenden sonra gözlenmektedir (46). Auralı migren gurubunda aurasız migren gurubuna göre daha fazla oranda çeşitli psikiyatrik bozuklukların eşlik ettiği gösterilmiştir. Migren depresyonun ne basitçe bir sebebi, ne de sonucudur. Çalışmalar hem migrenden majör depresyon ortaya çıkışına hem de majör depresyondan ilk migren atağının ortaya çıkışına iki yönlü bir etkide bulunduğunu göstermektedir (47,48).

MİGREN KOMPLİKASYONLARI

Migren ataklarıyla birlikte hemiparezi, sporadik yada familiyal olabilir. Hemiplejik migrende Beyin Omirilik Sıvısı (BOS)'ta pleositoz vardır. Artmış hücre sayısı geçicidir, klinik yada subklinik serebral infarkta cevap olarak oluştuğuna inanılmaktadır. Hemiplejik migrenin sporadik tipinde rekürens varsa, hemipleji farklı tarafta olabilir ancak ailevi formda her atakta aynı tarafta görülür.

Vizüel auralı migren hastalarında görme alanı defektinin kalıcı olabildiği gözlenmiştir. Bu alan defekti serebral lezyonlara ya da retinal anormalliklere bağlı olabilir (49).

FİZİK MUAYENE

Ataklar arasında fizik muayene normaldir. Atak esnasında skalp damarları distandü ve gergindir, kan basıncı ağrıya sekonder yükselmiştir. Oftalmoplejik migrende 3. kraniyal sinir paralizisi, pitozis, dilate pupil, içe ve yukarı bakışta

kısıtlılık olur. Motor aura esnasında üst ekstremitelerde hafif güçsüzlük bulunabilir (50).

TEDAVİ

Öncelikle tanı doğru konmalı, hastanın belirtileri ve komorbid hastalıkları göz önüne alınarak tedavi planı yapılmalıdır. Migren ile birlikte bulunan komorbid hastalıklar, hem tedavi avantajı sağlayabilir hem de kısıtlılıklara yol açabilir. Bulantı, kusma varsa, İntravenöz (IV) yol tercih edilmelidir.

Farmakolojik tedavi dışında gevşeme, “biofeedback”, düzenli yaşam sürme, yeterli uyku alma, egzersiz yapma, sigarayı bırakma gibi davranışsal girişimler yer almaktadır.

Migren farmakolojik tedavisi, akut atak tedavisi ve profilaktik tedavi şeklinde olabilir. Akut atak tedavisi, baş ağrısı başladıktan sonra ağrıyı sonlandırmayı veya baş ağrısının ilerlemesini durdurmayı amaçlar. profilaktik tedavi ise, o anda baş ağrısı olmasa bile beklenen atakların sıklığını ve şiddetini azaltmayı amaçlar. profilaktik tedavi atak sıklığı, atak şiddeti ve atağın kişinin sosyal hayatını etkileme derecesine göre seçilebilir (51).

Migren tedavisinde seçilecek ilaç, baş ağrısına, komorbid hastalıkların varlığına ve daha önceki tedavilerin başarısına göre seçilir. Akut tedavi için kullanılan ilaçlar: migren spesifik olanlar ve olmayanlar şeklinde ayrılırlar. Migren spesifik olan ilaçlar, ergot türevleri ve triptanlardır. Spesifik olmayanlar arasında; Analjezik, nonsteroid antienflamatuar ilaçlar (NSAİD), anksiyolitikler, steroidler, majör trankilizanlar ve opioidler yer alır (52).

Akut atak tedavisi

Migren atağı sırasında görülen baş ağrısı çok şiddetli olduğu ve günlük işlevlerin sürdürülmesini etkilediği için acilen tedavi edilmelidir. Atak tedavisinin amacı ağrının başlangıcından sonraki iki saat içinde tüm belirtilerin ortadan kalkmasıdır. Hastada bulantı varsa IV damar yolu açılmalı, antiemetik verilmelidir. Bulantı ve kusma migrenin en kısıtlayıcı belirtilerinden biridir ve uygun biçimde tedavi edilmelidir. Öyküde daha önceki atak hikayesi ve kullandığı ilaçlar sorgulanmalıdır. Yetersiz atak tedavisinin, tablonun daha da ilerlemesine neden olarak kronik migrene yol açabilir (53).

Migren akut tedavisinde kullanılan ilaçlar

Analjezik ve Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar: Baş ağrısında tek başına aspirin veya asetaminofen gibi basit analjezikler ya da bunların kombine formları, hafif ya da orta şiddette baş ağrısında kullanılmaktadır. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların etki mekanizmaları siklooksigenaz enziminin inhibisyonuyla prostaglandin sentezinin önlenmesi yoluyla (54). Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ve opioid olmayan analjeziklerle yapılan 33 kontrollü çalışma incelenmiş, aspirin, ibuprofen, tolfenamik asit ve naproksen sodyumun migren tedavisinde placebodan üstün olduğu bulunmuştur. Asetaminofen (parasetamol) gastrik yan etkiler açısından nonsteroidlere göre daha güvenli olduğu bulunmuştur (55).

Ergotamin ve Dihidroergotamin: Analjeziklere cevap vermeyen orta şiddetli ve şiddetli migren ataklarının tedavisinde tercih edilirler. Ergotamin tartarat; bir ergopeptiddir ve D-Liserjik asitten oluşmaktadır. Dihidroergotamin ergotamine oranla daha güvenlidir ve daha az yan etkiye sahiptir. Yapılan çalışmalarda migren tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Gebelerde, kontrolsüz hipertansiyonda, sepsiste, karaciğer ve böbrek yetmezliğinde, koroner, serebral ve periferik damar hastalığı olanlarda kontrendikedir (56).

Triptanlar: Etki mekanizması selektif serotonin 5-HT_{1B/1D} agonisti yoluyla. Migren baş ağrısında etkili ve güvenli ilaçlardır. Orta şiddetli ve şiddetli ağrısı bulunan kişilerde tercih edilirler. Migren tedavisinde kullanılan triptanlar; Sumatriptan, Zolmitriptan, Eletriptan, Naratriptan, Rizatriptan ve Almotriptandır.

Triptanlar; iskemik kalp hastalığı, kararsız anjinası ve kontrolsüz hipertansiyonu bulunanlarda kontrendikedir (57,58).

Opioidler: Analjeziklere cevapsız ergot veya triptan kullanamayan hastalarda tercih edilirler. Opioidler gebelerde dikkatli kullanılmalıdır, haftada ikiden fazla kullanılmamalıdır.

Kortikosteroidler: Migrende yapılan çalışmalar kortikosteroidlerin etkili olduğunu göstermektedir. Etki mekanizmaları bilinmemektedir. Hidrokortizon ve Metil Prednizolonun intravenöz uygulamada etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir (59).

Profilaktik tedavi

Migren ataklarının sıklığını, süresini veya şiddetini azaltmak için profilaktik tedaviler kullanılır. Hemen atak öncesinde veya uzun süreli olmak üzere iki şekilde verilir. Atak öncesinde verilen profilaktik tedavide egzersiz gibi tetikleyici faktör varlığında egzersiz öncesinde tek doz verilebilir.

Profilaktik tedavi;

- Akut tedaviye rağmen günlük yaşam aktivitelerine engel olan tekrarlayıcı migren atakları,
- Akut atak tedavilerine cevapsızlık, kontrendikasyon veya rahatsız edici yan etkilerin bulunması,
- Akut atak tedavi ilaçlarının aşırı kullanımı,
- Hemiplejik migren veya kalıcı nörolojik hasar bırakma riski taşıyan ataklar,
- Çok sık tekrarlayan (haftada ikiden fazla) baş ağrıları,
- Hastanın tercihi durumlarında kullanılabilir (60).

Profilaktik tedavide tedaviye düşük dozla başlanmalı, doz yavaş yavaş terapötik etkiler görülene kadar artırılmalıdır. Tedavi süresi 2 ile 6 ay sürebilir, etkinlik tedavinin dördüncü haftasından sonra fark edebilir. Yararlar üç ay boyunca artmaya devam edebilir. Oral kontraseptifler, hormon replasman tedavisi, nifedipin veya nitrogliserin gibi vazodilatör ilaçlar tedavinin etkinliğini azaltabilirler (61).

Profilaktik tedavide ilaçlar azaltılarak kesilmelidir, çoğu hastada ilacın kesilmesinden sonra sürekli bir rahatlama olabilir veya eski doza gereksinim göstermeyebilir. Gebelik sırasında şiddetli ağrı veya kısıtlılık yaratan ataklar yoksa tedaviden mümkün olduğu kadar kaçınılmalıdır.

Profilaktik tedavide: Beta blokerler, antidepresanlar, kalsiyum kanal blokerleri, serotonin antagonistleri, antikonvülsanlar, NSAİİ ve diğer ilaçlar (vitamin, mineral) kullanılır. İlaç seçiminde etki, yan etki ve komorbid hastalık varlığı dikkate alınmalıdır (62).

Beta Blokerler: Beta-Blokerler; migren profilaktik tedavide yaygın olarak kullanılmaktadırlar ve atak sıklığını %50'den fazla azalttığı gösterilmiştir.

The Agency for Healthcare Policy and Research (AHCPR) Raporu'nda 75 tane beta blokerlerle yapılan çalışmada migren profilaktik tedavide beta blokerlerin etkili olduğu belirlenmiştir (63).

Propranolol 120-240 mg/gün dozunda migren profilaksisinde etkili olduğu bulunmuştur. Beta blokerlerin etki mekanizması kesin olarak bilinmemektedir, ancak antimigren etkileri β_1 reseptörlerin blokajına bağlı olabileceği düşünülmektedir (64).

Beta blokajı, presinaptik beta reseptörlerin blokajına ve norepinefrin salınımının azalmasına neden olmaktadır. Ayrıca locus ceruleus, beyin sapı ve süperior servikal ganglionda norepinefrin sentezinde de azalmaya yol açmaktadır. Beta blokerlerin etkisi muhtemelen santral mekanizmayla, bu da serotoninle ilişkili adrenerjik yoldaki β reseptörlerin inhibisyonuyla olmaktadır (65,66).

İntrinsik semptomimetik aktivitesi pozitif olan beta blokerlerin migren profilaktik tedavide etkili olmadıkları tespit edilmiştir. Bunlar; acebutolol, alprenolol, oxprenolol ve pindololdür.

Beta blokerlerin birçok yan etkileri mevcuttur, tedavide bunlar göz önüne alınmalıdır. Santral yan etkileri arasında yorgunluk, letarji, uyku bozukluğu, depresyon, hafıza kusurları ve halüsinasyon bulunur. Periferik yan etkileri arasında ise gastrointestinal şikayetler, egzersiz toleransında azalma, ortostatik hipotansiyon, bradikardi ve impotans bulunur (67,68).

Antidepresanlar: Farklı etki mekanizması bulunan birçok antidepresan ilacın migren profilaktik tedavisinde etkili olduğu bulunmuştur.

Trisiklik antidepresanlar (TCA), Selektif Serotonin Reuptake İnhibitörleri (SSRI) ve Selektif Noradrenerjik Reuptake İnhibitörleri (SNRI) ilaçlar reuptake inhibisyonuyla sinaptik norepinefrin veya serotonin miktarını artırarak etki ederler. Monoaminoksidaz İnhibitörleri (MAO) katekolamin yıkımını önleyerek etkili olurlar (69).

Antidepresan ilaç tedavisiyle, β adrenerjik reseptör dansitesinde azalma, norepinefrin ile stimüle edilen siklik AMP cevabında artış olmaktadır. Ayrıca serotoninin 5-HT₂ reseptörlerine bağlanmasında azalma olmaktadır. 5-HT₁ reseptörlerinde ise değişiklik gözlenmemektedir.

Trisiklik antidepresanlar, santral ve periferal endojen adenosin sistemiyle de ilişkili görünmektedir. Adenosin A₁, adenilat siklazı inhibe eder ve antinoziseptif etkiler ortaya çıkar (70).

TCA ilaçlarla tedaviye düşük dozla başlanmalı ve doz yavaş yavaş artırılmalıdır. TCA'ların yan etkileri antihistaminik ve antimuskarinik etkileriyle

açıklanabilir. Antimuskarinik yan etkiler; ağız kuruluğu, ağızda metalik tat, konstipasyon, baş dönmesi, konfüzyon, taşikardi, palpitasyon, bulanık görme, idrar retansiyonudur. Antihistaminik yan etkiler ise sedasyon ve kilo alımıdır. SSRI ilaçlar TCA ilaçlara göre daha az kardiyovasküler yan etkilere sahiptirler ve daha az kilo alımına yol açarlar (71-73).

Kalsiyum kanal bkokerleri: Kalsiyum, kalmodülin ve troponin gibi kalsiyum bağlayan proteinlerle birlikte kas kontraksiyonu, nörotransmitter ve hormon salınımı, enzim aktivitesi gibi birçok fonksiyonda rol oynar (74).

Voltaj bağlı kalsiyum kanallarının altı tane alt tipi vardır. Bular; T, L, N, P, Q ve R tipi kanallardır. Bunlardan T tipi kanallar düşük voltajla aktive olurken, diğer kanallar yüksek voltaj ile aktive olurlar (75).

Migren profilaksisinde kalsiyum kanal antagonistlerinin etki mekanizması kesin olarak bilinmemektedir, ancak vasküler düz kas kontraksiyonunu önleyerek ve prostaglandinlerdeki Ca^{+2} bağımlı enzimleri inhibe ederek etki ettikleri düşünülmektedir (76).

Verapamil 80 mg/gün ile tedaviye başlanıp günde 2 veya 3 kez şeklinde 640 mg/gün dozuna kadar çıkılabilir. Flunarizin günlük 5-10 mg/gün dozunda kullanılır.

Kalsiyum kanal blokerlerinin yan etkileri arasında; baş dönmesi, depresyon, vazomotor değişiklikler, tremor, gastrointestinal şikayetler, periferik ödem, ortostatik hipotansiyon ve bradikardi bulunur. Tedaviye cevap genellikle birinci haftada görülür (77).

Antikonvülzanlar: Farklı antikonvülzanlarla yapılan dokuz çalışmanın analizinde antikonvülzanların, migren profilaktik tedavide etkili oldukları bulunmuştur. Valproat, migren profilaksisinde Gaba Amino Bütirik Asit (GABA)'erjik nörotransmisyon yoluyla etkili olmaktadır. GABA'nın yıkımını inhibe ederek, sentez ve salınımını artırarak ve postsinaptik reseptörleri uyararak GABA miktarını artırmaktadır. Ayrıca Glutamat ve aspartat gibi eksitatör aminoasitleri inhibe etmekte ve dorsal raphe nükleusundaki serotonerjik nöronlara etki ederek ağrı kontrolü sağlamaktadır (78,79).

Valproat tedavide 250-500 mg/gün dozunda başlanır, doz ikiye bölünmüş olarak verilir ve yavaş yavaş artırılır. Maksimum 60 mg/kg/gün dozuna kadar çıkılabilir. Valproatın yan etkileri arasında sedasyon, saç dökülmesi, tremor, kognitif

performansta azalma, bulantı ve kusma yer alır. En ciddi yan etkisi hepatotoksisitedir (80,81).

Topiramate: Topiramate doğal olarak bulunan bir monosakkarit olan D-Fruktozun bir türevidir, ortalama yarı ömrü 21 saattir.

Edwards ve arkadaşları (82) topiramatin profilaktik tedavi olarak kullanıldığı plasebo kontrollü, çift kör çalışmada atak sıklığını %46.7 oranında azalttığını göstermiştir. Topiramate ile tedaviye 15-25 mg/gün dozuyla başlanmalı doz haftada bir 25 mg artırılarak 100-200 mg/gün dozuna kadar çıkarılabilir. Yan etkiler arasında kilo kaybı, pareteziler ve kognitif işlev bozukluğu bulunur (83).

Antiepileptik ilaçlar, migren ile birlikte epilepsi, anksiyete bozukluğu veya bipolar affektif hastalıklar bulunduğu tercih edilirler. Ayrıca β -blokerlerin sakıncalı olduğu depresyon, Raynaud hastalığı, astma ve diyabetli kişilerde de rahatlıkla kullanılabilirler (84).

Serotonin Antagonistleri: Migren profilaktik tedavide serotonin 5-HT_{2B} ve 5-HT_{2C} reseptör antagonistleri kullanılırlar. Bunlar; methysergide, siproheptadine ve pizotifen gibi ilaçlardır.

Metiserjid sistemik ergot alkaloididir. Etki mekanizması 5-HT₂ reseptör antagonisti ve 5-HT_{1B/1D} reseptör agonisti yoluyla. Yapılan çalışmalarda migren profilaktik tedavide etkili olduğu bulunmuştur. Yan etkileri arasında; kas ağrıları, kladikasyon, bulantı, kilo alma, halüsinasyonlar, retroperitoneal ve pulmoner fibrozis bulunur. Ciddi yan etkilerinin bulunması kullanımını sınırlamaktadır (85).

Pizotifen yapısal olarak siproheptadin ve TCA'lara benzerlik gösteren benzosikloheptatofen türevidir. Yarı ömrü 23 saat kadardır ve günlük tek doz şeklinde kullanılır. Pizotifen hem 5-HT₂ hemde Histamin-1 antagonistidir. Migren profilaksisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Tedaviye 0.5 mg/gün dozuyla başlanır, doz 3 mg/güne kadar artırılabilir (86).

Magnezyum: Magnezyum migren patofizyolojisinde rol oynamakta ve magnezyum tedavisiyle migren atak sıklığı ve süresinde belirgin düşüş gözlenmektedir. 600 mg oral magnezyum ile yapılan 81 hastalık çalışmada 9-12 haftalık süreyle magnezyum profilaksisini takiben migren atak sıklığında %41.6 azalma gözlenmiştir (87). Magnezyumun migrendeki etki mekanizmasının serebral vasküler düz kaslardaki N-K ATP'az enzimini inhibe ederek kalsiyum bağımlı

vazokonstriksiyonu önlemekte ve böylece migren atağının ortaya çıkışını engellemektedir. Ayrıca NMDA reseptörlerini bloke ederek glutamin ilişkili spreading depresyonu inhibe etmesiyle de migren atağını engellediği düşünülmektedir (88). Tedavide 600 mg/gün, ikiye bölünmüş dozlarla kullanılır. Yan etkiler arasında diare ve gastrik irritasyon bulunmaktadır.

Botulinium Toxin tip A (Botox): Botulinium toksininin migren ve gerilim tipi baş ağrısında yararlı etkileri gözlenmiştir. Botulinium toksininin antinoziseptif etkileri mevcuttur, ratlarda yapılan çalışmalarda trigeminal gangliodan CGRP salınımını engellediği gösterilmiştir (89).

Silberstein ve arkadaşları (90) kronik orta-ileri şiddette migren hastalarında glabella, temporal ve frontal kaslara simetrik yapılan 25 ya da 75 ünite botulinium toksini uygulamışlardır. 1, 2 ve 3 aylardaki ağrı sıklığı ve şiddetinde belirgin azalma tespit etmişlerdir. Botox uygulaması 3-6 ayda bir tekrarlanır. Uygulama dikkatli yapılmalı ve ptosis açısından dikkatli olunmalıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

01.04.2003 ve 01.04.2004 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Polikliniğine başvuran IHS tanı kriterlerine göre migren tanısı alan 20 aurasız ve 10 auralı migren hastası çalışmaya alınmıştır. Ayrıca VEP için 20, SPECT için 10 sağlıklı kontrol gurubu çalışmaya dahil edildi.

Hastalara profilaktik magnezyum tedavisi başlamadan bir hafta önce SPECT ve VEP tetkikleri yapıldı. Hastalara daha sonra 600 mg oral magnezyum tedavisi başlandı. Tedaviyle birlikte migren atak sıklığı, migren ağrı şiddeti, poliklinik kontrolleriyle kaydedildi. Hastaların tedavilerinin ikinci ayında SPECT ve VEP tetkikleri tekrar yapıldı..

ÇALIŞMAYA ALMA KRİTERLERİ

- 1- >16 yaşında olması,
- 2- IHS tanı kriterlerine göre kesin migren tanısı alması,
- 3- Ayda 2 veya daha fazla migren atağı olması,
- 4- Migren nedeniyle profilaktik tedavi gereksinimi olması,
- 5- Çalışmaya katılmayı engelleyecek sistemik bir hastalığı olmaması,
- 6- Çalışmaya katılmayı kabul etmesi.

VEP YAPILIŐI

Hasta ve sağlıklı kontrollerin VEP tetkikleri Erciyes Üniversitesi Tıp Fakóltesi Nöroloji AD. Elektrofizyoloji laboratuvarında (medelec synergy,England, philips monitor) ile yapıldı.

- Hastalar sessiz, loő odaya alındı,
- Monitörden 1 metre uzaklığa oturtuldu,
- Aktif elektrod (OZ) , referans elektrod (FZ) noktasına yerleőtirildi,
- Sırasıyla birer gözleri kapatılıp, fiksasyon noktasına bakması sağlandı,
- Hastaların N75, P100 ve N145 dalga pikleri kaydedildi.

SPECT İÇİN HASTA HAZIRLIĞI

- Enjeksiyon için radyofamasötik enjeksiyonundan önce sol kolda damar yolu açıldı,
- Enjeksiyon yapılacak oda loő ve sessiz haldeydi,
- Hastanın gözleri bir bantla kapatıldı,
- Enjeksiyon İV bolus şeklinde yapıldı,
- Enjeksiyon sonrası radyofamasötiğin serebral tutulumunun maksimuma ulaşması için yarım saat beklendi.

SPECT GÖRÜNTÜLEMESİ

Çekimler Erciyes Üniversitesi Tıp Fakóltesi Nükleer Tıp AD' da yapıldı.

- Hasta sırt üstü pozisyonda, baş hafif fleksiyonda (serebellumun görüntü alanında kalacak şekilde) şekilde yatırıldı,
- Görüntüler 360° dönebilen gamma kamera sistem (Toshiba GCA 602 A/SA, Japan) ve LEAP kollimatör ile 64 x 64 matrikste 30 saniyelik olarak kaydedildi,
- Pixel büyüklüğu 5.5 mm,
- Butterworth fitler (cut-off frequency =0,25, power factor =8) ile filtre edilerek görüntülerin yeniden yapılandırılması sağlandı,
- Transaxial görüntüler, orbitomeatal çizgiye getirildikten sonra sagittal ve koronal görüntüler oluşturuldu.

GÖRÜNTÜLERİN ANALİZİ

Görüntüler otomatik 3D görüntü analizi software package (MEDX, Sensor)' a aktarıldı, daha sonra analiz alanında bu görüntüler formatlandı.

Formatlanmış görüntüler Statistical parametric Mapping (SPM) 2 software package'a aktarıldı.

SPM' ye aktarılan görüntüler Talariach and Tournoux koordinat sistemine göre yeniden düzenlendi. Görüntüleme 'Gaussian filter with a kernel of 12 mm' filtre kullanıldı, FWHM yöntemiyle görüntüler düzleştirildi. Artefaktlar ve sinyal farklılıkları temizlendi.

SPM general linear modeli kullanılarak analizler yapıldı, değişiklikler Z skoru olarak verildi. $P < 0.01$ anlamlı kabul edildi.

İSTATİSTİK

İstatistiksel analiz için SPSS 10.0 programı kullanıldı. Parametrelerin dağılımlarının değerlendirilmesinde Kolmogorov-Smirnov Testi kullanıldı. $p < 0.05$ olanlar için non parametrik, $p > 0.05$ olanlar için parametrik testler kullanıldı. Auralı ve aurasız migren hastalarının tedavi öncesi ve kontrol gurubu VEP değerlerini karşılaştırmak için ANOVA testi, tedavi öncesi ve tedavi sonrası VEP değerlerini karşılaştırmak için simple T testi ve tedavi öncesi ve sonrası atak sıklığını değerlendirmek için Wilcoxon Test kullanıldı. $P < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya IHS tanı kriterlerine göre migren tanısı alan, çalışma kriterlerine uygun 20 aurasız,10 auralı migren hastası olmak üzere 30 hasta dahil edildi. Bunlardan dört tanesi erkek, 26 tanesi kadın hastaydı. Hasta grubunun yaşları (20-53) arasındaydı ve yaş ortalaması 36.6 olarak bulundu.

VEP için alınan kontrol grubu kişiler 18-57 yaşları arasında ve yaş ortalaması 35.3 idi. SPECT için alınan kontrol grubunun yaşları 20-52 arasındaydı yaş ortalaması 32.2 idi.

Hasta ve kontrol grupları arasında yaş yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$) (Tablo 1).

Tablo 1: Grupların yaş dağılımı

Gruplar	Yaş	p
Migren Grubu (Hastalar) (n=30) (mean±SD)	36.6±9.31	>0.05
VEP Kontrol Grubu (n=20) (mean±SD)	35.3±10.60	>0.05
SPECT Kontrol Grubu (n=10) (mean ±SD)	32.2±4.63	>0.05

Profilaktik tedavi öncesi migren hastalarının, VEP latans ve amplitüdlerinin, sağlıklı kontrollerin VEP latans ve amplitüdü ile karşılaştırıldığında, VEP

amplitüdleri migren grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). VEP latansları arasında istatistiksel olarak fark bulunamamıştır ($p>0.05$).

Tablo 2: Migren hastalarında, profilaktik tedavi öncesi, VEP latans ve amplitüdlerinin kontrol grubuyla karşılaştırılması

VEP	Migren (n:30) (mean± SD)	Kontrol (n:20) (mean± SD)	p
P100	100.5±3.8	98.19±3.6	.152
Amplitüd (mV)	5.88±1.2	4.57±1.00	.000

VEP:Görsel Uyarılma Potansiyelleri.

Profilaktik tedavi öncesi ve sonrası VEP latans ve amplitüd değerleri Tablo 3'te verilmiştir. Tedavi öncesi ve sonrası VEP amplitüdü karşılaştırıldığında, tedavi sonrası VEP amplitüdünde, istatistiksel olarak anlamlı düşüş gözlenmiştir. VEP latansı açısından yapılan incelemede tedavi öncesi ve sonrası arasında fark bulunamamıştır ($p<0.05$).

Tablo 3: Profilaktik tedavi öncesi ve sonrası VEP latans ve amplitüdlerinin karşılaştırılması

VEP	Tedavi öncesi (n:30) (mean± SD)	Tedavi sonrası (n:17) (mean± SD)	p
P100	100.52±3.8	99.92±2.6	.359
Amplitüd (mV)	5.88±1.23	5.62±1.07	.041

Auralı ve aurasız migrenli hastaların VEP latans ve amplitüdlerinin karşılaştırılması, Tablo 4'te verilmiştir. Auralı ve aurasız migren hastalarının VEP latansları arasında, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0.05$). VEP amplitüdü karşılaştırıldığında, auralı migren grubunda VEP amplitüdü istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).

Tablo 4:Auralı ve Aurasız migrenli hastaların VEP latans ve amplitüdlerinin karşılaştırılması

VEP	Aurasız migren (n:20) (mean± SD)	Auralı migren (n:10) (mean± SD)	p
P100 (ms)	100.35±3.8	100.17±3.7	.897
Amplitüd (mV)	5.86±1.0	6.88±1.9	.035

Profilaktik tedavi sonrası migren hastalarıyla, kontrol grubu arasındaki VEP latans ve amplitüdlerinin karşılaştırılması Tablo 5’te verilmiştir. Tedavi sonrası migren hastalarıyla kontrol grubu arasında, VEP latansları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$). Aynı guruplar arasında VEP amplitüdlerinin karşılaştırılmasında ise migren hastalarında VEP amplitüdü istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).

Tablo 5: Profilaktik tedavi sonrası migren hastalarıyla, kontrol grubu arasındaki VEP latans ve amplitüdlerinin karşılaştırılması

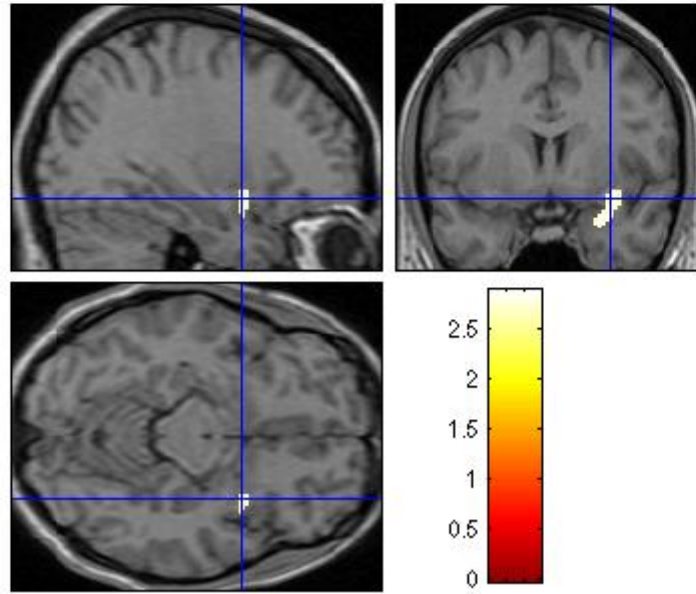
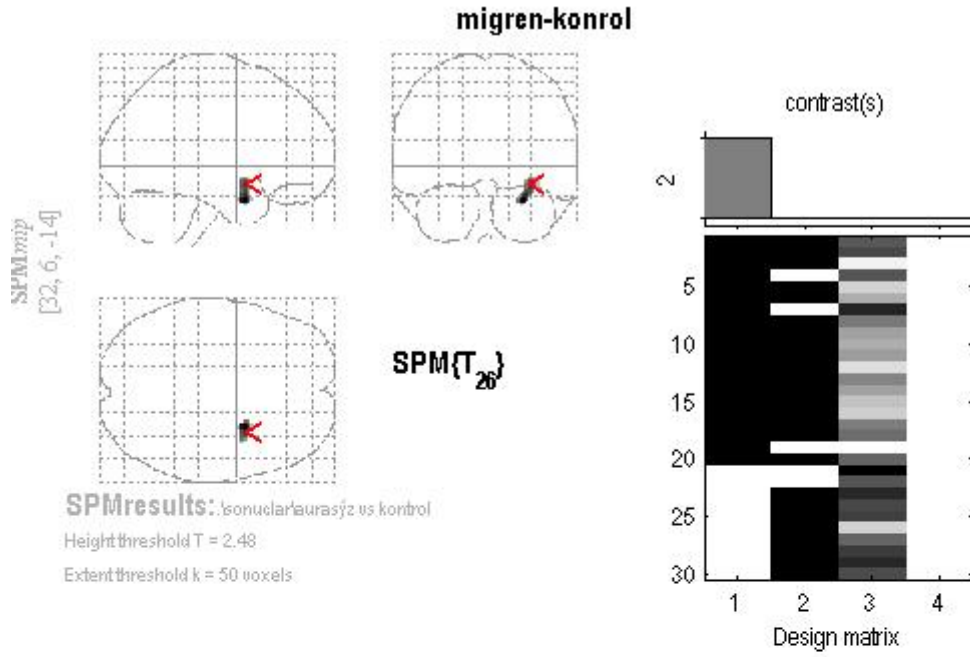
VEP	Kontrol Gurubu (n:20) (mean± SD)	Tedavi sonrası (n:17) (mean± SD)	p
P100(ms)	98.19±3.6	99.92±2.6	0.101
Amplitüd (mV)	4.57±1.00	5.62±1.07	0.003

Magnezyum profilaksisi ile birlikte migren atak sıklığı ve görsel ağrı şiddetinin değerlendirilmesi Tablo 6’ da verilmiştir. Tedavi sonrası atak sıklığında %42.8 ve görsel ağrı şiddetinde %50 azalma gözlenmiştir.

Tablo 6: Magnezyum profilaksisi ile atak sıklığı ve görsel ağrı şiddetinin karşılaştırılması

Atak Sıklığı		VAS*	
(Tedavi öncesi) n:32 median (min-max)	(Tedavi sonrası) n:20 median(min-max)	(Tedavi öncesi) n:32 median(min-max)	(Tedavi sonrası) n:20 median (min-max)
3.5 (2-5)	2 (0-4)	7.2 (5-9)	3.6 (0-5)
P<0.05		P<0.05	

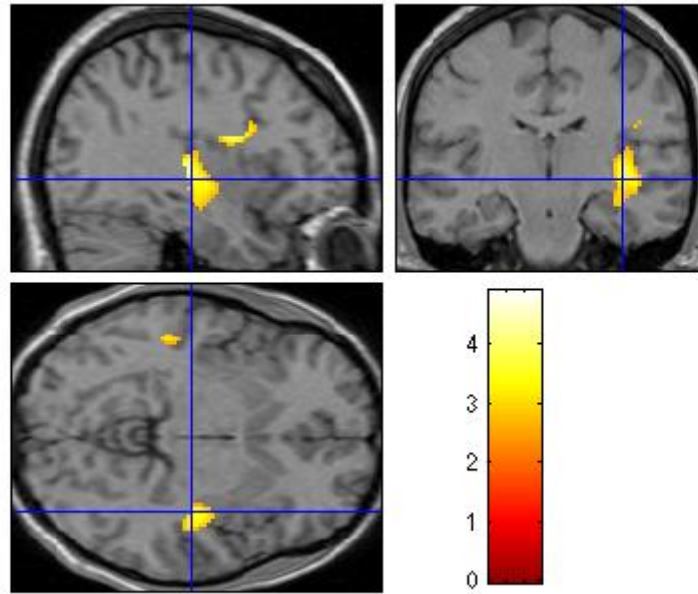
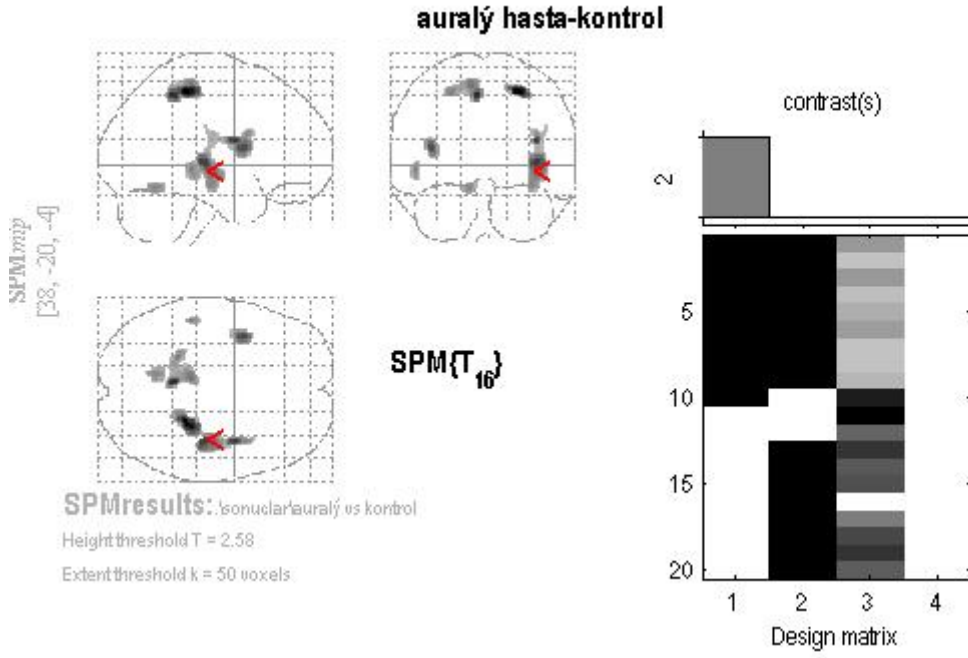
VAS: Görsel Ağrı Skalası



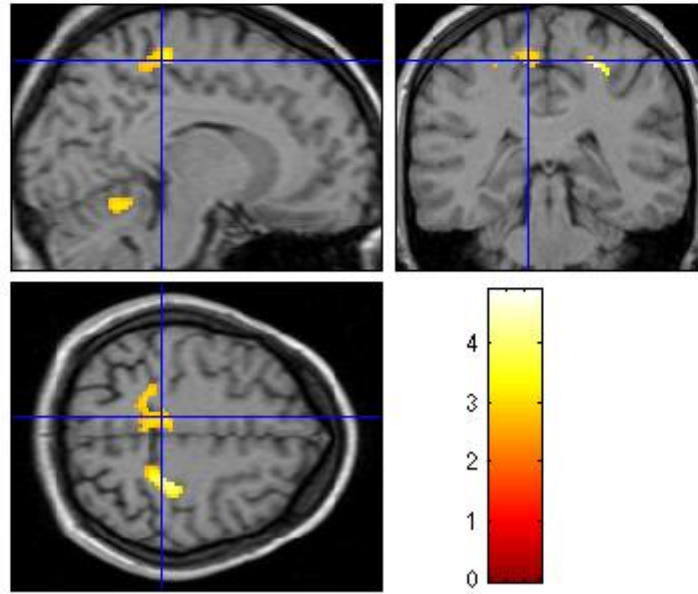
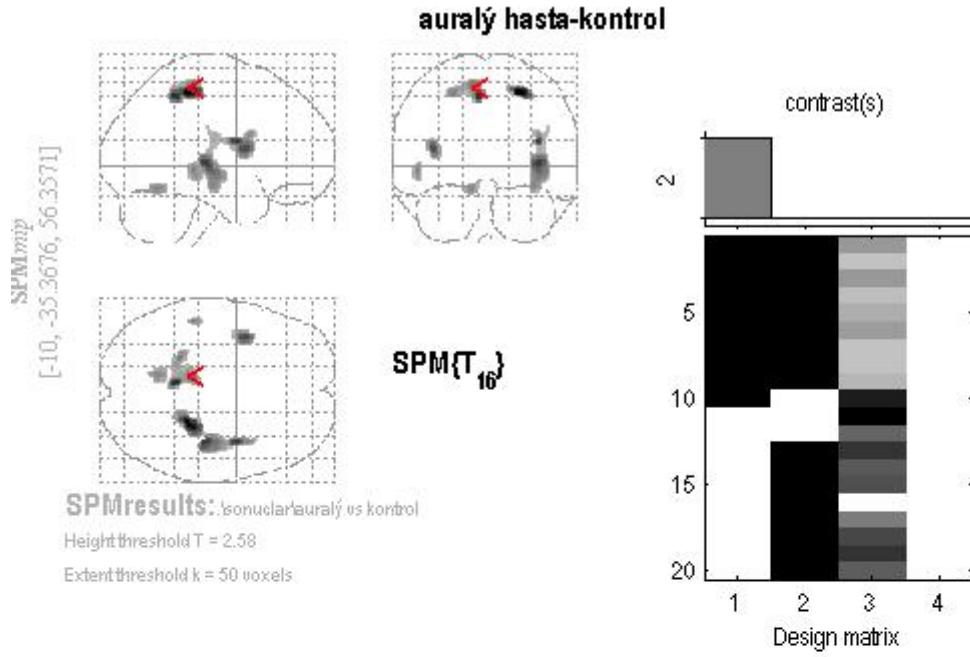
Şekil 1: Aurasız migren hastalarıyla, sağlıklı kontrollerin beyin kan akımı değişikliklerinin karşılaştırılması

Aurasız migren hastaları ile sağlıklı kontrollerin SPECT görüntülerinin karşılaştırılması şekil 1’de gösterilmiştir. Analiz, general linear model ile yapıldı. Yaş ve cinsin etkisini ortadan kaldırmak için her ikisi de kofaktör alındı. $P < 0.01$ anlamlı kabul edildi. Aurasız migren hastaları ve sağlıklı kontrollerin, SPECT görüntüleri karşılaştırıldığında, aurasız migren hastalarında, inferior frontal ve

temporal bölgelerde kanlanmada, istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma bulguları gözlenmiştir ($P < 0.01$).

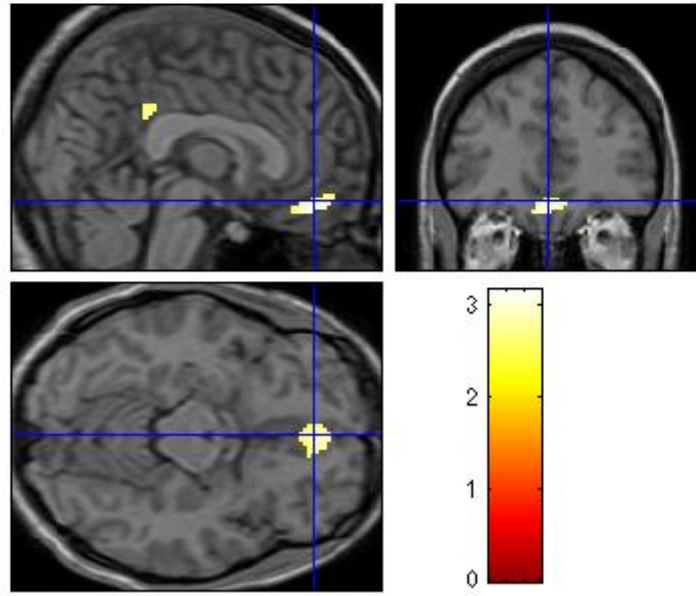
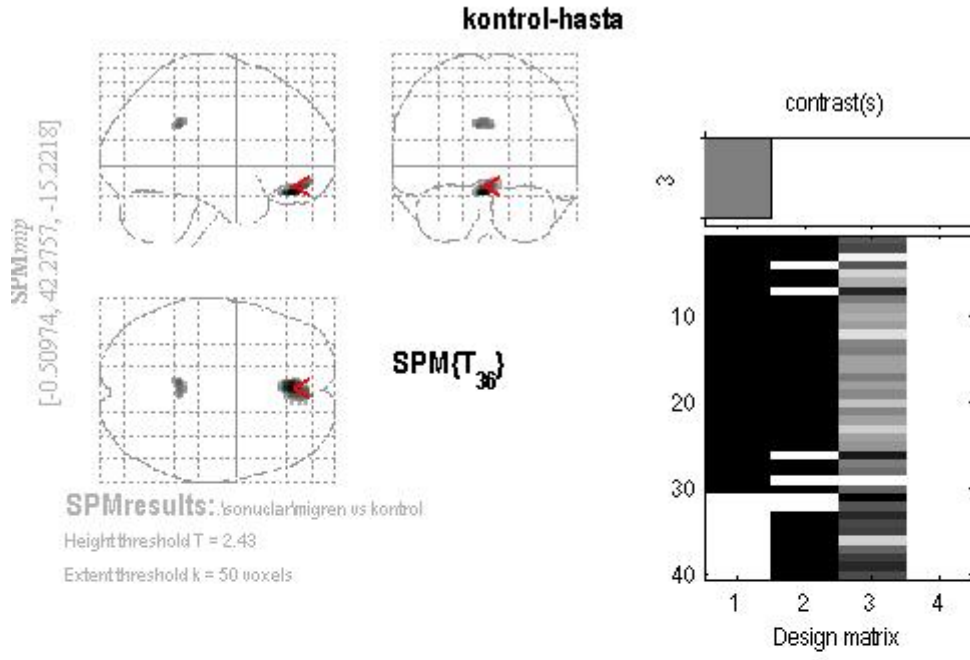


Şekil 2: Auralı migren hastalarıyla, sağlıklı kontrollerin beyin kan akımı değişikliklerinin karşılaştırılması



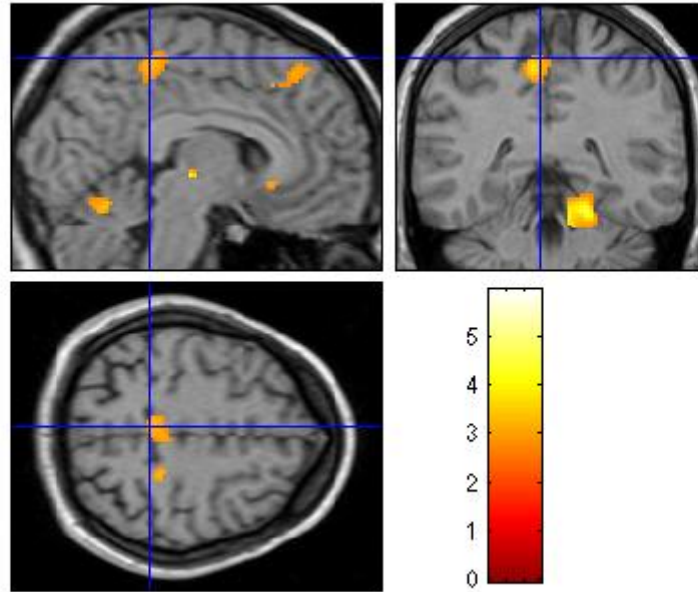
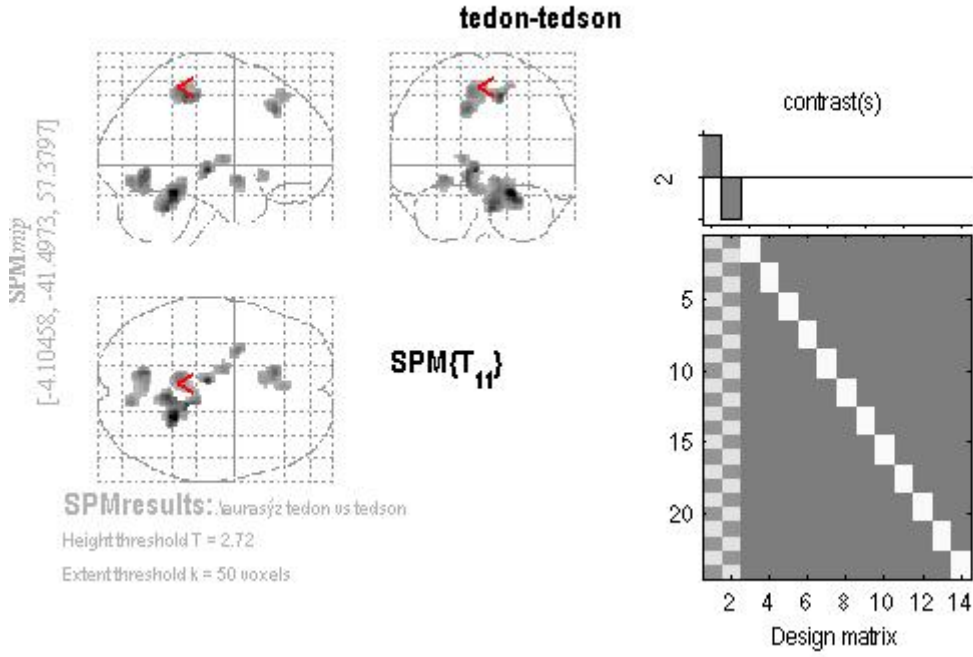
Şekil 3: Auralý migren hastalarıyla, sağlıklı kontrollerin beyin kan akımı değişikliklerinin karşılaştırılması

Auralý migren hastaları ve kontrol grubundaki kişilerin SPECT görüntülerinin analizleri şekil 2 ve 3'te gösterilmiştir. Analiz sonucunda, auralý migren hastalarında, kontrol gurubuna göre frontal, oksipital ve temporal bölgelerde kan akımında istatistiksel olarak anlamlı azalma bulguları gözlenmiştir ($p < 0.01$).



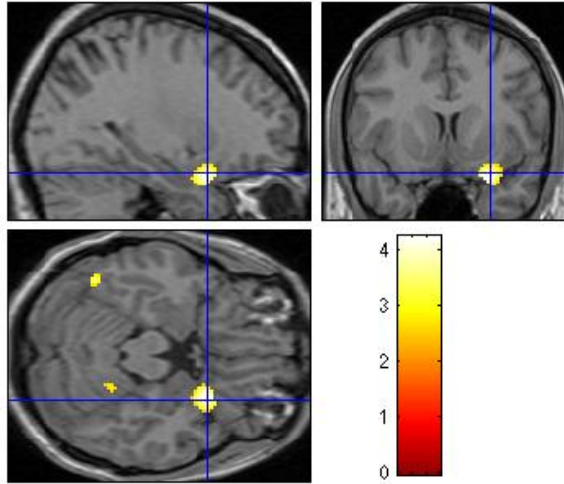
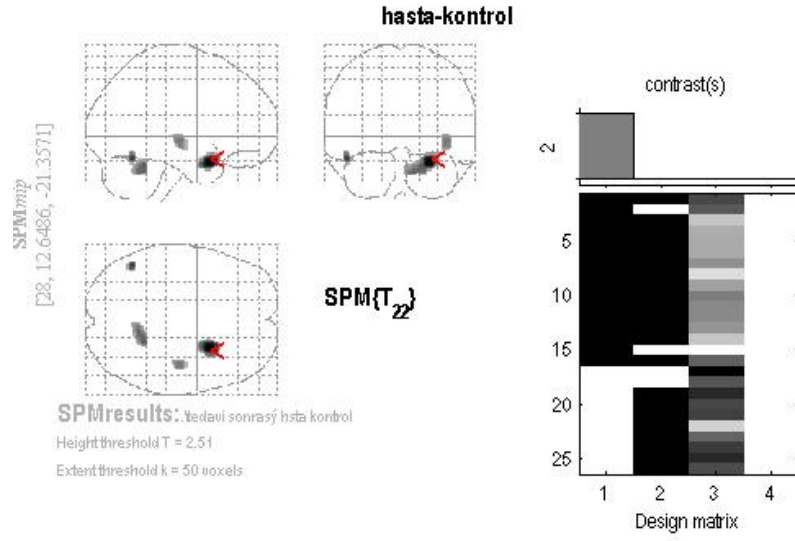
Şekil 4: Migren hastaları ile sağlıklı kontrollerin beyin kan akımı değişikliklerinin karşılaştırılması

Auralı ve aurasız migren hastalarından oluşan grupla sağlıklı kontrollerin SPECT görüntülerinin karşılaştırılması şekil 4 ile gösterilmiştir. Analiz, general linear model ile yapılmıştır. $P < 0.01$ anlamlı kabul edilmiştir. Auralı ve aurasız hastalardan oluşan grupla kontrol grubunun karşılaştırılmasında, migren grubunda frontal ve temporal bölgelerde istatistiksel olarak anlamlı derecede kan akımında azalma bulguları gözlenmiştir ($p < 0.01$).



Şekil 5: Aurasız migrenli hastaların profilaksi öncesi ve sonrası beyin kan akımı değişikliklerinin karşılaştırılması

Aurasız migrenli hastaların profilaksi öncesi ve sonrası SPECT görüntülerinin karşılaştırılması şekil 5'te gösterilmiştir. Analizler, Paired t testi ile yapılmıştır. Profilaktik tedavi sonrası frontal, temporal ve oksipital bölgelerde istatistiksel olarak anlamlı derecede kan akımında artış bulguları gözlenmiştir ($p < 0.01$).



Şekil 6: Migren gurubu hastalarda profilaksi öncesi ve sonrası beyin kan akımı değişikliklerinin karşılaştırılması

Analizler paried t testi ile yapılmıştır. Analiz sonucunda Migren gurubu hastalarda profilaksi sonrası, frontal ve temporal bölgelerde kanlanmada, istatistiksel anlamlı artış bulguları saptanmıştır ($p < 0.01$).

TARTIŞMA

Migren, şiddetli başağrıları ve otonom nörolojik semptomlarla tanımlanan yaygın bir nörovasküler hastalıktır. Klinik gözlemlerde migren hastalarında görmeyle ilgili semptomlar gözlenmektedir ve auraların %80-90'ı görmeyle ilgilidir. Migren ataklarının çoğunda ışığa duyarlılık mevcuttur. Migren hastalarında interiktal dönemde görme fonksiyonlarının normal kontrol grubundan farklı olduğu gösterilmiştir. VEP görsel yolun değerlendirilmesini sağlayan fonksiyonel bir yöntemdir. Migren hastalarında daha önceden iktal ve interiktal dönemlerde VEP ile ilgili yapılmış çalışmalar bulunmakla birlikte elde edilen sonuçlar birbiriyle çelişkilidir.

Khalil ve arkadaşları (91), migren hastalarında, pattern VEP tetkikinde P100 latansını auralı ve aurasız migren hastalarında, normal kişilerle karşılaştırıldığında uzamış olarak bulmuşlardır. Bu uzama hastalık süresi ve aura semptomlarıyla ilişkili bulunmamıştır.

Bu bulguların tam tersine, Mariani ve Drake (92,93) migren hastalarında P100 latansını normal bulmuşlardır. Kontrol gurubu sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

Spreatico ve arkadaşları (94) ise ilginç olarak tedavi almayan migren hastalarında, migren profilaksisi alan hastalarla P100 latansını karşılaştırdıklarında, tedavi almayan grupta P100 latansını daha düşük bulmuşlardır. P100 latansı düşük

hasta gurubunda, tedavi sonrası P100 latansını, sağlıklı kontrol gurubuyla karşılaştırdıklarında ise istatistiksel olarak fark bulamamışlardır. Bizim çalışmamızda auralı ve aurasız migren gurubunda, P100 latansını, sağlıklı kontrollerle karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık.

Migren hastalarında, yapılan VEP P100 latans çalışmalarında çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Uzamış, normal veya düşük olarak bulunan sonuçlar mevcuttur. Migren hastalarındaki bu çelişkili sonuçları açıklamak zordur, ancak bu çelişkili sonuçları vizüel sistemdeki duyuşal girdilerin dismodülasyonuna, yani merkezi transmitter sistemindeki değişikliklerle birlikte inhibisyon eksikliği ya da eksitasyon artışına bağlı olarak, farklı kişilerde farklı duyarlılıkların olabileceği şeklinde açıklanmaktadır. Profilaktik migren tedavisiyle bu farklılıkların ortadan kalkması P100 latansının sağlıklı kişilerle aynı bulunması ve migren akut atak dönemlerinde uzamış bulunması da bu görüşü desteklemektedir (94).

Diener ve arkadaşları (95) santral etkili ilaçlarla (kalsiyum kanal blokerleri, selektif ve nonselektif β blokerlerle) yapılan çalışmalarda migren profilaktik tedavisi ile birlikte tedavi sonrası P100 latansında belirgin azalma tespit etmişlerdir. Bunu da yine görsel girdilerin dismodülasyonundaki düzelmeye açıklamışlardır. Bizim çalışmamızda magnezyum 600 mg/gün profilaktik tedavi ile birlikte, profilaksi öncesi ve sonrası VEP latansları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık

Çocuk ve adölesan migren hastalarında elde edilen VEP sonuçları da çelişkilidir: Rossi, Martinovic ve Brinciotti (96,97,98) normal sonuçlar elde ederken Bockowski (99) VEP latans ve amplitüdünde artış, Aloisi ve arkadaşları (100) ise VEP latansında kontrol gurubuyla karşılaştırıldığında kısalma bulguları elde etmişlerdir. Bu çelişkili sonuçların da yine erişkinlerde olduğu gibi duyuşal girdilerdeki dismodülasyona ve görsel yoldaki hipereksitabiliteye bağlı olabileceğini belirtmişlerdir.

Migren hastalarında, VEP amplitüdüyle ilişkili çalışmalarda ise normal sonuçlar bulunsa da, genellikle interiktal ve iktal dönemlerde normal kontrollere göre VEP amplitüdünün arttığı gözlenmiştir. Bu artış iktal dönemde ve hastalık süresi uzun olanlarda daha belirgindir (91).

Afra ve arkadaşları (101) migren hastalarında, normal kontrollerle karşılaştırıldığında VEP amplitüdünü yüksek olarak bulmuşlardır. VEP

amplitüdündeki bu artış hastalık süresi ve klinik görünümle ilişkili bulunmamıştır. Uyarının 15 dakika sürdürülmesiyle migrenli hastaların VEP amplitüdlerinin belirgin şekilde arttığı gözlenmiştir. Migren hastalarındaki bu artışı, habitüasyon yeteneğindeki bozulmayla açıklamışlardır. Olekers (102) migrende habitüasyon davranışının genellikle bozulmadan çok uyarılma koşullarına bağlı olarak karmaşık bir yolla etkilendiğini gözlemlemiştir. Migren hastalarındaki bozulan bu habitüasyon davranışının, habitüasyonla birlikte duyuşal kortekste laktat birikimine bağılı olarak kısıtlanan preaktivasyon düzeyine bağılı olarak oluştuğunu belirtmiştir.

Shibata ve arkadaşları (103) auralı migren grubunda kontrollerle karşılaştırıldığında VEP amplitüdünü yüksek olarak bulurlarken, aurasız migren grubunda normal olarak bulmuşlardır. Tagliati (104)' de benzer sonuçlar bildirmiştir. Özellikle auralı migrenli ve vizüel aurası olanlarda bu artış daha belirgindir. VEP amplitüdündeki bu artışın, vizüel sistemde atak döneminde oluşun geçici iskemiye bağılı olabileceğini düşünmüşlerdir.

Khalil ve arkadaşları (91) auralı ve aurasız migren grubunda VEP amplitüdünü normal kişilerden daha yüksek bulmuşlar ve hastalık süresiyle birlikte VEP amplitüdünün normalin altına düştüğünü bildirmişlerdir. Bu düşüş özellikle auralı migren grubunda daha belirgin olarak bulunmuştur. VEP amplitüdündeki bu düşüşün migren ataklarıyla birlikte optik sistemdeki hasarın kalıcı hale geldiğini göstermektedir.

Bizim çalışmamızda interiktal dönemde auralı ve aurasız migren hastalarında sağıklı kontrollerle karşılaştırdığımızda, VEP amplitüdünün migren grubu hastalarda, sağıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu, auralı ve aurasız migrenli hastaları karşılaştırdığımızda ise auralı migrenli hastalarda, istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğunu tespit ettik.

Diener ve arkadaşları (95) santral etkili üç ilaçla (propranolol, nifedipin, metoprolol) yapılan migren profilaksisiyle, tedavi öncesi ve sonrası VEP amplitüdlarını karşılaştırdıklarında tedavi sonrası VEP amplitüdünde belirgin düşme tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda 600mg/gün magnezyum profilaksisi sonucu, tedavi öncesi ve sonrası VEP amplitüdlarını karşılaştırdığımızda, tedavi sonrası VEP amplitüdünde istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüş gözlemledik. Tedavi sonrası, VEP amplitüd değerlerini, sağıklı kontrollerle karşılaştırdığımızda, kontrol

gurubuna göre hala istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit ettik.

Migren hastalarındaki, VEP amplitüd değerlerindeki artışın, migren atakları nedeniyle optik sistemdeki reversibl iskemik hasara bağlı olabileceği düşünülmektedir. Özellikle auralı migren grubunda ve görsel aurası olanlarda daha yüksek bulunması, iktal dönemde interiktal döneme göre daha yüksek olması da bu görüşü desteklemektedir. Ayrıca migren atağı boyunca Leao'nun Spreading depresyonuna bağlı olarak sabit hızla yayılan depresyon dalgasına bağlı olarak vizüel sistem hiperexitabl hale gelmekte, bu da VEP amplitüdünde artışa yol açmaktadır.

Magnezyum tedavisiyle birlikte VEP amplitüdündeki bu düşüş magnezyumun Na-K ATP'az enzimi inhibe ederek membran stabilizasyonunu artırması ve hipereksitabiliteyi azaltmasıyla açıklanabilir. Ayrıca magnezyumla birlikte migren atak sıklığında azalmaya bağlı olarak vizüel sistemde oluşabilecek iskemik hasarı önlemesi de katkıda bulunmaktadır.

Drake ve arkadaşları (93) migren hastalarında VEP latans ve amplitüdünde artışla birlikte beyin sapı uyarılma potansiyellerinde de I-V ve III-V intermik latansında uzama tespit etmişlerdir. Bu durumun Rafe kortikal serotonerjik yolaktaki düşük interiktal serotonin düzeyiyle ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Serotonin vizüel sistemdeki duyuşal girdilerin modülasyonunda önemli rol oynadığı ve ayrıca düşük serotonin düzeyinin, duyuşal korteksteki düşük preaktivasyon düzeyine yol açtığı da düşünülmektedir.

VEP noninvaziv bir yöntemdir. Migren hastalarında özellikle auralı migren hastalarında iktal ve interiktal dönemlerde VEP amplitüdünün artışı gösterilmiştir. Faydalı ve özgül bir yöntem olarak migren hastalarında kullanılabilir.

Yapılan çalışmalarda migrenli hastalarda interiktal, eritrosit ve monoküler hücrelerde magnezyum seviyesinin düşük olduğu bulunmuştur. Ayrıca serum ve BOS'ta interiktal ve iktal dönemlerde magnezyum seviyesinin düşük olduğu da gösterilmiştir. Fosfor-31'le yapılan magnetik rezonans spektroskopisi çalışmasında beyin dokusunda magnezyum seviyesinin düşük olduğu gösterilmiştir (105). Magnezyum yerine koyma tedavisiyle birlikte migren atak sıklığındaki değişiklikler araştırılmıştır.

Magnezyum profilaksisi ile yapılan çalışmada, Peikert ve arkadaşları (87), 600 mg/gün oral magnezyum tedavisiyle birlikte atak sıklığında %41.6 azalma saptamış, ortalama atak süresi ve ağrı şiddeti placeboya göre azalmış, ancak istatistiksel olarak fark bulamamışlardır.

Pfaffenrath ve arkadaşlarının (88) yaptığı çalışmada ise 500mg/gün (20mmol/lt) magnezyum ile migren atak sıklığında, plasebo alan hastalarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark bulunamamıştır, ancak atak süresinde %50 azalma tespit edilmiştir. Atak sıklığındaki etkisizliğin magnezyum tuzlarına (dicitrate–aspartat) bağlı olabileceği düşünülmüştür. Magnezyum tedavisiyle birlikte %45.7 hastada yan etkiler gözlenmiştir. Bunlardan 5 hastada diyare, 3 hastada çarpıntı, 5 hastada yumuşak gaita gözlenmiş ve 3 hasta yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakmıştır.

Bizim çalışmamızda, IHS tanı kriterlerini dolduran 30 migren hastasında 600 mg/gün oral magnezyum tedavisiyle birlikte atak sıklığında %42.8 azalma ve migren ağrı şiddetinde %50 azalma tespit ettik

Peikart ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, magnezyum alan hastaların %18.6'sında diyare ve %4.7'sinde gastrik irritasyon gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda, 4 hastada (%13) gastrik irritasyon gözlendi, hastaların hiçbirisinde tedaviyi bırakacak derecede ishal gözlenmedi.

Magnezyum eksikliğinin, migren ataklarının ortaya çıkmasında önemli rolünün olabileceği hipotezini, magnezyum profilaksisini takiben atak sayısı ve süresinin azalması desteklemiş ve profilaktik tedavide magnezyumun etkili ve güvenli bir ilaç olduğu gösterilmiştir.

SPECT serebral kan akımını ölçmede noninvaziv, yüksek rezolüsyonlu bir tekniktir. Yaklaşık 30 yıldır beyin kan akımını ölçmek için kullanılmaktadır. Migren hastalarında beyin kan akımı değişikliklerini içeren iktal ve interiktal birçok çalışma mevcuttur, birbiriyle çelişen pek çok sonuç bulunmaktadır.

Aurasız migren hastalarında, interiktal dönemde yapılan SPECT çalışmalarında ağrının başladığı hemisferde diğer hemisferle karşılaştırıldığında beyin kan akımında asimetrinin olduğu ve kortikal bölgelerde kan akımında azalma olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (106,107). Ayrıca iktal ve interiktal dönemlerde kan akımında herhangi bir değişikliğin bulunmadığı çalışmalarda

mevcuttur. Bizim çalışmamızda, 20 aurasız migren hastasının interiktal SPECT görüntüleri sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, migren hastalarında inferior frontal ve temporal bölgelerde kanlanmada azalma bulguları gözlenmiştir..

Migren hastalarındaki azalmış kortikal hipoperfüzyon bulgularının, beyin kan damarlarındaki vazomotor regülasyonun lokal hasarına bağlı olabileceği düşünülmektedir (108). İnteriktal dönemlerde hipoperfüzyon bulgularının bulunması bu hasarın kalıcı olduğunu göstermektedir.

Auralı migrenli hastalarda, çekilen SPECT görüntülerinde interiktal dönemlerde, aurayla ilişkili bölgelerde, beyin kan akımında azalma bulguları gözlenmektedir. İktal dönemlerde bu bulgular daha belirgin olmaktadır. Bu bulguların tam tersine iktal dönemlerde aurayla ilişkili bölgelerde, beyin kan akımında artış bulguları da gözlenmiştir (109,110).

Olesen ve arkadaşlarının (111) yaptığı çalışmada, auralı migren hastalarında, aurayla ilişkili bölgelerde, SPECT ile beyin akımında azalma bulguları gözlenmiştir. Bulgular çoğunlukla unilateral tek hemisferdedir. Olguların 1/3'ünde ise bilateral beyin kan akımında azalma bulguları gözlenmiştir. Soriani ve arkadaşlarının (106) juvenil auralı migrenli hastalarda yaptıkları çalışmada, iktal dönemlerde interiktal dönemlere göre, daha da belirgin olarak, aurayla ilişkili bölgelerde beyin kan akımında azalma bulguları olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda, interiktal dönemde, auralı migren hastalarının, sağlıklı kontrollerle SPECT görüntüleri karşılaştırıldığında frontal, temporal ve oksipital bölgelerde beyin kan akımında azalma bulguları gözlenmiştir.

Auralı migren hastalarındaki, beyin kan akımındaki azalma, Leao'nun spreading depresyonu ile açıklanmaktadır. Aurayla birlikte azalan metabolik ihtiyaçlara karşılık, korteks kan dolaşımını azaltmak için aurayla ilişkili bölgeden başlayıp, diğer hemisfer bölgelere sabit hızla yayılmakta ve sonuçta kortikal kanlanmada azalma bulguları ortaya çıkmaktadır (112). Migren ataklarının sık tekrarladığı ve auranın uzun sürdüğü dönemlerde bulgular kalıcı hale gelmektedir. Auralı ve aurasız migrenli hastalardan oluşan gurupla, sağlıklı kontrollerin SPECT görüntülerinin karşılaştırılmasında, migren hastalarında frontal ve temporal bölgelerde beyin kan akımında azalma bulguları elde edilmiştir.

Hans-Peter Shalke ve arkadaşlarının (106) auralı ve aurasız migrenli hastalardan oluşan grupta, asetozolamid tedavisi öncesi ve sonrası SPECT ile beyin kan akımındaki değişiklikleri ölçtükleri çalışmada, beyin kan akımında azalma bulguları bulunan hastalarda, tedavi sonrası beyin kan akımında belirgin düzelme olduğu gözlenmiştir. Asetozolamid ile beyin kan akımındaki bu düzelme, asetozolamidin karbonik anhidraz enzimini inhibe etmesiyle serebral mikrovasküler yapılarda dilatasyona yol açmasına ve böylelikle beyin kan akımında artış oluşturmaya bağlanmıştır. Asetozolamidin direkt oksijen metabolizması üzerine etkisi bulunmamaktadır.

Ferrari ve arkadaşları (112) ise aurasız migren hastalarında, migren atağı sırasında, ağrısız dönemde ve sumatriptan ile atak tedavisi sonrasında, SPECT ile beyin kan akımı değişikliklerini incelemiş; tedavi öncesi, tedavi sonrası ve ağrısız dönemler arasında fark bulamamıştır. Bizim çalışmamızda, magnezyum ile tedaviden önce ve sonra SPECT ile beyin kan akımı değişikliklerini inceledik. Auralı ve aurasız migrenli hastalardan oluşan grupta tedavi öncesi ve tedavi sonrası SPECT görüntüleri karşılaştırıldığında frontal ve temporal bölgelerde, beyin kan akımında, istatistiksel olarak anlamlı artış bulguları gözlemlendi.

Aurasız migrenli hastalarda, profilaktik tedavi öncesi ve sonrası SPECT görüntüleri karşılaştırıldığında frontal, temporal ve oksipital bölgelerde kan akımında istatistiksel olarak anlamlı artış bulguları gözlenmiştir. Magnezyum tedavisi ile beyin kan akımındaki artış bulgularının, Magnezyumun NMDA reseptörlerini inhibe ederek glutamat ve aspartat salınımını engellemesine ve glutaminle ilişkili kortikal yayılan depresyonun başlamasını ve yayılmasını engelleyerek oligemini oluşumunu önlemesine bağlı olabileceği düşünülmektedir (106).

SONUÇLAR

- 1- Migren hastalarıyla sağlıklı kontrollerin VEP latansları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı, aynı grupların VEP amplitüdlerinin karşılaştırılmasında ise migren gurubunda VEP amplitüdü istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu. Bu sonuç, migren hastalarında görsel yolun etkilendiğini göstermektedir.
- 2- Auralı ve aurasız migren hastalarının VEP latanslarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. VEP amplitüdlerinin karşılaştırılmasında ise auralı migren gurubunda amplitüd istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Bu sonuç, auralı migren gurubunda görsel yolun daha fazla etkilendiğini göstermektedir.
- 3- Magnezyum profilaksisi ile birlikte migren hastalarında, tedavi öncesi ve tedavi sonrası yapılan VEP latans değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gözlenmemiştir. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası VEP amplitüdü açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma gözlenmiştir. Bu sonuç, magnezyum tedavisiyle birlikte vizüel sistemdeki exitabilitenin azaldığını göstermektedir.
- 4- Magnezyum profilaksisi ile birlikte migren atak sıklığında %42.8, görsel ağrı şiddetinde % 50 azalma tespit edildi. Bu bulgu, magnezyumun profilaktik tedavide etkili olduğunu göstermektedir.

- 5- Migren hastalarıyla sağlıklı kişilerden oluşan kontrol gurubunun SPECT görüntüleri karşılaştırıldığında migren hastalarında, frontal ve temporal bölgelerde kanlanmada azalma bulguları gözlenmiştir. Aurasız migren hastalarıyla kontrol gurubunun karşılaştırılmasında inferior frontal ve temporal bölgelerde kanlanmada azalma bulguları gözlenmiştir. Auralı migren hastalarıyla, kontrol gurubunun karşılaştırılmasında frontal, temporal ve oksipital bölgelerde kanlanmada azalma bulguları gözlenmiştir. Bu bulgular; migren hastalarında beyin kan akımının kontrol gurubu sağlıklı kişilerden farklı olduğunu, migren hastalarında kortikal bölgelerde kanlanmada azalma bulguları olduğunu göstermektedir.
- 6- Magnezyum profilaksisi ile birlikte migren hastalarında beyin kan akımında; aurasız migren gurubunda frontal, temporal ve oksipital bölgelerde kanlanmada artma bulguları gözlenmiştir. Auralı ve aurasız migrenden oluşan gurupta ise tedaviyle birlikte fontal ve temporal bölgelerde kanlanmada artış bulguları elde edilmiştir. Bu bulgular, magnezyumun migrenli hastalarda atakları önlemesiyle birlikte beyin kan akımını da artırdığını göstermektedir.

KAYNAKLAR

- 1-Pryse-phillips W, Findlay H, Tugwell P, Edmeads J, Murray TJ, Nelson RF. A Canadian population survey on the clinical, epidemiologic and societal impact of migraine and tension type headache. *Can J Neurol Sci* 1992;19: 333-9.
- 2-Rasmussen BK, Bresleau N. Migraine: Epidemiology in: Olesen J, Tfelt-hansen P, Welch KMA. *The Headaches* . New York: Raven press 1993, pp 169- 73.
- 3-Edmeads J, Findlay H, Tugwell P. Impact of migraine and tension-type headache on life-style, consulting behaviour and medication use: A Canadian population survey. *Can J Neurol Sci* 1993; 20: 131-7.
- 4-Stewart WF, Linet MS, Celentano DD, Van Natta M, Ziegler D. Age and sex-specific incidence rates of migraine with and without visual aura. *Am J Epidemiol* 1991; 34: 1111-20.
- 5-Scher AL, Stewart WF, Lipton RB. Migraine and Headache: a meta-analytic approach. in Crombie IK ed. *Epidemiology of pain* . Seattle; IASP press 1999, pp 159-70.
- 6- Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. Headache in Clinical Practice. In: *Historical Introduction (First ed)*. Medical Media Ltd, 1998, pp 1-8.
- 7- Patterson SM, Silberstein SD. Sometimes Jello helps: Perceptions of headache etiology, triggers and treatment in literature. *Headache* 1993; 33: 76-81.
- 8- Plant GT. The fortification spectra of migraine. *BMJ* 1986; 293: 1613-7.
- 9- Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD. Neurology in clinical practice. In Swanson JW, Dodick DW, Caplanco DJ. *Headache and other craniofacial pain 3th edition*. Butterworth-Hieneman, 2000, pp 1829-78.
- 10- Stewart WF, Simon D, Schechter A, Lipton RB. Population variation in migraine prevalence: a meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 269-80.

- 11- Silberstein SD, Merriam GR. Sex hormones and headache. in Goadsby PJ, Silberstein SD. Blue Books of practical Neurology: Headache. 7th Boston. Butterworth Heinemann, 1997, pp 143-76.
- 12- Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Epidemiology of headache in a general population a prevalence study. *J Clin Epidemiol* 1991; 44: 1147-57.
- 13- 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: 1111-20.
- 14- Cutrer M. Migraine. *Curr opin Neurol* 2003; 16: 315-7.
- 15- Parsons AA, Strijbos PJ. The Neuronal versus vascular hypothesis of migraine and cortical spreading depression. *Curr opin pharmacol* 2003; 3: 73-7.
- 16-Rowland LP. Merritt's Neurology in Raskin NH. Migraine And Other Headache. Tenth edition. Lippincott Williams, 2000, pp 807-13.
- 17- Ramadan NM. Ictal TCD Studies in migraine. *Cephalalgia* 1995 Apr; 15 (2): 77-8.
- 18- Olesen J, Iversen HK, Thomsen LL: Nitric oxide super sensitivity; a possible molecular mechanism of migraine pain. *Neuroreport* 1993 Aug; 4(8): 1027-30.
- 19- Lauritzen M, Pathophysiology of the Migraine aura. The spreading depression theory. *Brain* 1994; 117: 199-210.
- 20- Hadjikhani N, Sanchez del rio M, Wu O ,et al. Mechanism of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex . *Proc Nat Acad Sci* 2001; 98: 4687-92.
- 21- Branimir J, Anton V, Lipa C. Platelet serotonin in migraine. *Headache* 2002; 42: 588-95.
- 22- Srikiatkachorn A, Anthony M. Serotonin reseptor adaptation in patient with analgesic-induced headache . *Cephalalgia* 1996; 16: 419-22.
- 23- Goadsby PJ. Serotonin 5HT_{1B/1D} reseptor agonists in migraine: Comparative pharmacology and its therapeutic implications. *CNS Drugs* 1998; 10: 271-86.
- 24- Moskowitz MA, Cutrer FM. Sumatriptan: a reseptor-targeted for migraine. *Ann Rev Meg* 1993; 44: 145-54.

- 25- 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: 1193-2000.
- 26- Gallai V, Sarchielli P, Floridi A. Vasoactive peptides with and Without aura assessed both interictally and ictally. *Cephalalgia* 1995; 15: 384-90.
- 27- 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.
- 28- Altura BM, Altura T. Magnesium and vascular tone and reactivity. *Blood vessels* 1978; 15: 15-16.
- 29- Gallai V, Sarchielli P, Coata G, Firenze C, Morucci P, Abbritti G. Serum and salivary magnesium levels in migraine. Results in a group of juvenile patients. *Headache* 1992 Mar; 35(3): 132-5.
- 30- Ramadan NM, Halvorson H, Vande-Linde A, Levine S, Helpert JA, Welch KMA: Low Brain magnesium in migraine. *Headache* 1989; 29: 590-3.
- 31- Honskasalo ML, Kaprilo J, Winter T, Heikkila K, Sillanpaa M, Kosenvuo M. *Headache* 1995 Feb; 35 (2): 70-8.
- 32- Joutel A, Bausser MG, Biousee V. A gene for familial hemiplegic migraine maps to chromosome 19. *Nat Genet* 1993; 5 : 40-5.
- 33- Gardner K, Barmado MM, Ptacek uhoffman EP. A new locus for hemiplegic migraine maps to chromosome 1q31. *Neurology* 1997; 49: 1231-8.
- 34- Nyholt DR, Dawkins JL, Brimage PJ, et al. Evidence for an X-Linked genetic component in familial typical migraine. *Hum Mol Gen* 1998; 7: 459-63.
- 35- Silberstein SD, Young SD, Young WB. Migraine aura and prodrome. *Sem Neurol* 1995; 45: 175-82.
- 36- Blau JN. Classic Migraine: Symptoms between visual aura and headache onset. *Lancet* 1992; 340: 355-6.
- 37- Silberstein SD. Migraine symptoms: result of a survey of self-reported migraineurs. *Headache* 1995; 35: 387-96.

- 38- Russel MB, Olesen JA. A nosographic analysis of the migraine aura in a general population. *Brain* 1996; 119: 355-61.
- 39- Rasmussen BK, Olesen J. Migraine with aura and migraine without aura: a epidemiological study. *Cephalalgia* 1992; 12: 221-8.
- 40- Kozubski W. Basilar-type migraine: Pathophysiology, Symptoms and signs, and treatment. *Neurol Neurosurg Pol* 2005; 34: 65-7.
- 41- Alonso I, Barros J, Tuna A, Coelho J, Sequeiros J, Silveira I. Phenotypes of spinocerebellar ataxia type 6 and familial hemiplegic migraine caused by a unique CACNA 1A missense mutation in patients from a large family. *Arc Neurol* 2003; 60: 610-4.
- 42- Tzourio C, Tehindrazanarivelo A, Iglesias S, et al. Case-control study of migraine and risk of ischaemic stroke. *Br Med J* 1993; 307: 289-92.
- 43- Welch KMA. Relationship of stroke and migraine. *Neurology* 1944; 44: 33-6.
- 44- Andermann E, Andermann FA. Migraine-epilepsy relationships: epidemiological and genetic aspects. in: Andermann FA, Lugaresi E, eds. *Migraine and Epilepsy*. Boston: Butterworths 1987, pp 281-91.
- 45- Marks DA, Ehrenberg BL. Migraine-related seizures in adults with epilepsy, with EEG Correlation. *Neurology* 1993; 43: 2476-83.
- 46- Merikangas KR, Angst J, Isler H. Migraine and psychopathology Results of the Zurich cohort study of young adults. *Arch Gen psychiatry* 1990; 47: 849-53.
- 47- Breslau N, Davis GC. Migraine, major depression and panic disorder: a prospective epidemiologic study of young adults. *Cephalalgia* 1992; 12: 85-9.
- 48- Breslau N, Davis GC, Schultz LR, et al. Migraine and major depression: a longitudinal study. *Headache* 1994; 7: 387-93.
- 49- Dennis M, Warlow C. Migraine aura without headache: transient ischaemic attack or not? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 437-40.
- 50- Evons RW. Diagnostic testing for the evaluation of headaches. *Neurol Clin* 1996 14: 1-26.
- 51- Silberstein SD, Lipton RB. Overview of diagnosis and treatment of migraine. *Neurology* 1994; 44: 6-16.

- 52- Silberstein SD, Saper JR, Freitag F. Migraine Diagnosis and treatment. in Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ, eds. Wolff's headache and other head pain. 7 th ed. New York: Oxford Universty pres. 2001, pp 121-237.
- 53- Silberstein SD. Preventive treatment of migraine: an overview. *Cephalgia* 1997; 17; 67-72.
- 54- Pradalier A, Clapin A, Drj J. Treatment review: Nonsteroid antiinflammatory drugs in the treatment and long-term prevention of migraine attacks. *Headache* 1988; 28: 550-7.
- 55- Lipton RB, Stewart WF, Ryan RE, et al. Efficacy and safety of the nonprescription of acetaminophen, aspirin and caffeine in alleviating headache pain of an acute migranie attack: three double-blind, placebo-controlled trials. *Arch Neurol* 1998; 55: 210-7.
- 56- Tfelt-Hansen P, Saxena PR, Dahlof C, et al. Ergotamine in acute treatment of migraine: a review and European Consensus. *Pain* 2000; 123: 9-18.
- 57- Ferrari MD, Roon KL, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (Serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 2001; 358: 1668-75.
- 58- Edmeads J. Advances in migraine therapy; focus on oral sumatriptan. *Neurology* 1995; 45: 3-4.
- 59-Edmeads J. Emergency management of headache. *Headache* 1988; 28: 675-9.
- 60- Silberstein SD, Lipton RB. Overview of diagnosis and treatment of migraine. *Neurology* 1994; 44: 6-16.
- 61- Silberstein SD. Migraine and Pregnancy. *Neurlogic Clinics* 1997; 15: 209-31.
- 62- Farkkila M. A dose-Finding study of eletriptan for the acute teratment of migranie. *Cephalalgia* 1996; 16: 387-8.
- 63- Holroyd KA, Penzien DB, Coordingley GE. Propranolol in the management of recurrent migraine: a meta-analytic review. *Headache* 1991; 31: 333-40.
- 64- Arderson PG, Dahl S, Hansen JE, Hedman C, Kristenson TN, Olivarius B. Prophylactic treatment of classical and nonclassical with metoprolol: a comparison with placebo. *Cephalalgia* 1993; 3: 207-12.

- 65- Ablad B, Dahlof C. Migraine and β -blockade: modulation of sympathetic neurotransmission. *Cephalalgia* 1986; 6: 7-13.
- 66- Koella WP. CNS-related (side) effects of β -Blockers with special reference to mechanisms of action. *Eur J clin Pharmacol* 1985; 28: 55-63.
- 67-Silberstein SD, Silberstein MM. New concepts in the pathogenesis of headache. *Pain* 1990;3: 334-42.
- 68- Featherstone HJ. Low dose propranolol therapy for aborting acute migraine. *West J Med* 1983;138: 416-7.
- 69- Adly C, Straumanis J, Chesson A. Fluoxetine prophylaxis of migraine. *Headache* 1992; 32: 101-4.
- 70- Heninger GR, Charney DS. Mechanism of action antidepressant treatments: implications for the etiology and treatment of depressive disorders. In: Meltzer HY, editor. *Psychopharmacology: the third generation of progress*. New York: Raven Press 1987, pp 535-44.
- 71- Couch JR, Hassanein RS. Migraine and depression: effect of amitriptyline prophylaxis. *Trans Am Neurol Assoc* 1986; 101: 234-7.
- 72- Baldessarini RJ. Drugs and the treatment of psychiatric disorders. In Gilman AG, Rall TW, Neis AS, Taylor P. *The pharmacological basis of therapeutics*, 8 th edn. New York: Pergamon 1990, pp 383-435.
- 73- Bank J. A comparative study of amitriptyline and fluvoxamine in migraine prophylaxis. *Headache* 1994; 34: 476-8.
- 74- Snyder SH, Reynolds J. Calcium-antagonist drugs: receptor interactions that clarify therapeutic effects. *N Eng J Med* 1985; 313: 995-1002.
- 75- Vanadi G, Mori Y, Mikala G, Schwartz A. Molecular determinants of Ca^{+2} channel function and drug action. *Trials* 1995; 2: 43-9.
- 76- Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca^{+2} channel gene CACNL4A. *Cell Triss Res* 1996; 87: 543-52.
- 77- Mc Arthur JC, Marek K, Pestronk A, Peroutka SJ. Nifedipine in the prophylaxis of classic migraine: a crossover, double-masked, placebo-controlled study of headache frequency and side effects. *Neurology* 1989; 39: 284-6.

- 78- Hering R, Krutzky A. Sodium valproate in the prophylactic treatment of migraine: a double-blind study versus placebo. *Cephalalgia* 1992; 12: 81-4.
- 79- Casson P, Hahn PM, Van Vugt DA, Reid RL. Lasting response to ovariectomy in severe intractable premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol* 1990;162: 99-105.
- 80- Baird DT, Glasier AF. Hormonal contraception. *N Eng J Med* 1993; 328 : 1543-9.
- 81- Sheftel F, Silberstein SD, Rapport A. Pharmacological treatment of chronic headache. *Drug Therapy* 1992; 22: 47-59.
- 82- Edwards KR, Glantz MJ, Shea P, et al. A double-blind, randomized trial of topiramate versus placebo in the prophylactic of migraine headache with and without aura. *Cephalalgia* 2000; 20: 316-22.
- 83- Shuaib A, Ahmed F, Muratoğlu M, et al. Topiramate in migraine prophylaxis: a pilot study. *Cephalalgia* 1999; 19: 339-45.
- 84- Edwards KR, Glantz MJ, Shea P. Topiramate for migraine prophylaxis: a double-blind, randomized, placebo controlled study. *Headache* 2000; 40: 407-9.
- 85- Silberstein SD. Methysergide. *Cephalalgia* 1998; 18: 421-35.
- 86- Artur GP, Horrabrook RW. The treatment of migraine with pizotifen : a double-blind trial. *Nz Med J* 1981; 73: 5-9.
- 87- Peikert A, Wilimzig C, Kohne-Volland R. Prophylaxis of migraine with oral magnesium: results from a prospective, multicenter, placebo-controlled and double-blind randomized study. *Cephalalgia* 1996; 16: 436-40.
- 88- Pfaffenrath V, Wessely P, Meyer C, Isler HR, Evers S, Grotemeyer KH. Magnesium in the prophylaxis of migraine: a double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 1996; 16: 436-40.
- 89- Durham PL, Cady R. Regulation of Calcitonin gene-related peptide secretion from trigeminal nerve cells by botulinum toxin type A: Implications for migraine therapy headache: *J Head Face Pain* 2004; 44: 35-43.
- 90- Silberstein SD, Mathew N, Saper J, Jenkins S. Botulinum toxin type A as a migraine preventive treatment. *Headache* 2000 ; 40: 445-50.
- 91- Khalil NM, Legg NJ, Anderson DJ. Long term decline of P100 amplitude in migraine with aura. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 507-11.

- 92- Mariani M, Moschini V, Pastorino GC, Rizzi F, Severgnini A, Tiengo M. Pattern reversal visual evoked potentials (VEP-PR) in migraine subjects with visual aura. *Headache* 1990; 30: 435-8.
- 93- Drake ME, Pakalnis A, Hietter SA, Radamadan H. Visual and auditory evoked potentials in migraine. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1990; 30: 77-81.
- 94-Spreafico C, Figerio R, Santoro P, Ferrarese C, Agostoni E. Visual evoked potentials in migraine. *Neurol Sci* 2004; 25: 88-90.
- 95- Diener HC, Scholz E, Dichgans J, et al. Central effects of drugs used in migraine prophylaxis evaluated by visual evoked potentials. *Ann Neurol* 1989; 25: 125-30.
- 96- Rossi LN, Pastorino GC, Bellettini G, Chioci A, Mariani E, Cortinovis I. Pattern reversal visual evoked potentials in children with migraine or tension-type headache. *Cephalalgia* 1996; 16: 104-6.
- 97- Martinovic Z, Rstanovic D, Jovanovic V. Some uses of visual evoked potentials in the diagnostic of neurological disorders in developmental period. *Neurologija* 1989; 38: 295-310.
- 98- Brinciotti M, Guidetti V, Matrcardi M, Cortesi F. Responsiveness of the visual system in childhood migraine studied by means of VEPs. *Cephalalgia* 1986; 6: 183-5.
- 99- Bockowski L, Sobaniec W, Smigielska- Kuzia J, Kulak W, Solowej E. The pattern-reversal visual evoked potentials in children with migraine with aura and without aura. *Roczniki Akademü Medycznej W Bialymstoku* 2003; 48: 154-8.
- 100- Aloisi P, Marelli A, Porto C, Tozzi E, Cerone G. Visual evoked potentials and serum magnesium levels in juvenile migraine patients. *Headache* 1997; 37: 383-5.
- 101- Afra J, Cecchini AP, De Pasqua V, Albert A, Schoenen J. Visual evoked potentials during long periods of pattern-reversal stimulation in migraine. *Brain* 1996; 121: 233-41.
- 102- Olekers R, Grosser K, Long E, Kobal G, Brune K, Lotsch J. Vizual evoked potentials in migraine patients alterations depend on pattern spatial frequency. *Brain* 1999; 122: 1147-55.

- 103- Shibata K, Osawa M, Iwata M. Pattern reversal visual evoked potentials in classic and common migraine. *J Neurol Sci* 1997; 12: 177-81.
- 104- Tagliati M, Sabbadini M, Bernardi G, Silvestrini M. Multichannel visual evoked potentials in migraine. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1995; 96: 1-5.
- 105-Trauninger A, Pfund Z, Koszegi T, Czopf J. Oral Magnesium Load Test in Patient With Migraine. *Headache* 2002; 42: 114-9.
- 106- Schalke HP, Böttger IG, Grotemeyer KH, Husstedt IW, Oberwittler C, Schober O. The influence of acetazolamide on cerebral low-flow regions in migraine an interictal ^{99m}Tc-HMPAO SPECT study. *Cephalalgia* 1992; 12: 284-8.
- 107- Mirza M, Tutuş A, Erdoğan F, et al. Interictal SPECT with Tc-99m HMPAO studies in migraine patients. *Acta Neurol* 1998; 98: 190-4.
- 108- Soriani S, Feggi L, Batisella P, Arnaldi C, De Carlo L, Stipa S. Interictal and Ictal Phase Study With Tc99m HMPAO Brain SPECT in Juvenile Migraine With Aura. *Headache* 1997; 37: 31-6.
- 109-Colamussi P, Giganti M, Cittanti C, et al. Significance and usefulness of SPECT with Tc-99m HMPAO in the diagnosis of hemicrania with aura. *Radiol Med* 1995; 89: 324-9.
- 110- Friberg L, Olesen J, Iversen H. Regional cerebral blood flow during attacks and when free of symptoms in a large group of migraine patients. *Cephalalgia* 1989; 9: 29-30.
- 111- Olesen J, Friberg L, Olesen TS, et al. Timing and topography of cerebral blood flow, aura, and headache during migraine attacks. *Ann Neurol* 1990; 28: 791-8.
- 112-. Ferrari MD, Haan J, Blokland JA, Arndt JW, et al. Cerebral blood flow during migraine attacks without aura and effect of sumatriptan. *Arch Neurol* 1995; 52: 135-9.

TC.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Recep Baştuğ'a ait "Magnezyum profilaksisi alan migren hastalarında görsel uyarılma potansiyelleri ve beyin kan akımı değişikliklerinin değerlendirilmesi" adlı çalışma, jürimiz tarafından Nöroloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih :

İmza

Başkan: Prof. Dr. Ali Özdemir Ersoy İmza

Üye: Prof. Dr. Ali Soyuer..... İmza

Üye: Prof. Dr. Meral Mirza..... İmza

Üye: Prof. Dr. Abdullah Talaslıoğlu İmza

Üye: Prof. Dr. Aslan Oğuz..... İmza