

**MİGREN HASTALARINDA ATAK VE ATAKLAR ARASI
DÖNEMLERDE VEP (GÖRSEL UYARILMIŞ
POTANSİYELLER) VE GÖZ KIRPMA REFLEKSİ
İNCELEMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Şenol ÖZTÜRK**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Mehmet YAMAN
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI
AFYONKARAHİSAR 2013**

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**MİGREN HASTALARINDA ATAK VE ATAKLAR ARASI
DÖNEMLERDE VEP (GÖRSEL UYARILMIŞ
POTANSİYELLER) VE GÖZ KIRPMA REFLEKSİ
İNCELEMESİ**

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Şenol ÖZTÜRK

DANIŞMAN

Prof. Dr. Mehmet YAMAN

2013-AFYONKARAHİSAR

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

Tez başlığı: MİGREN HASTALARINDA ATAK VE ATAKLAR ARASI DÖNEMLERDE VEP (GÖRSEL UYARILMIŞ POTANSİYELLER) VE GÖZ KIRPMA REFLEKSİ DEĞERLENDİRMESİ

Tezi Hazırlayan : Arş. Gör. Dr. Şenol ÖZTÜRK
Tez Savunma Tarihi : 25.04.2013
Tez Kabul Tarihi : 25.04.2013
Tez Danışmanı : Prof. Dr. Mehmet YAMAN

İş bu çalışma jürimiz tarafından NÖROLOJİ ANABİLİM DALI'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan
Prof. Dr. Mehmet YAMAN

Üye
Doç. Dr. Özge YILMAZ KÜSBECİ

Üye
Yrd. Doç. Dr. Serdar ORUÇ

ONAY
DEKAN
Prof. Dr. Ahmet SONGUR

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan ve tezimin hazırlanmasında büyük emekleri olan, Nöroloji Anabilim Dalı başkanımız ve tez danışman hocam Prof. Dr. Mehmet YAMAN başta olmak üzere, Doç. Dr. Özge YILMAZ KÜSBECİ, Yrd. Doç. Dr. Serdar ORUÇ ve asistanlığımın ilk yıllarında yanında çalışma olanağı bulduğum Prof. Dr. Ayhan BÖLÜK hocalarımıza, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam süresince EMG laboratuvarında her zaman bana yardımcı olan EMG teknisyenimiz Dilek KAYAALP ve ayrıca asistanlığım süresi içerisinde birlikte çalıştığım tüm asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Zor çalışma dönemimde bana her zaman destek olan nişanlım Dr. Funda KAHRAMAN'a ve eğitim hayatım boyunca benden desteğini esirgemeyerek bana emek verip yetişmemi sağlayan aileme sonsuz sevgilerimi sunarım.

Dr. Şenol ÖZTÜRK
AFYONKARAHİSAR- 2013

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
KISALTMALAR	III
TABLOLAR ÇİZELGESİ	IV
ŞEKİLLER ÇİZELGESİ	V
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. MİGREN	3
2.1.1. TANIM.....	3
2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ	4
2.1.3. SINIFLAMA	4
2.1.4. MİGREN TANISI VE KLİNİK EVRELERİ	25
2.1.5. MİGREN PATOFİZYOLOJİSİ	28
2.2. GÖRSEL UYARILMIŞ POTANSİYELLER (VİSUALLY EVOKED POTENTIALS; VEP)	31
2.2.1. VEP ÖNCESİ HAZIRLIK.....	35
2.2.2. ELEKTRODLAR.....	36
2.2.3. AMPLİFİER VE AVERAJLAYICI KONTROLÜ	37
2.2.4. KAYITLAMA KANALLARI	37
2.2.5. NORMAL VEP BULGULARI.....	38
2.2.6. ANORMAL VEP BULGULARI.....	40
2.3. GÖZ KIRPMA REFLEKSİ (GKR)	41
2.3.1. GÖZ KIRPMA REFLEKSİNİN ELDE EDİLME YÖNTEMİ	45
2.3.2. MİGREN VE GÖZ KIRPMA REFLEKSİ İLİŞKİSİ	47
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	49
4. BULGULAR.....	51
5. TARTIŞMA	63
6. SONUÇ.....	72
7. ÖZET.....	74
8. SUMMARY	76
9. KAYNAKLAR	78

KISALTMALAR

5-HT	: Serotonin
A.B.D	: Amerika Birleşik Devletleri
BAEP	: Brainstem Auditory Evoked Potentials – Beyinsapı İşitsel Uyarılmış Potansiyeller
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CGRP	: Calcitonin Gene Related Peptid – Kalsitonin Gen İlişkili Peptid
CSD	: Cortikal Spreading Depression- Kortikal Yayılan Depresyon
EEG	: Elektroensefalografi
EMG	: Elektromiyografi
fMRG	: Fonsiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
GKR	: Göz Kırpma Refleksi
ICD	: İnternational Classification of Diseases – Hastalıkların Uluslararası Sınıflaması
IFCN	: İnternational Federation of Clinical Neurophysiology – Uluslararası Klinik Nörofizyoloji Federasyonu
IHS	: İnternational Headache Society – Uluslararası Baş ağrısı Topluluğu
LED	: Light Emitting Diodes – Işık Yayan Diyot
M.Ö	: Milattan Önce
M.S	: Milattan Sonra
NMDA	: N-Methyl-D-Aspartate
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi Potansiyeller
SOS	: Supraorbital Sinir
SPG	: Sfenopalatin ganglion
SSEP	: Somatosensory Evoked Potentials – Somatosensöriyel Uyarılmış
SSN	: Süperior sagittal sinüs
TGG	: Trigeminal ganglion
TGN	: Trigeminal nukleus
TNC	: Trigeminal Nucleus Caudalis
VEP	: Visual Evoked Potentials – Görsel Uyarılmış Potansiyeller

TABLolar ÇİZELGESİ

Tablo I. Uluslararası baş ağrısı topluluğu (IHS) 2004 sınıflaması.....	5
Tablo II. ICD- II- Migren sınıflaması	7
Tablo III. Migrende başlıca prodromal belirtiler	26
Tablo IV. Patern VEP için normal değerler	39
Tablo V. Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri	53
Tablo VI. Migrenli hastaların ataklar arası dönemdeki VEP incelemesi ile kontrol grubu karşılaştırması	53
Tablo VII. Migrenli hastalarda ataklar arası dönemdeki VEP latans ve amplitüd karşılaştırması	54
Tablo VIII. Migrenli hastaların ataklar arası dönemdeki göz kırpma refleksi ve kontrol grubunun karşılaştırılması	54
Tablo IX. Migrenli hastalarda ataklar arası dönemdeki göz kırpma refleksi karşılaştırması	55
Tablo X. Migrenli hastalarda atak arası ve atak dönemindeki VEP karşılaştırması .	55
Tablo XI. Migrenli hastalarda atak arası ve atak dönemindeki göz kırpma refleksi karşılaştırması	55
Tablo XII. Ataklar arası dönemdeki VEP incelemesinin hastalık süresi ve atak sıklığı arasındaki korelasyon.....	56
Tablo XIII. Atak dönemindeki VEP incelemesinin hastalık süresi ve atak sıklığı arasındaki korelasyonu.....	56
Tablo XIV. Ataklar arası dönemdeki göz kırpma refleksi uygulamasının hastalık süresi ve atak sıklığı ile korelasyonu	59
Tablo XV. Atak dönemindeki göz kırpma refleksi uygulamasının hastalık süresi ve atak sıklığı ile korelasyonu.....	59

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Şekil 1. Migrende kortikal yayılan depresyon (CSD) ve ağrı ilişkisi.....	30
Şekil 2. Dama Tahtası (checkerboard) Pattern	34
Şekil 3. Standart yöntemle göz kırpma refleksi yanıtları.....	47
Şekil 4. Rutin EMG’de standart yöntemle ortaya çıkan sağ ve sol tarafta GKR yanıtları (83) R1 yanıtı ipsilateral, R2 bilateral ortaya çıkar.	47
Şekil 5. Hasta ve kontrol gruplarındaki kadın ve erkek cinsiyet dağılımı.....	52
Şekil 6. Hasta ve kontrol gruplarında yaş ilişkisi	52
Şekil 7. Migren hastalarının hastalık süresi ile atak dönemindeki sağ VEP latansı ilişkisi	57
Şekil 8. Migren hastalarının hastalık süresi ile atak dönemindeki sol VEP latansı ilişkisi	57
Şekil 9. Migren hastalarının hastalık süresi ile atak dönemindeki sağ VEP amplitüdü ilişkisi.....	58
Şekil 10. Migren hastalarının hastalık süresi ile atak dönemindeki sol VEP amplitüdü ilişkisi.....	58
Şekil 11. Migren hastalarının hastalık süresi ile atak dönemindeki sağdan uyarımlı göz kırpma refleksi sağ R1 latansı ilişkisi.....	60
Şekil 12. Migren hastalarının hastalık süresi ile atak dönemindeki sağdan uyarımlı göz kırpma refleksi sağ R2 latansı ilişkisi.....	60
Şekil 13. Migren hastalarının hastalık süresi ile atak dönemindeki sağdan uyarımlı göz kırpma refleksi sol R2 latansı ilişkisi.....	61
Şekil 14. Migren hastalarının hastalık süresi ile atak dönemindeki soldan uyarımlı göz kırpma refleksi sol R1 latansı ilişkisi.....	61
Şekil 15. Migren hastalarının hastalık süresi ile atak dönemindeki soldan uyarımlı göz kırpma refleksi sol R2 latansı ilişkisi.....	62
Şekil 16. Migren hastalarının hastalık süresi ile atak dönemindeki soldan uyarımlı göz kırpma refleksi sağ R2 latansı ilişkisi.....	62
Resim 1. VEP çekimi.....	36
Resim 2. Pattern VEP dalga formu.....	39
Resim 3. Göz kırpma refleksi çekimi	46

1. GİRİŞ

Migren, genetik olarak yatkın kişilerde, değişik tetikleyici faktörlerin araya girmesiyle ortaya çıkan, başağrısının ön planda olduğu ve değişik semptomların eşlik ettiği multifaktöryel nörovasküler bir sendromdur (1). Migren, ataklarla seyreder ve ataklar arasında semptom göstermeyen kronik tekrarlayıcı bir bozukluktur. Baş ağrısı ve eşlik eden belirtiler, migrenli kişinin yaşantısını belirgin bir iş görmezliğe yol açarak her zamanki gibi sürdürememesine sebep olur. Migren atakları tedavi edilmez ya da yapılan tedavi etkin olmaz ise 4-72 saat sürebilir.

Migren ağrıları, genellikle tek taraflı yerleşim gösteren, zonklayıcı özellikte olan, kişinin günlük yaşam aktivitelerini engelleyecek derecede ve başın hareketleri ile artan ağrılardır. Ağrı sırasında bulantı ve zaman zaman kusmaya rastlanır. Hastalar ışık ve ses gibi çevreden gelen uyarılardan rahatsız olurlar.

Migren tanısında dikkatli bir öykü alınması çok önemlidir. Fizik muayene genel olarak normaldir ve bugün için doğrulayıcı hiçbir tanı testi veya tetkiki yoktur.

Migren sıklığı çocuklukta ve ileri yaşlarda cinsiyet farkı gözetmezken, puberteden sonra kızlarda erkeklerdekinin iki katına çıkar ve kadınların doğurgan olduğu yaşlar boyunca görülme sıklığı erkeklerden yüksektir. Bu durum kadın seks hormonları ile migren arasında bir bağlantının varlığını düşündürmektedir (2,3).

Migren hastaların % 10-30'unda auralı migren bulunmaktadır. Aura, baş ağrısı döneminden önce ortaya çıkan ya da ona eşlik eden, genellikle bir saatten kısa süren, görsel, duyuşsal ve motor bozuklukların eşlik ettiği bir dönemdir.

Klinik uygulamada genellikle belirgin görsel yakınmalar ve değişiklikler görülmektedir ve migren aurası genellikle görseldir. Migren ataklarının çoğunda fotofobi görülür ve ataklar ışık stimülasyonu (güneş ışığı veya aralıklı tekrarlayan ışıklar gibi) ile oluşabilir.

Ayrıca migrenli hastalarda ataklar arasındaki sürede daha önce yapılan çalışmalarda Görsel Uyandırılmış Potansiyel (VEP)'lerde latans ve amplitüd

değişiklikleri saptanması da migrende görme yollarının etkilendiğinin bir kanıtıdır. VEP, görme yollarını retinadan başlayarak oksipital loba kadar inceleme imkanı verir(4).

Uzun yıllardır yapılan araştırmalar, migren patogenezinde trigeminovasküler sistemin önemli bir rolü olduğunu göstermektedir. Migrenin primer nöronal bir süreç olduğu, esas itibariyle, serebral korteksin aşırı uyarılabilir durumda olduğu düşünölmektedir. Muhtemelen birçok genetik faktörün de, özellikle kalsiyum iyon kanalları olmak üzere, nöronal iyon kanallarında bozukluklara sebep olduğu düşünölmektedir. Aşırı uyarılabilir serebral korteksin varlığıyla birlikte iç veya dış etkenlerle tetiklenen nöronal depolarizasyon ve sonuç olarak yayılan kortikal depresyon dalgası (CSD), migrende aura ve trigeminovasküler sistemin aktivasyonundan sorumlu tutulmaktadır.

Biz de bu çalışmada migrenli hastalarda atak ve ataklar arası dönemlerde göz kırpmaya refleksi incelemeleri ve VEP latansı ve amplitüdündeki değişimleri ortaya koyarak migren patogenezinde rol oynayan trigeminovasküler sistemdeki olası eksitabilite değişikliklerini ve kortikal yayılan depresyon gibi nöral mekanizmaları elektrofizyolojik olarak incelemek amacındayız.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Migren

2.1.1. Tanım

Migren sözcüğü yarım baş ağrısı anlamındadır ve Fransızca kökenlidir. Migren binlerce yıldan beri klinik bir antite olarak bilinmektedir ve tarihi M.Ö 3000 yıllarına kadar uzanır. Yayınlanmış en eski kaynak, migreni tanımlayan bir Sümer epik şiiridir (5). Yazılı kaynaklara göre Hipokrat M.Ö 400 yılında migren baş ağrısı öncesinde görsel aura semptomlarını ve bu hastaların kusma sonrası rahatladıklarını belirtmiştir. Kapadokya'da yaşamış olan Aretaeus sıklıkla başın bir tarafında hissedilen, bulantı ile birlikte olan ve ağrısız dönemlerin takip ettiği bir baş ağrısı tanımlamıştır. Bu klasik tanım ile Aretaeus migrenin kâşifi olarak kabul edilmektedir (6). Migren sözcüğü ise yaklaşık olarak M.S 200 yılında Galen tarafından Yunanca 'hemicrania' kelimesinden türetilmiştir.

Migren; genellikle unilateral yerleşimli, zonklayıcı, bulantı, kusma, fonofobi, fotofobi ve auranın çeşitli kombinasyonları ile ilişkili, paroksizmal gelen baş ağrısı atakları ile karakterize bir primer baş ağrısıdır (7,8). Bu paroksizmal baş ağrısı ataklarına nöropsikiyatrik, sistemik ve otonom semptomlar farklı yoğunlukta eşlik edebilmektedir. Primer baş ağrıları içinde gerilim tipinden sonra en sık görülen baş ağrısı migrendir.

Migren primer baş ağrıları arasında, özürülük yapıcı etkisi en sık olan baş ağrısıdır. Migrenin ekonomik ve sosyal boyutları ciddidir ve hastanın yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir (9). Tanısı, öyküde baş ağrısı özelliklerinin ve ilişkili diğer belirtilerin sorgulanmasına dayanır. Spesifik muayene bulgusu ve laboratuvar testi yoktur. Fizik ve nörolojik muayene, laboratuvar ve görüntüleme incelemeleri genellikle normal bulunur ve daha çok diğer nedenleri dışlamak için kullanılır. Migrenlilerde trombosit agregasyonunda artış, serebral kan akımı değişiklikleri ve beynin elektrofizyolojisine ait değişiklikler gibi biyolojik anormallikler

saptanmış olmasına rağmen, bunların hiçbiri tanı koydurucu özellikte değildir (10,11,12,13).

2.1.2. Epidemiyoloji

Migren bireyin hayat kalitesi ve iş gücünü düşüren, prevalans ve insidansı yüksek olan bir hastalıktır. 2006 yılında Avrupa'da yapılan epidemiyoloji çalışmasında, migren prevalansı %9.6 ile %24.6 (ortalama %13.7) olarak bulunmuştur. Kadınlarda bu oran %6.9 - %25 (ortalama %16.6), erkeklerde ise %2.7 - %13 (ortalama%7.5) olarak tespit edilmiştir (14,15). Ülkemizde 15-55 yaş grubunda migren prevalansı %16.4 olarak bulunmuş olup, bu oran kadınlar için %21.8, erkekler için %10.9 olarak belirlenmiştir. (16). Migren prevalansı yaş, cinsiyet ve ırka bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Beyaz ırkta prevalans, siyah ve sarı ırka göre daha yüksektir. Prepubertal çocuklarda, cinsiyet ayrımı belirgin değilken, erişkinler arasındaki erkek/kadın oranı 1/2 ve 1/3 olarak bildirilmiştir. Kadınlarda daha sık olmasının nedeni kesin olarak bilinmemesine rağmen kadın cinsiyet hormonlarının bu durumla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. En sık başlama yaşı 2. ve 3. dekattadır. Migren prevalansı 4. dekata ulaşıncaya kadar artış gösterirken, bu dekat sonrasında kadınlarda daha fazla olmak üzere prevalans yaşla birlikte azalır. Elli yaş üzerinde ilk kez migren ataklarının başlamasına %2 oranında rastlanmaktadır (17,18). 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 (19). Amerikan migren çalışmalarında migren sıklığı gelir düzeyi ile doğru orantılı gibi gözükmeyle beraber bu durumun, yüksek gelir düzeyi gruplarındaki kişilerin tıbbi olarak tanı almış migreni bildirme oranlarının daha yüksek olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

2.1.3. Sınıflama

Baş ağrısı ile uğraşan hekimler arasında ortak bir konuşma dili oluşturmak, hastaların etkin tanı ve tedavilerini sağlayabilmek amacıyla, baş ağrılarını sınıflandırma ihtiyacı

olmuştur. Modern sınıflamalar içerisinde A.B.D. (Amerika Birleşik Devletleri) Ulusal Sağlık Enstitüsü, Baş Ağrıları Sınıflama Komitesi'nin 1960 senesinde yapmış olduğu sınıflama, tanımların bilimsel çalışmalarda kullanılamayacak kadar belirsiz olması sebebiyle yetersiz kalmıştır. Daha sonra 1988'de Olesen'in başkanlığında oluşturulan Uluslararası Baş ağrısı Topluluğu (International Headache Society – IHS) tarafından baş ağrısı tanı kriterleri yayınlanmış ve 2004 senesinde aynı topluluk tarafından gözden geçirilmiş ve yeni kriterler kullanılmaya başlanmıştır (20).

IHS sınıflaması; hem klinik hem de laboratuvar testlerini kullanarak kabul ve dışlama kriterlerini ortaya koymaktadır. Fizik muayene bulguları ve laboratuvar testleri özellikle sekonder baş ağrıları dışlamak ve tanısını desteklemekte fayda sağlamaktadır. IHS sınıflaması ile primer ve sekonder baş ağrıları birçok alt gruba ayrılarak, benzer kliniği olan rahatsızlıkların tanılarındaki olası karışıklık engellenmeye çalışılmıştır.

Tablo I. Uluslararası baş ağrısı topluluğu (IHS) 2004 sınıflaması (21).

Primer Baş Ağrıları

1. Migren

- 1.1 Aurasız migren
- 1.2 Auralı migren
- 1.3 Migren öncesi olan yada migrene eşlik eden çocukluğun periyodik sendromları
- 1.4 Retinal migren
- 1.5 Migren komplikasyonları
- 1.6 Olası migren

2. Gerilim Baş ağrısı

- 2.1 Sık olmayan epizodik gerilim baş ağrısı
- 2.2 Sık olan epizodik gerilim baş ağrısı
- 2.3 Kronik gerilim tipi baş ağrısı
- 2.4 Olası gerilim tipi baş ağrısı

3. Küme Baş ağrısı ve Diğer Trigemino-Otonomik Sefaljiler

- 3.1 Küme baş ağrısı
- 3.2 Paroksizmal hemikraniya

3.3 SUNCT (Short-lasting Unilateral Neuralgiform headache attacks with Conjunctival injection and Tearing)

3.4 Olası trigemino-otonomik sefalji

4. Diğer Primer Baş Ağrıları

4.1 Primer saplanma baş ağrısı

4.2 Primer öksürük baş ağrısı

4.3 Primer egzersiz baş ağrısı

4.4 Primer cinsel aktivite ile ilgili baş ağrısı

4.5 Hipnik baş ağrısı

4.6 Primer gökgürültüsü baş ağrısı

4.7 Hemikraniya kontinüa

4.8 Yeni günlük süreğen baş ağrısı

Sekonder Baş Ağrıları

5. Baş ve / veya Boyun Travmasına Bağlı Baş Ağrıları

6. Kranial ve Servikal Vasküler Bozuluklara Bağlı Baş Ağrıları

7. Non-Vasküler İntrakraniyal Hastalıklara Bağlı Baş Ağrıları

8. Madde Kullanımı veya Bırakılmalarına Bağlı Baş Ağrıları

9. İnfeksiyonlara Bağlı Baş Ağrıları

10. Homeostazis Bozukluklarına Bağlı Baş Ağrıları

11. Kranium, Boyun, Göz, Kulak, Burun, Diş, Sinüs, Ağız veya Diğer Yüz ve Kranial Yapılara Bağlı Baş ve Yüz Ağrıları

12. Psikiyatrik Hastalıklara Bağlı Baş Ağrıları

Kraniyal Nevraljiler ve Yüz Ağrıları

13. Kranial Nevraljiler ve Santral Nedenli Yüz Ağrıları

14. Diğer Baş Ağrıları ve Kranial Nevraljiler, Santral veya Primer Yüz Ağrıları

Migren tanısını koymada objektif bir belirleyici yoktur. Hastanın medikal öyküsü, ağrının başlangıç yaşı, lokalizasyonu, ağrı özellikleri, eşlik eden belirtiler ve nörolojik disfonksiyon belirtileri önemli faktörlerdir (22,23). Birçok migren hastasında tek tip baş ağrısı görülmediği için, hasta hangi baş ağrısı tipinin hangi belirtilerle birlikte olduğunu net söyleyemeyebilmektedir. Klinisyenler ve epidemiyologlar hastalık belirtilerini sınıflarken hastanın ya da hasta bir çocuksa

çocuğun bakımıyla ilgili kişilerin hafızasına güvenmek zorunda kalmaktadır. Bu durum hastaların ya da yakınlarının ancak daha şiddetli, daha sık ve daha çarpıcı baş ağrısı ataklarını daha iyi hatırlamaya eğilimli oluşlarından dolayı çalışmalarda zorluk yaratmaktadır (24). Uluslararası Baş ağrısı Topluluğunun 2004 yılında belirlediği ICD-II sınıflamasına göre migren altı gruba ayrılmaktadır.

Tablo II. ICD- II- Migren sınıflaması (21)

<p>1.1. Aurasız migren</p> <p>1.2. Auralı migren</p> <p>1.2.1. Migren başağrılı özgün aura</p> <p>1.2.2. Non-migren baş ağrılı özgün aura</p> <p>1.2.3. Baş ağrısız özgün aura</p> <p>1.2.4. Familial hemiplejik migren</p> <p>1.2.5. Sporadik hemiplejik migren</p> <p>1.2.6. Baziler migren</p> <p>1.3. Sıklıkla migren öncülü olan çocukluk çağının periyodik sendromları</p> <p>1.3.1. Siklik kusma atakları</p> <p>1.3.2. Abdominal migren</p> <p>1.3.3. Çocukluk çağı benign paroksizmal vertigosu</p> <p>1.4. Retinal migren</p> <p>1.5. Migren komplikasyonları</p> <p>1.5.1. Kronik migren</p> <p>1.5.2. Migren statusu</p> <p>1.5.3. İskemi olmaksızın dirençli aura</p> <p>1.5.4. Migrenöz infaktlar</p> <p>1.5.5. Migrenin uyardığı epileptik nöbetler</p> <p>1.6. Olası migren</p> <p>1.6.1. Olası aurasız migren</p> <p>1.6.2. Olası auralı migren</p> <p>1.6.3. Olası kronik migren</p>
--

2.1.3.1. Aurasız Migren

Migrenin en yaygın tipidir (%80-85). İdiopatikdir ve ağrı devamlı, zonklayıcı ve sızlayıcı tipte olup genellikle tek taraflıdır. 1-2 saatte şiddetlenir, ağrı nöbetleri 4-72 saat sürebilir. Ağrıya fotofonobi, bulantı, kusma ve diyare eşlik edebilir (25,26). Prodromal semptomlar ağrıdan saatler önce ortaya çıkabilir.

Tanı ölçütleri:

A. B ve D ölçütlerini karşılayan en az 5 atak,

B. 4-72 saat süren başağrısı atakları (tedavi edilmemiş veya başarısız tedavi edilmiş)

C. Başağrısı izleyen özelliklerden en az ikisine sahiptir:

1. Tek taraflı yerleşim,
2. Zonklayıcı nitelik,
3. Orta veya şiddetli ağrı,
4. Günlük fiziksel aktivite (örneğin yürüme veya merdiven çıkma) ile artış ya da onlardan kaçınmaya neden olma

D. Başağrısı sırasında aşağıdakilerden en az birisi:

1. Bulantı ve /veya kusma,
2. Fotofobi ve fonofobi.

E. Başka bir bozukluğa bağlanamaz.

2.1.3.2. Auralı Migren

İdiyopatik, beyin sapı veya serebral kortekste lokalize, nörolojik semptomlu atakları olan ve genellikle dereceli olarak ağrıdan 5-20 dakika önce başlayan aura dönemi ile 1 saatten az sürede sona eren migren türüdür. Geri dönüşümlü fokal nörolojik belirtiler, 5-20 dakikadan fazla ve 60 dakikadan az sürer. Aura belirtilerini genellikle aurasız migren tipi başağrısı izler. Migrenli hastaların %10'unda görülür.

Tanı Ölçütleri

A. B ölçütlerini karşılayan en az 2 atağın varlığı,

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

1. Bir veya daha fazla sayıda, tümüyle geri dönüşümlü olan ve fokal serebral kortikal ve/veya beyin sapı fonksiyon bozukluğuna işaret eden aura belirtilerinin olması,
2. Dört dakikadan daha uzun sürede yavaş yavaş gelişen en az bir aura belirtisi yada 2 veya daha fazla sayıda ardı sıra gelişen belirtiler,
3. Aura belirtileri 60 dakikadan uzun sürmemeli,
4. Başağrısı, aurayı takiben 60 dakika içinde gelişmeli (Basağrısı aura olmadan önce veya aura ile birlikte başlamış olabilir)

C. Başka bir bozukluğa bağlanamaz.

2.1.3.2.1. Migren Baş Ağrılı Özgün Aura

Özgün aura, görsel ve/veya duysal ve/veya konuşma ile ilgili belirtilerden oluşur. Görme bozuklukları, hemisensoryal belirtiler, hemiparezi veya disfazi veya bu semptomların birden fazlasının birlikteliğini içeren auralı migrenin genel şeklidir. Tam olarak dikkatli bir öyküden sonra belli olur.

Tanı ölçütleri:

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

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

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

C. Aşağıdakilerden en az iki tanesi olmalı:

1. Homonim görsel belirtiler ve/veya tek yanlı duysal belirtiler
2. Beş dakika veya daha fazla sürede gelişen en az bir aura belirtisi ve/veya daha fazla sürede ard arda gelişen farklı aura belirtileri
3. Her belirti 5-60 dakika sürmeli

D. Aura sırasında veya aurayı izleyen 60 dakika içinde aurasız migren için olan tüm B-D ölçütlerini taşıyan baş ağrısı

E. Başka bir organik hastalık işareti olmamalı

Görsel aura en yaygın olanıdır. En çok skotomlar şeklindedir. Bu skotomlar homonimdir ve hastaların çoğunda yarım ay şeklinde başlayıp homonim görme alanlarının periferine doğru yayılarak temporal homonim hemianopsi şekline dönüşür. Bazı hastalarda ise skotom periferden başlayıp santrale doğru yayılır (sintilasyonlu skotom) (25). Aura renkli, parlak, oynayan zigzag çizgiler halinde ise buna "takiopsi"denir. Bunlardan başka fotopsi (parlayan, oynayan rengârenk ışık ve

benekler), bulanık görme, gelip geçici körlük ve kromofobia (belirgin renge karşı fotofobi) şeklinde görsel bozukluklar da olabilir. Skotomlara genellikle fotofobi eşlik eder (11,25).

2.1.3.2.2. Non-Migren Baş Ağrılı Özgün Aura

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

Tanı ölçütleri:

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

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

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

C. Aşağıdakilerden en az iki tanesi olmalı:

1. Homonim görsel belirtiler ve/veya tek yanlı duysal belirtiler
2. Beş dakika veya daha fazla sürede gelişen en az bir aura belirtisi ve/veya 5 dakika veya daha fazla sürede ard arda gelişen farklı aura belirtileri
3. Her belirti 5-60 dakika sürmeli

D. Aura sırasında veya aurayı izleyen 60 dakika içinde aurasız migren için olan tüm B-D ölçütlerini taşımayan baş ağrısı

E. Başka bir organik hastalık işareti olmamalı

2.1.3.2.3. Baş Ağrısız Özgün Aura

Görsel, duyuşal ve/veya konuşma belirtilerini içeren tipik auraya başağrısı eşlik etmez. Burada baş ağrısı ya hiç gelişmez ya da auradan sonra 60 dakika içinde başlamaz. 40 yaşından sonra, negatif görsel belirtiler, çok uzun veya çok kısa sürüyorsa önce diğler nedenleri araştırmak gereklidir.

Tanı ölçütleri:

A. B-D ölçütlerini karşılayan en az 2 atak

B. Konuşma bozukluğu olan veya olmayan, kuvvet kaybı olmaksızın aşığıdakilerden en az birini karşılayan aura:

1. Pozitif özellikleri (örn. yanıp sönen ışıklar, noktalar veya çizgiler) ve/veya negatif özellikleri (örn. görme kaybı) içeren tümüyle geri dönebilen görsel belirtiler
2. Pozitif özellikleri (örn. iğnelenme) ve/veya negatif özellikleri (örn, uyuşukluk) içeren tümüyle geri dönebilen duyuşal belirtiler

C. Aşığıdakilerden en az ikisi:

1. Homonim görsel belirtiler ve/veya tek yanlı duyuşal belirtiler
2. En az bir aura semptomu 5 dakika veya daha uzun sürede yavaş yavaş gelişir ve/veya farklı aura belirtileri 5 dakika veya üzerindeki sürede ardı sıra ortaya çıkar.

3. Her bir belirti 5 dakika veya üzerinde ve 60 dakika veya daha kısa süre devam eder.

D. Başağrısı, aura sırasında ve auradan sonraki ilk 60 dakikada oluşmaz.

E. Başka bir bozukluğa bağlanamaz.

Bu migren tipinde genellikle başağrısı olmadan aura ile birlikte, periyodik rekürrensler halinde bedensel bozukluklar görülebilir (26). Migren ekivalanları olarak bilinen bu belirtiler, karın ağrısı ile birlikte bulantı, kusma ve diyare (abdominal migren), nöbetler halinde ateş yükselmesi ve taşikardi, benign paroksizmal vertigo nöbetleri, toraks, pelvis ve ekstremitelerde lokalize ağrılar; konfüzyon, letarji, davranış bozuklukları gibi psişik ekivalanlar şeklinde ortaya çıkabilir. Dikkatli alınacak hikaye ve iyi bir muayene ayırıcı tanı açısından önemlidir. 40 yaş üzerindeki hastalarda bu tip migren ile diğer ilgili tromboembolik geçici iskemik atakları belirleyecek ayırıcı tanı zor olabilir ve ileri incelemeler gerektirir (25,26).

2.1.3.2.4. Familyal Hemiplejik Migren

Kas gücü kaybı şeklinde aurası olan migren baş ağrısıdır. En az bir tane birinci veya ikinci derecede yakınlarında motor güçsüzlük şeklinde aurası olan migren baş ağrısının bulunması bu tanıyı düşündürmelidir. Aura uzun süreli olabilir. Bu migrenin patofizyolojisi muhtemelen tipik auralı migren ile aynıdır (25,26,27). Otozomal dominant kalıtım gösterir ve penetransı değişkendir. Etkilenmiş ailelerin %60'ında sorumlu gen kromozom 19p13'e lokalize edilmiş ve klonlanmıştır.

Aura değişebilen şiddette motor zaafıa karakterizedir. Bu sendromda aurasız migren, tipik auralı migren ve uzamış auralı ağır epizotlar (birkaç gün, hatta birkaç hafta), ateş, beyin omurilik sıvısı (BOS) 'da pleositoz, menenjizm, uyanıklık kusuru (konfüzyondan derin komaya değişebilir) görülebilir. Hafif bir kafa travmasıyla tetiklenebilir. %50'sinde ilerleyici serebellar ataksi, migren ataklarından bağımsız

olarak bulunabilir. Başağrısı hemipareziden önce görülebilir veya hiç olmayabilir. Hemiparezinin başlangıcı ani olabilir ve bir inmeyi taklit edebilir (28).

Tanı ölçütleri:

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

B. Aura tamamen geri dönüşümlü kas gücü kaybı ile aşağıdaki özelliklerden en az birini taşımalı:

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

C. Aşağıdakilerden en az iki tanesi olmalı:

1. Beş dakika veya daha fazla sürede gelişen en az bir aura belirtisi ve/veya 5 dakika veya daha fazla sürede ard arda gelişen farklı aura belirtileri
2. Her belirti 5 dakikadan uzun, 24 saatten kısa sürmeli
3. Aura sırasında veya aurayı izleyen 60 dakika içinde aurasız migren için olan tüm B-D ölçütlerini taşıyan baş ağrısı

D. 1. veya 2. derece yakınlarında en az bir tane A-E ölçütlerine uyan birinin bulunması

E. Diğer bir hastalıkla ilişkili olmaması

IHS hemiplejik migreni, sporadik ve ailesel olarak iki alt gruba bölmüştür; herikisi de tipik olarak çocuklukta başlar ve sıklıkla erişkin dönemde sonlanır. Hemiplejik migrenin başlangıç yaşı tipik migrenden daha erken olabilir. Özellikle çocukluk döneminde konfüzyondan komaya kadar değişen oranlarda uyanıklık ve bilinç değişiklikleri hemiplejik migrenin bir özelliğidir (29). Hemipleji auranın bir parçası olabilir ve bir saatten kısa sürebilir (tipik auralı migren), veya günlerce, haftalarca sürebilir.

Klasik migrende bir grup hastada ağrının karşı tarafında hemiparezi veya pareteziler en az bir saat önce oluşabilir. Bu semptomlar genellikle ağrının ortaya çıkmasıyla kaybolur. Nadiren bazı hastalarda hemiparezi, hemihipoestezi ve hemianopsi ağrı süresince oluşabilir. Bu semptomlar genellikle ağrının ortaya çıkmasıyla kaybolur. Seyrek olarak da bazı hastalarda bu belirtiler, ağrı süresince, hatta günlerce (1 haftadan kısa) devam eder. Çok nadiren de ileri derecede vazokonstriksiyonun neden olduğu infarkta bağlı olarak semptomlar kalıcı olur (25,26).

2.1.3.2.5. Sporadik Hemiplejik Migren

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

Tanı ölçütleri:

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

B. Aura tamamen geri dönüşümlü kas gücü kaybı ile aşağıdaki özelliklerden en az birini taşımalı:

1. Tamamen geri dönüşümlü pozitif belirtileri (ışık titremeleri, noktalar ya da çizgiler) ve/veya negatif belirtileri (görme kaybı) içeren görsel belirtiler

2. Tamamen geri dönüşümlü pozitif özellikleri (iğnelenme) ve/veya negatif özellikleri (uyuşukluk) kapsayan duysal belirtiler
3. Tamamen geri dönüşümlü disfazik konuşma bozukluğu

C. Aşağıdakilerden en az iki tanesi olmalı:

1. Beş dakika veya daha fazla sürede gelişen en az bir aura belirtisi ve/veya 5 dakika veya daha fazla sürede ard arda gelişen farklı aura belirtileri
2. Her belirti 5 dakikadan uzun, 24 saatten kısa sürmeli
3. Aura sırasında veya aurayı izleyen 60 dakika içinde aurasız migren için olan tüm B-D ölçütlerini taşıyan baş ağrısı

D. Birinci ya da ikinci derecede akrabalarında A-E ölçütlerinin tamamını taşıyan ataklar olmamalı

E. Başka bir organik hastalık işareti olmamalı

2.1.3.2.6. Baziler Migren

1961'de Bickerstaff tarafından tanımlanmış, nadir görülen bir migren tipidir. Baziler migren diyebilmek için, motor zaaf olmaksızın her iki oksipital hemisferden ve/veya beyin sapından kaynaklanan aura belirtilerini içeren atağı olmalıdır. Prodromal devrede veya oksipital baş ağrısı sırasında diplopi, ataksi, dizartri, nadiren de şuur bozukluğu olabilir. Vertigo, bilateral tinnitus ve bazen de bilateral parezi ve pareteziler görülebilir. Bu semptomlar anksiyete ve hiperventilasyonla beraber olabilmektedir. İlk önce "baziller arter migreni" terimi kullanılmış, ancak baziller arter spazmının atakların mekanizmasını oluşturmayacağı fark edilerek "baziller migren" terimi tercih edilmiştir. Baziller ataklar daha çok genç erişkinlerde görülmektedir (25,26).

Tanı ölçütleri:

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

B. Kas gücü kaybı olmaksızın aura aşağıdaki tamamen geri dönüşümlü belirtilerin en az iki tanesini içermeli:

1. Dizartri
2. Vertigo
3. Tinnitus
4. İşitme kaybı
5. Diplopi
6. Her iki gözde temporal ve nazal görme alanlarını içeren görsel belirtiler
7. Ataksi
8. Bilinç düzeyinde bozulma
9. Eş zamanlı iki yanlı pareteziler

C. Aşağıdakilerden en az bir tanesi olmalı:

1. Beş dakika veya daha fazla sürede gelişen en az bir aura belirtisi ve/veya 5 dakika veya daha fazla sürede ard arda gelişen farklı aura belirtileri
2. Her belirti 5-60 dakika sürmeli

D. Aura sırasında veya aurayı izleyen 60 dakika içinde aurasız migren için olan tüm B-D ölçütlerini taşıyan baş ağrısı

E. Başka bir organik hastalık işareti olmamalı

2.1.3.3. Sıklıkla Migren Öncülü Olan Çocukluk Çağının Periyodik Sendromları

2.1.3.3.1. Sıklık Kusma Atakları

Tekrarlayan ataklar ile gelir, stereotipik kusma ve şiddetli bulantı ile kendini gösterir. Ataklar solgunluk ve yorgunluk ile birlikte. Tespit edilebilen herhangi bir gastrointestinal sistem hastalığı yoktur. Ataklar arasında tam iyileşme vardır. Son yıllardaki birçok çalışma serisinde, döngüsel kusmanın migren ile bağlantılı olduğu ve çocuklarda bir öncü rolü oynadığı öne sürülmüştür.

Tanı ölçütleri:

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

2.1.3.3.2. Abdominal Migren

İdiopatik, tekrarlayan bir bozukluktur. 1-72 saat süren karın ağrısı atakları ve atak aralarında normal dönemler ile karakterizedir. Ağrı orta, ciddi şiddettedir ve bulantı, kusma gibi vazomotor semptomlar ile ilişkilidir. GIS veya renal hastalık öyküsü yoktur. Karın ağrısı orta hatta periumblikal yerleşimli ya da tam lokalize edilemeyen, künt ya da sadece acı şeklinde ve orta-ağır şiddettedir. Karın ağrısı sırasında şu semptomlardan en az ikisi bulunabilir: anoreksia, bulantı, kusma ve solukluk. Pozitif bir tanı koymak için diğer tüm hastalıklar dışlanmalıdır. Abdominal migreni olan çocukların çoğunda yaşamlarının ileriki dönemlerinde migren ortaya çıkar.

Tanı ölçütleri:

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

B. 1-72 saat süren karın ağrısı.

C. Karın ağrısı aşağıdaki özelliklerden tümünü karşılamalı:

1. Orta hatta göbek etrafında yerleşim,
2. Künt vasıflı,
3. Orta-ağır şiddetli.

D. Ağrı sırasında aşağıdakilerden en az 2'sinin olması:

1. İştahsızlık,
2. Bulantı,
3. Kusma,
4. Solukluk.

E. Başka bir hastalığa bağlı olmamalı.

2.1.3.3.3. Çocukluk Çağı Benign Paroksizmal Vertigosu

Kısa süreli baş dönmesi atakları olur. Uyarıcı belirtiler yoktur. Başlangıcı bir yaşından önce veya 12 yaşına kadar olabirse de genellikle 2 ile 5 yaş arasındadır. Uyarılmamış gerçek vertigonun stereotipik epizodları (konuşabilen çocuklar tarafından hareket hissi şeklinde tanımlanır) saatlerce sürebirse de genellikle saniyeler ya da dakikalar sürer. Çocuk solgunlaşır, dik duramaz ve tamamen hareketsiz bir şekilde kalmak ister. Vertigoyu bulantı ve diğer karın rahatsızlığı semptomları izleyebilse de başağrısı ve bilinç durumunda değişiklik görülmez. Bazı

ataklarda baş ağrısı ile birlikte ilişkili olarak nistagmus veya kusma görülebilir. Epizodlar oldukça kısa sürdüğünden genellikle tedavi gerekli değildir. Çocuk büyüdükçe vertigoya migren baş ağrıları eşlik edebilir veya giderek şiddeti azalarak zaman içinde tamamen ortadan kalkabilir. Bu hastaların %21'inde daha sonra diğer migren tipleri ortaya çıkabilir (30).

Tanı ölçütleri:

A. B-D'yi karşılayan en az 5 atak

B. Dakikalar veya saatler içinde kendiliğinden geçen çoklu ağır baş dönmesi atakları

C. Nörolojik muayene, odyometrik testler ve vestibüler fonksiyonlar ataklar arasında normaldir

D. EEG normaldir.

2.1.3.4. Retinal Migren

Migren atağı boyunca ya da sonrasında monoküler skotom veya körlük eşlik edebilir (31). Söz konusu durum genellikle geçicidir, fakat retinal arterin dal tıkanmasına bağlı kalıcı görme bozukluğu nadir olarak bildirilmektedir (32). Oküler veya vasküler yapı anomalileri mutlaka ekarte edilmelidir. Ataklar dışında göz muayenesi normaldir.

Tanı ölçütleri:

A. B ve C'yi karşılayan en az iki atak,

B. Atak sırasında tamamen geri dönüşümlü olan monoküler görsel olayların (sintilasyonlar, skotomlar, körlük vb.) olması (muayene veya hastanın atak sırasında mevcut durumu çizmesi ile doğrulanan)

C. 2.1.3.1. Aurasız migren ölçütlerini karşılayan baş ağrısının aura sırasında ya da 60 dk. içinde başlaması,

D. Ataklar arasında normal oftalmolojik muayene,

E. Başka bir hastalığa bağlı değildir.

2.1.3.5. Migren Komplikasyonları

2.1.3.5.1. Kronik Migren

Kronik migren, ilaç aşırı kullanımı olmadığı halde, 3 aydan uzun süreli, ayda 15 gün veya daha fazla ortaya çıkan migren baş ağrısı olarak tanımlanır (21). Tipik olarak hasta 13-19 yaş arasında ya da 20'li yaşların başında başlayan, giderek daha sıklaşan auralı veya aurasız, birbirinden bağımsız migren atakları geçirdiğini anlatır. Ek olarak, hastada sonunda günlük ya da neredeyse günlük baş ağrısına neden olacak şekilde sıklığı artan interparoksizmal gerilim tipi baş ağrısı ortaya çıkar. Bu gruptaki kadınlarda menstruasyon dönemlerinde belirgin migren alevlenmeleri görülebilir. Baş ağrılarının çoğunda migren özellikleri korunurken, diğerleri kronik gerilim tipi baş ağrısından ayırt edilemezler. Hastalar bir gün migren yaşarlarken, ertesi gün gerilim tipi baş ağrısı çekebilirler. Çoğunda birkaç hafta süren uzamış, sürekli ve aralıksız baş ağrısı periyodları olabilir. Günlük baş ağrısı gün içinde birkaç saat aralıklı ya da sürekli olabilir. Tek bir uzamış baş ağrısı periyodu, alevlenme ve iyileşmelerin olduğu seyir, yineleyen ilerleyici seyir ya da kronik ilerleyici seyir görülebilir. Genel olarak ailede baş ağrısı insidansının yüksek olması, nörolojik ve gastrointestinal belirtilerin daha fazla olması, menstruasyon dönemlerinde şiddetlenme ve gebelik sırasında hafifleme diğer kronik günlük baş ağrısı tipleriyle, özellikle kronik gerilim tipi baş ağrısı ile karşılaştırıldığında, değişime uğramış migren grubunda gözlenir.

Tanı ölçütleri:

Son 3 ay için ayda 15 gün veya daha fazla süre için 2.1.3.1. aurasız migren ölçütlerinden C ve D'nin karşılanması, başka bir hastalığa bağlı olmaması.

2.1.3.5.2. Migren Statusu

Tedavi edilsin veya edilmesin, baş ağrısı fazı 72 saatten uzun süren bir migren atağıdır (21). Şiddetli ve sürekli bir baş ağrısı ve sıklıkla eşlik eden ısrarlı bulantı-kusma ile karakterizedir. Migren statusunu tetikleyen faktörler arasında emosyonel stres, depresyon, ilaçların aşırı kullanımı, kaygı bozukluğu, diyet, hormonal faktörler ve pek çok nonspesifik faktör sayılabilir (33). Migren statusu akut nörolojik bir bozukluğa sekonder olarak da ortaya çıkmış olabilir. Herhangi bir tedavi başlanmadan önce baş ağrısının ciddi organik nedenlerinin dışlanması gerekir. Migren statusunda olan hastalarda genellikle aşırı bulantı, kusma ve dehidratasyon sık görülür. Rehidratasyon tedavinin temel parçasıdır.

Tanı ölçütleri:

A. Hastadaki mevcut baş ağrısı atağı 2.1.3.1. aurasız migren ölçütlerini süre haricinde karşılar.

B. Baş ağrısında aşağıdakilerden ikisinin olması:

1. 72 saatten uzun sürmesi
2. Ağır şiddette olması.

C. Başka bir hastalığa bağlı değildir.

2.1.3.5.3. İskemi Olmaksızın Dirençli Aura

Bu hastalar, aura semptomları 1 haftadan uzun süren ve radyolojik olarak serebral infarkt kanıtı bulunmayan hastalardır. Bu aura, görsel, duyuşsal ya da motor olabilir.

Görsel aura genellikle çift taraflıdır ve yıllar sürebilir. Sebat eden olgularda, posterior lökoensefalopati gibi organik durumların dışlanması önemlidir.

Tanı ölçütleri:

A. Auralı migrenli bir hastada bu atak, bir veya daha fazla aura belirtisinin 1 haftadan uzun süre ısrar etmesi dışında önceki atakların aynısıdır

B. Başka bir bozukluğa bağlanamaz

2.1.3.5.4. Migrenöz İnfarktlar

Bazen auralı migreni olan bir hastada kalıcı nörolojik semptomlar ile serebral infarkt gelişebilir. Ataklar, daha önceki auralı migren atakları ile aynıdır, aradaki fark aura semptomlarınının 60 dakikadan uzun sürmesi ve nörogörüntülemenin ilişkili bölgelerde iskemik bir infarktı göstermesidir. Migrenli hastada migrenöz infarkt tanısı ancak bu infarkt tipik auralı bir migren atağı sırasında olursa konur.

Tanı ölçütleri:

A. Auralı migrenli bir hastada bu atak bir veya daha fazla aura belirtilerininin 60 dk'dan uzun süre ısrar etmesi dışında önceki atakların aynısıdır

B. Nörogörüntüleme uygun bir alanda iskemik infarktı gösterir

C. Başka bir bozukluğa bağlanamaz

Epidemiyolojik çalışmalarda, migren hastalarında artmış inme riski ortaya konmuştur ve inme, auralı migrende görülen ve 45 yaş altı kadınlarla sınırlı olan nadir bir komplikasyondur. Auralı migreni olan, ağır sigara içme öyküsü olan ve doğum kontrol hapı kullanan genç kadınlarda serebral infarkt riski artabilir. Burada infarkt bölgesi posterior oksipital lob olup, tipik olarak kama şeklinde bir infarkttır. Migrenöz infarktı olan hastalarda, kardiyak anomaliler, antikardiyolipin antikor

sendromu ve kollajen doku hastalıkları gibi diğer serebral infarktı kolaylaştırıcı nedenler dışlanmalıdır.

2.1.3.5.5. Migrenin Uyardığı Epileptik Nöbetler

Migren aurası ara sıra bir epilepsi nöbetini tetikleyebilir. Burada migren aurası sırasında ya da sonraki bir saat içinde nöbet vardır. Migren ve epilepsi paroksizmal beyin hastalıklarıdır. Bir epileptik atağın postiktal döneminde migren benzeri baş ağrıları sık olarak görülür ve bazen bir migren atağını izleyerek nöbet oluşabilir. Bazen migralepsi olarak adlandırılan bu fenomen, auralı migren hastalarında tanımlanmıştır ve nadir görülen bir durumdur.

Tanı ölçütleri:

A. Auralı migren ölçütlerini karşılayan migren

B. Epileptik atağın tanı ölçütlerini karşılayan bir nöbet, migren aurası sırasında veya auradan sonraki 1 saat içinde oluşur.

2.1.3.6. Olası Migren

Daha önceleri kullanılan terim "migrenöz bozukluk" idi (21). Auralı ya da aurasız migren kriterlerini doldurmak için bir özelliği eksik olan baş ağrılı ya da ağrısız ataklardır. Klinik popülasyonda olası migren prevalansı oldukça yüksektir. Pratik amaçlar göz önünde bulundurulduğunda migren gibi ele alınmalı ve böyle tedavi edilmelidir.

2.1.3.6.1. Olası Aurasız Migren

Tanı ölçütleri:

A. 2.1.3.1. Aurasız migren için A-D tanı ölçütlerinden biri dışında tümünü karşılayan ataklar

B. Başka bir organik bozuklukla ilişkili olmamalı

2.1.3.6.2. Olası Auralı Migren

Tanı ölçütleri:

A. 2.1.3.2. Auralı migren veya onun herhangi bir alt formu için A-D tanı ölçütlerinden biri dışında tümünü karşılayan ataklar

B. Başka bir organik bozuklukla ilişkili olmamalı.

2.1.3.6.3. Olası Kronik Migren

Tanı ölçütleri:

A. 3 aydan fazla süredir ayda 15 veya daha fazla gün aurasız migren C ve D ölçütlerini karşılayan başağrısı

B. Başka bir bozukluğa bağlanamaz fakat son 2 ayda ilaç aşırı kullanımı başağrısı alt biçimlerinden herhangi birisinin B ölçütünü karşılayan (düzenli bir şekilde 3 ay ya da daha uzun süreden beri, ayda 10 gün veya daha fazla ilaç kullanımı), ilaç aşırı kullanımı vardır ya da olmuştur.

2.1.4. Migren Tanısı ve Klinik Evreleri

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

Prodrom Evresi

Baş ağrısından saatler, hatta bazen günler önce başlayabilen, semptomlarından hipotalamusun sorumlu olduğu düşünülen bu evre migrenlilerin yarısından fazlasında bildirilmektedir. Başlangıç anı, hasta tarafından migren aurası denli net farkedilmeyen bu dönemde iştah değişikliği (acıma, susama), duyu durum değişikliği (depresyon, öfori, huzursuzluk), kognitif bozukluk belirtileri ortaya çıkabilir. Bu dönemde baş ağrısı başlamamış olduğu için hasta bu değişiklikleri baş ağrısıyla yanlış ilişkilendirebilir (34).

Tablo III. Migrende başlıca prodromal belirtiler

Ruhsal belirtiler	Nörolojik belirtiler	Genel sistemik belirtiler
Huzursuzluk	Fotofobi (ışığa duyarlılık)	Ensede gerginlik hissi
Uykuya meyil	Fonofobi (ses duyarlılık)	Yiyeceklere karşı aşırı istek
Depresyon	Konsantrasyon güçlüğü	Üşüme hissi
Hiperaktivite	Esneme	İştahsızlık
Öfori	Aşırı uyku	Beceriksizlik
Aşırı konuşma	Disfazi	Diyare ve konstipasyon
Yerinde duramama		Susama
		Sık idrara çıkma
		Sıvı retansiyonu

Aura Evresi

Migren aurası, genellikle baş ağrısından önce ortaya çıkan, ağrının habercisi olabilen geçici fokal nörolojik bir defisittir. Aura, 5-20 dakika içinde gelişir ve sıklıkla 60 dakikadan kısa sürer. En sık rastlanılan görsel auralar; skotom, körlük, ışık çakmaları, noktalanmalar veya hareket eden basit geometrik şekiller şeklindeki auralardır. Aura semptomları genellikle sağ veya sol homonim görme yarısında beyaz veya renkli, yay şeklinde titrek ışıklar ile başlar. Kademeli olarak ışık yayı genişler ve daha belirgin hale gelip görme alanının giderek daha fazla bir kısmını kaplar ve temporal homonim hemianopsiye dönüşür. Zig-zag şekilleri (taikopsi), kırık çizgiler veya çeşitli renklerden oluşan parıldayan çizgi paternleri görme alanı boyunca ilerleyebilir. Nadir olarak aura bulguları duysal (hemihipoestezi veya parestezi), motor (hemiparezi veya pleji), afazi, oftalmopleji, beyin sapı

disfonksiyonu (baziler semptomlar: çift görme, bulantı, kusma, baş dönmesi, motor ve duysal kusurlar, dizartri gibi bulguların tümü veya birkaçı) şeklinde olabilir ve bunlara vizüel bulgular eşlik edebilir veya etmeyebilir (34,35,36).

Başağrısı Evresi

Başağrısı, %60 oranında tek taraflıdır fakat hastaların %40'ında ağn başlangıçtan itibaren iki yanlı olabilir. Ağrı sıklıkla frontotemporal ve oküler bölgede yerleşir. Hastaların çoğunda zonklayıcı bir ağn vardır. Genellikle orta-ağır şiddettedir ve fiziksel aktiviteyle artış gösterebilmektedir. Başağrısına en sık eşlik eden bulgular; bulantı ve kusmadır. Bulantı hastaların %90'ında görülürken, kusma %50'sinde görülür. Hastalar tipik olarak ışık ve sestten rahatsızlık duyarlar. Başağrısı sırasında görülebilecek diğer sistemik belirtiler arasında; bulanık görme, burun tıkanıklığı, iştahsızlık, açlık, diyare, karın ağnsı, poliüri, solukluk veya daha nadir olarak kızarıklık, sıcaklık veya soğukluk hissi, üşüme veya titreme, terleme, çarpıntı veya boşluk hissi, baş dönmesi, önceden belirgin olmayan arter veya venin belirgin hale gelmesi, ensede sertlik veya hassasiyet yer almaktadır. Başağrısı genellikle 4 saatten daha uzun ve 72 saatten daha kısa sürelidir (atak ilacı kullanılmadığında). Nadir olarak 4 saatten daha kısa ya da 72 saatten daha uzun atakları olan migrenliler de olabilmektedir. Uyku çoğunlukla ağrıyı dindiricidir (35).

Postdrom Evresi

Ağrıyı takip eden dönemdir. Ağrının bitişiyle birlikte çoğu kez atak sonlanmaz. Postdrom evrede hasta yorgunluk, bitkinlik, tedirginlik hisseder. Bazen de aşırı iyilik hissi de oluşabilir. Bu evre saatler veya gün boyu sürebilir. Migren atağı sırasında başağrısının neden olduğu yetersizlikler hesaplanırken ağrıdan sonraki bu dönem de göz önünde bulundurulmalıdır, çünkü başağrısının olmadığı bu evrede hasta postdrom belirtileri nedeniyle hala normal günlük fonksiyonlarına dönemeyebilir (12,37).

2.1.5. Migren Patofizyolojisi

Migren başağrısı, genetik yatkınlığı olan bireylerde santral sinir sisteminin endojen veya eksojen çeşitli uyaranlara verdiği santral bir yanıt olup; nöronal ve vasküler olaylar zinciri sonucu ortaya çıkmaktadır. Migrenin patofizyolojisini açıklamak için oluşturulan ilk bilimsel hipotez, klasik vasküler teoridir. 1930 yıllarının sonunda ilk kez Harold Wolff, migren atağı sırasındaki hastaların temporal arter çaplarını ölçmüş ve arterlerin dilate olduklarını bulmuştur. Başağrısına neden olan diğer olaylar, o dönemde net olarak anlaşılamasada artmış vasküler pulsasyon ve vazodilatasyonun reseptörleri aktive edebileceği, bu aktivasyonun perivasküler sinirlerdeki nöropeptid aktivitesini artıracacağı, nöropeptidlerdeki artışın da ağrıya neden olabileceği düşünülmüştür. Fakat sonraki yıllarda elde edilen yeni bilgilerin ışığında, migren patofizyolojisinde klasik vasküler teoriden tamamen uzaklaşmış ve nörovasküler teori geliştirilmiştir. Vasküler teori kraniyel damarlardaki vazospazm ve vazodilatasyon ile migren semptomlarının ortaya çıktığını öne sürerken, nörovasküler teoriye göre başağrısında nöronal aktivasyona ikincil olarak vasküler değişiklikler görülmektedir. Nöral olaylar sonucunda ağrıya duyarlı yapılarda vazodilatasyon olmakta bu durum ise daha fazla trigeminal sinir aktivasyonu ve ağrıya yol açmaktadır (38,39,40).

Trigeminal sinir oftalmik dalı aracılığı ile pia, araknoid ve dura materdeki damarları, intrakranyal damarların proksimalini inerve etmektedir. Trigeminal aksonların ve nosiseptörlerin perivasküler lokalizasyonu nedeniyle meninksler ve büyük damarlar ağrıya duyarlı iken trigeminal inervasyondan yoksun beyin parenkiminde ağrı duyusu bulunmamaktadır (41,42) . Küçük çaplı trigeminal sinir liflerinin bir kısmı aksonal dallanma nedeniyle hem pia-araknoid (orta serebral arter) hem de dural damarları (orta meningeal arter) inerve etmektedir (43,44). Trigeminal sinirin periferik aksonlarının aktivasyonu ağrı duyusunu trigeminal ganglion ve santral aksonları aracılığı ile ikinci nöronlarını oluşturan C2' den bulbusa kadar uzanan trigeminal nucleus caudalis (TNC) iletir. Periferik trigeminal aksonların aktivasyonu bir yandan da antidromik olarak içerdiği nöropeptitlerin (CGRP, substance P) perivasküler alana salınması ile vazodilatasyon, kan akımı artışı ve protein ekstravazasyonuna yani nörojenik inflamasyona neden olur. Bu

vazodilatasyon ve ödem perivasküler trigeminal aksonların daha fazla uyarılmasına ve daha fazla ağrıya yol açmaktadır (45,46). Ağrı duyusu TNC'den çıkarak beyin sapında orta hatta çapraz yapıp trigeminal lemniskusu oluşturarak talamusun posteromedial ventral çekirdeğinde sonlanır, daha sonra primer somatosensoriyel korteks ve singulat kortekse ulaşır. Ağrıya eşlik eden afektif ve emosyonel durumdan ise parabrakial nükleus, talamusun intralaminar nükleusu, amigdala ve insuler korteksi içine alan farklı bir yolağın aktivasyonu sorumludur (47,48).

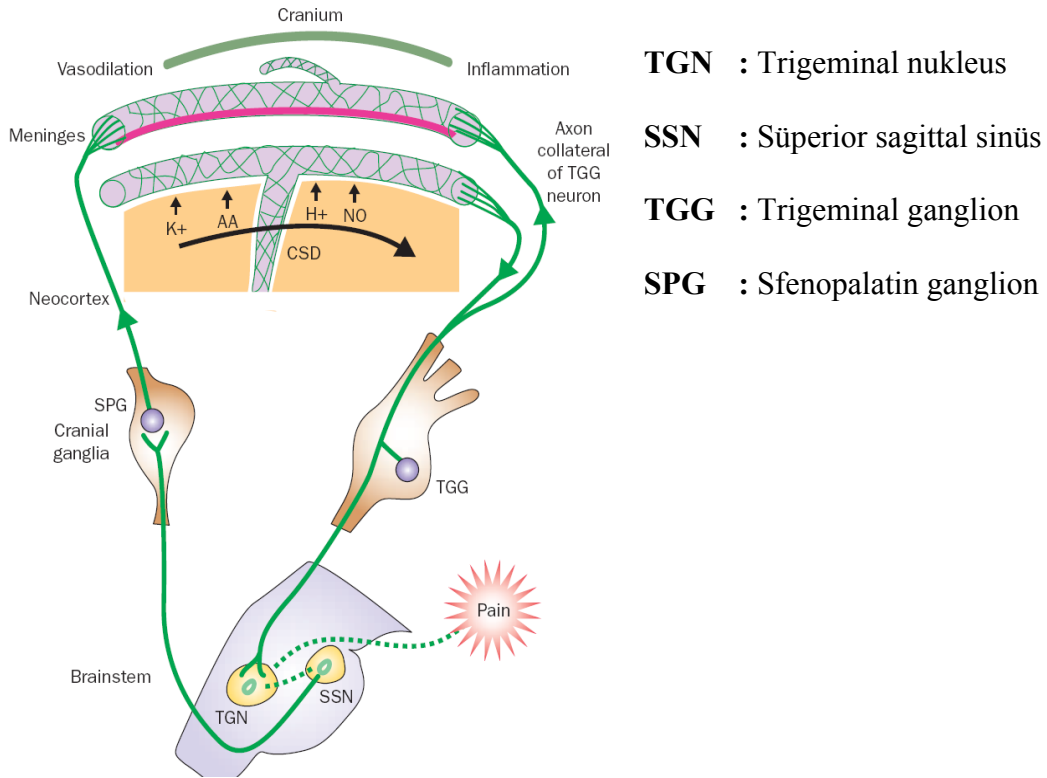
Migren atağı sırasında ekstemal juguler ven kanında CGRP düzeyi artarken substance P düzeyi artmamaktadır. Bu veriler auralı ve aurasız migrende trigeminovasküler nöronların aktivasyonunu açıkça göstermektedir. İnsanlarda baş ağrısı sırasında sumatriptan verilmesi ile ağrının gerilemesine paralel olarak CGRP düzeyleri azalmaktadır; deney hayvanlarında da trigeminal ganglionun uyarılması sırasında da benzer bulgular elde edilmiştir (49,50).

Lokus seruleus ve dorsal raphe nükleusları gibi aminojirik beyin sapı nükleusları; serebral kan akımını düzenlemekte kortikal nöronal uyarılabilirliği etkileyebilmekte ve endojen ağrı kontrol mekanizmalarını kontrol edebilmektedirler. Bu yapıların trigeminovasküler sistemi doğrudan veya dolaylı etkilemesiyle de ağrının ortaya çıkabileceği kuvvetli bir olasılık olarak görülmektedir (51).

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

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) ile migren atakları sırasında yapılan görüntülemelerde beyin sapı aktivasyonunun saptanması, migren patogenezinde beyin sapı aktivasyonunun önemli olduğunu desteklemektedir. Buna dayanarak beyin sapının migren jeneratörü olabileceği de öne sürülmüştür. Migren

hastalarının bir kısmında başağrısından 20-40 dakika önce ortaya çıkan görsel semptomlara, oksipital lobdan kaynaklanan, yayılan nöronal ve glial eksitasyon neden olmaktadır. Son zamanlarda fMRI ve PET çalışmaları ile görsel aura semptomlarının altında yatan patofizyolojik mekanizmanın Leao'nun kortikal yayılan depresyon (CSD) dalgaları olduğu gösterilmiştir (52,53). CSD, 3-5 mm/dakika hızla kortekste yayılan nöronal ve glial depolarizasyon dalgası olup görsel aurayla ilişkilidir. Bu olay, aura sırasında tek taraflı oksipital lobdan yayılan nöronal ve glial bir eksitasyon dalgasıdır. CSD sırasında ekstrasellüler iyon ve nörotransmitterlerde geçici artış ve hiperemi, ardından uzun süreli beyin kan akımı ve nöronal uyarılabilirlikte azalma görüldüğü belirtilmiştir (54).



Şekil 1. Migrende kortikal yayılan depresyon (CSD) ve ağrı ilişkisi (9).

Aura ve migren arasındaki sebep sonuç ilişkisi, 2002 yılında laser speckle adı verilen yeni bir görüntüleme yöntemi kullanılarak gösterilmiştir. Bu yöntemle, serebral korteks ve dura materdeki kan akımı aynı anda görüntülenmiş ve intrinsik beyin aktivitesinin yayılan kortikal depresyonun, meningeal trigeminal sinir uçlarını uyarabildiği görülmüştür. Kortikal depresyon sonrası korteks oligemi fazında iken dura materde 45 dakika süren kan akımı artışı ve vazodilatasyon izlenmiştir. Bu

yanıtın trigeminal sinirin oftalmik dalı aracılığıyla oluştuğu, beyin sapındaki ağrıya duyarlı çekirdeklerin uyarıldığı ve yayılan depresyonun trigeminal sinir uyarımı ile duramaterde nörojenik inflamasyona yol açtığı görülmüştür (39).

Son yıllarda bazı migren hastalarında, sistemik ve santral magnezyum defektleri bildirilmiştir. Magnezyum; mitokondrial oksidatif fosforilasyonla bağlantı içerisindedir ve NMDA reseptörleri üzerinde önemli bir role sahiptir. Bu nedenle magnezyum defisiti, mitokondriyal oksidatif fosforilasyon defisitlerine ve NMDA reseptör fonksiyonu üzerinde değişikliklere neden olabilir. Bu değişiklikler, nöronal polarizasyonu instabil hale getirir ve iyonik homeostazisi bozar. Bu durum nöronal hipereksitabiliteye yol açar ve spontan depolarizasyon eşliğini düşürür (55,56).

Migren patofizyolojisine açıklık getiren bir diğer gelişme de serotonin reseptörlerinin alt tiplerinin ve dağılımlarının keşfi ile birlikte vazokonstriktör özellikleri nedeniyle kullanılan ergot alkaloidlerinin 5HT-1BD reseptör agonisti olduğunun anlaşılmasıdır. Daha sonra bu reseptörlerin spesifik agonisti olan triptanlar etkin migren ilaçları olarak geliştirilmiştir. 5HT-1BD reseptörleri trigeminal akson uçlarında yoğun olarak bulunmakta ve trigeminal aktivasyonu ve dolaylı olarak nöropeptid salınımını ve nörojenik inflamasyonu inhibe etmektedir (57,58).

2.2. Görsel Uyarılmış Potansiyeller (Visually Evoked Potentials; VEP)

Elektroensefalografi (EEG), geniş nöron gruplarının elektriksel aktivitelerindeki dalgalanmaları ortaya koymaktadır. Daha belirleyici bir tanımla EEG, yüzbinlerce nöronun toplam elektriksel aktivitesi ile ilişkili ekstrasellüler akımların ölçümüdür. Duyusal uyarılmış potansiyel, verilen uyarı nedeniyle süregiden EEG’de oluşan özgün değişim anlamına gelmektedir. Bu zararsız bir yöntemdir. EEG’nin duyusal uyarılar serisi boyunca kaydedilmesi, bilgisayar yardımıyla uyarı öncesi ve sonrası EEG dilimlerinin sayısal olarak örneklenmesi ve örneklenen verilerin uyarı anı ile kilitli olarak averajlanması (ortalamalarının alınması) esasına dayanmaktadır. Bu potansiyellerin kayıtlanması, sinir sistemindeki normal veya patolojik fonksiyonun değerlendirilmesinde kullanılır (24).

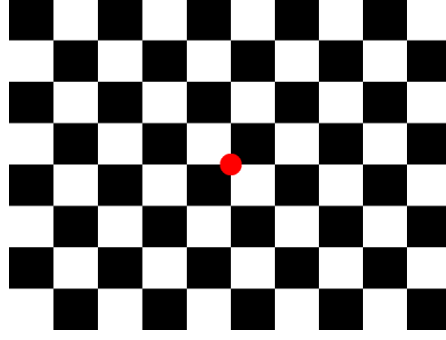
Uyarılmış potansiyeller üç şekilde uygulanabilir; görsel uyarılmış potansiyeller (VEP- visually evoked potentials), beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyeller (BAEP- brainstem auditory evoked potentials) ve somatosensoriyal uyarılmış potansiyeller (SSEP- somatosensory evoked potentials). SSEP, dorsal spinal kolonun ve duyuşal korteksin bütünlüğünü değerlendirmede yardımcıdır; BAEP, 8. kraniyal sinir ve beyinsapı üzerindeki işitme yollarının bütünlüğünü değerlendirmede faydalıdır (59).

VEP ise, görme yollarının gözden başlayarak beyne kadar olan mesafedeki olayların görsel uyarı verilerek incelenmesi esasına dayalı bir yöntemdir. Korteksin, özellikle oksipital lobun görmeyi sağlayan uyarana verdiği özel cevaptır. Normal bir cevap ganglion hücrelerinden görme korteksindeki nöronlara kadar olan görme yollarındaki iletimin ve fonksiyonun normal olduğunu göstermesi bakımından önemlidir. Uyarana karşı beynin sınırlanmış bölgesinde oluşan aktiviteyi yansıtmaktadır. Küçük amplitüdü bu özel cevap, kaba ve büyük amplitüdü EEG içinde kaybolur. Kullanılan EEG cihazları ile VEP'lerin görülür hale gelmesi ve kaydedilmesi 'avarager' ile mümkündür. Beyinde oluşan anlık geçici aktivitelerin, örneğin dış dünyadan gelen bir uyarana karşı oluşan yanıtın, saptanması için uyarana zamansal olarak kilitli EEG parçalarının ortalamalarının alınması yöntemi uygulanmaktadır. Olaydan bağımsız süregiden EEG aktivitesine ait dalga bileşenlerinin rastgeleliklerine bağılı olarak birbiriyle girişip silinmeleri ve olayla ilintili komponentlerin zamansal olarak üst üste düşmeleri sebebiyle ortalama sinyalde belirginleşmeleri ilkesinden yola çıkarak değişik yöntemler geliştirilmiştir. Günümüzde uyarana ya da olayla zamansal olarak kilitli EEG parçalarının dijitalize edilmesi (sayısal hale çevirilmesi) ve dijital bir bilgisayarda ortalamaların alınması ile gerek uyarılmış potansiyellerin gerekse çeşitli yavaş potansiyel değişimlerinin ortaya çıkarılması mümkün olmaktadır. VEP'in amacı retinokortikal iletimi ve görme korteksindeki aktiviteyi de kapsayan yüksek afferent görme merkezlerinin durumunu bildirir verileri elde etmektir (60).

Yıllardır retina üzerine düşen ışık uyarısının oksipital loblarda genellikle fark edilebilir bir dalga formu oluşturduğu bilinmektedir. EEG' de uyarının hızlı fazında oluşan bu cevaplara oksipital sürüklenme cevabı denir. Regan ve Heron 1960 yılında dama tahtası şeklindeki bir paternin hızlı değişimleri ile görsel uyarılmış yanıt ortaya

çıkabildiğini gözlemlemişlerdir (4). Retinanın koni ve basil hücrelerinde ışığın etkisi ile oluşan fotokimyasal reaksiyonlar sinir uyarısına sebep olurlar. Reseptörlerden doğan bu impuls optik sinir aracılığı ile önce optik kiazmaya gelir, burada nazal retinadan gelen lifler çaprazlaştıktan sonra impuls, korpus genikulatum lateraleye ulaşır. Görsel bilgi buradan sitriyatal bölgeye (alan 17), striat bölgeden ise parasitriat, peristriat (alan 18,19) ve midtemporal bölgelere iletilir. Aynı şekilde alan 19 ve midtemporal bölgeden de posterior paryetal bölgeye projeksiyonlar gönderilir. İleti bu şekilde yayıldığı için VEP saçlı deride verteksten iniona kadar geniş bir alandan kayıt edilebilir (61,62,63,64). Yani görsel yollar sadece oksipital lobu aktive etmez temporal ve paryetal lobda da geniş bir alana yayılır. Bu bilgilere dayanarak referans elektrodu verteksin önüne aktif alandan uzağa yerleştirilmelidir (61,62,63,65).

VEP kayıtları için belirli bir donanım gerekmektedir. Genel donanım için elektrodlar, kuvvetlendirici (amplifikatör), filtre edici bir düzen, averaj bilgisayarı ve uyarı düzeni gereklidir. Yüzeysel elektrodlarının kullanımında kafa derisi alkolle temizlenerek yağ ve ölü deri dokusundan arındırılır. Elektrod direncini düşürmek için jel kullanılır. Ayrıca subkutan yerleştirilen iğne elektrodlar da kullanılabilir. Rutin klinik uygulamada unipolar bir iletici tavsiye edilir. Aktif elektrot orta hatta, protuberensia oksipitalisin 2-3 cm üzerine konur. İnaktif elektrot 10-20 EEG kayıt sistemine göre Cz noktasına konur. Aktif elektrod nöral sinyalleri ve çevre parazitleri, inaktif elektrod ise nöral potansiyeller haricindeki tüm potansiyelleri toplar. Bu iki elektrod arasındaki fark yalnızca oksipital korteksin belirli bölgesinin nöral aktivitesini yansıtır (24). VEP'leri ortaya çıkarmak için iki tip stimulus kullanılabilir. Şekli (patterned) veya şekilsiz (unpatterned). Pattern stimulus olarak genellikle dama tahtası (checkerboard) pattern, unpatterned stimulus olarak ise stroboskopik flaş kullanılır. Flaş VEP genellikle ufak çocuklar ve görme keskinliği çok azalmış hastalarda tercih edilmektedir (63). Flaş stimulus stroboskopik stimulatorlerle, floresan lamba veya LED (light emitting diodes) ile de yapılabilir. Pattern reversal uyarıda dama tahtası şeklinde, net sınırları olan siyah ve beyaz karelerden oluşan bir pattern kullanılır.



Şekil 2. Dama Tahtası (checkerboard) Pattern

Flaş VEP incelemesinde ise ani luminans değişiklikleri yaratan ışık uyarıları verilir. Pattern reversal uyarıda ‘sine- wave grating’ patternler (aralarında tedrici geçiş olan açık ve koyu bantlar) de kullanılabilir. Pattern reversal, patterndeki bir elemanın yerine diğerinin geçmesini ifade ederken, pattern shift pattern elemanlarından birinin genişliğinin artmasını ifade eder (62,63,64). Stimulus frekansı açısından ise VEP, transient (geçici) veya steady state (kararlı durum) olarak iki tipe ayrılır. Birincisinde stimulus frekansı 1-2/sn iken, ikincisinde 10/sn ye kadar çıkar(4).

Görsel yolları stimüle eden fiziki uyarılar (gerek flaş gerekse pattern uyarımda) çok çeşitlidir. Flaş uyarımında, saniyede gönderilen uyarı sayısı, elde edilen aydınlık oranı, dalga boyu, ortamın fotopik (Renkleri ayırdedebilecek kadar aydınlık) veya skotopik (karanlık) oluşu VEP kayıtlarını etkileyen parametrelerdir. Pattern uyarımda ise, uyarının yoğunluğu, şekil seçimi (dama tahtası veya çizgiler gibi), şekillerin büyüklükleri, uyarılan total alanın ölçüsü, şekli ve bunun fiksasyon noktası ile ilgisi, şekillerinin gösterilme şekli, kontrast ayarlanması, ortam aydınlığının sabit olup olmaması ve şekillerin gösterilme oranı VEP kayıtlarını etkileyen başlıca parametrelerdir. Klinikte yeterli VEP elde etmek için en az 100 cevabın ortalaması alınmalıdır (4).

VEP bireysel farklılıklar gösterir, fakat bütün eğri tiplerinde 30 msn’lik çok düşük amplitüdü primer komponentin yanı sıra, latansı 90-100 msn. olan ikinci bir komponent vardır. Genel olarak, N75 ve P100 latansları yaşla birlikte değişir. Uzamış latanslar özellikle 45 yaşından sonra belirginleşir ve bu durum yetersiz miyelin üretimi nedeniyle optik sinir ve trakttaki hız azalmasına bağlıdır. Cinsiyet de

latansı etkilemektedir. Kadınlarda nispeten hafif bir latans kısalığı görülür. Cinsiyete bağlı latanslardaki hafif değişiklikler kadınlarda beyin boyutundaki küçüklük ve görme yollarındaki kısalığa bağlanmıştır (4).

VEP ile santral sinir sisteminde optik uyarıların ileti ve işleyişini objektif olarak ölçmek mümkün olmuştur. Psikojenik görme bozuklukları normal VEP bulgularıyla ayırt edilebilir; çünkü normal VEP sadece periferik organın (reseptör) fonksiyonlarının iyi olup olmadığını değil, aynı zamanda afferent sistemde sağlıklı bir iletinin olduğunu ve kortikal nöronlarda eşit uyarı integrasyonu olduğunu da gösterir. VEP klinikte, multiple skleroz, akut retrobulber nörit, optik siniri komprese eden tümörler, iskemik optik nöropatiler, Friedreich ataksisi, optik siniri ve oksipital korteksi etkileyen toksik ve metabolik ansefalopatiler, Parkinson ve Alzheimer Hastalığı gibi çeşitli hastalıkların tanısında önemli rol oynar (24).

2.2.1. VEP Öncesi Hazırlık

1. Hasta sessiz bir odada rahat bir koltuğa oturtulmalıdır. Kas artefaktlarından kaçınmak için çene ve boyun rahat bir pozisyonda olmalıdır (61).

2. Hasta kullandığı gözlüğü takıyor olmalıdır veya lensle görmesi düzeltilmiş olmalıdır (64).

3. Saç spreyi veya jölesi kullanılmamış olmalıdır.

4. Hasta son 12 saat içinde oftalmik muayene amacıyla midriyatik damla kullanmamış olmalıdır. Midriyazis, görme keskinliğinde azalma, P100 latansında uzama ve P100 amplitüdünde etkilenmeye neden olur (63).

5. Görsel uyarı bir televizyon ekranı ya da monitör ile verilir. İnceleme sırasında oda loş bir hale getirilmelidir.

6. Monooküler uyarı için diğer göz bir göz bandı ile kapatılır.

7. Ekranın ortasında bir fiksasyon noktası olmalıdır.

8. Artefaktlardan etkilenmemek için yanıtın averajlanmasına ilk birkaç uyarıdan sonra başlanmalıdır.

9. Yarı alan uyarı ya ekranın yarısının karartılması ya da ekranın önüne yarısını kapatacak şekilde bir karton konularak yapılır.

10. VEP kaydı sırasında uyarı hızı 1-2/sn olarak verilir (sıklıkla 2/sn). Daha yavaş uyarı hızı hastanın dikkatinin dağılmasına neden olabilir.

11. İnceleme sırasında tam alan uyarımında ekranın ortasında işaretlenen noktaya, yarım alan uyarımında paternin sağ ya da sol sınırına (sol yarı alan uyarımı için sağ köşe, sağ yarı alan uyarımı için sol köşe) gözün fikse edilmesi istenir. Üst ve alt yarı alan uyarımında paternin alt ve üst sınırına fiksasyon gereklidir (61).

12. Patern-reversal inceleme için hasta 1 metre uzağa oturtulmalı, flaş VEP için ise stroskobik flaş 10 cm uzağa yerleştirilmelidir (64).



Resim 1. VEP çekimi

2.2.2. Elektrodlar

Hasta sandalyede otururken elektrodlar uygun şekilde ve skalp üzerine konvansiyonel elektroensefalografi (EEG) tekniği kullanılarak yerleştirilir. Bunun için yüzeyel elektrodlar veya bakır iğne elektrodlar kullanılabilir (63).

2.2.3. Amplifier ve Averajlayıcı Kontrolü

Patern-shift VEP kaydı için en iyi amplifikasyon 20.000-100.000 arası kullanılarak yapılır. Filtre ayarları alt filtre için 1-3Hz ve üst filtre için 100-300Hz olarak önerilmektedir. Tarama zamanı 300-500 msn olmalıdır, daha kısa tarama zamanı P100 latansında anormal cevaplara neden olur. En az 100 potansiyel averajlanmalıdır bazen 200 veya 500 potansiyel averajlamak gerekebilir. Elde edilen yanıtın güvenilirliği için ise 2-4 kez çalışma tekrarlanmalı ve süperimpoze edilmelidir (61,63).

2.2.4. Kayıtlama Kanalları

Patern VEP de klinik yorumlama tamamen ilk pozitif dalga olan P100 latansı ve daha az olarak da amplitüdüne dayanmaktadır. Bu nedenle kayıt derivasyonları P100 dalgasını en iyi şekilde kayıtlamaya göre seçilmelidir.

Tam ve yarı alan uyarı yapılacak olan hastalarda dört kanal ile çalışılması önerilir.

Tam alan uyarımı;

Kanal 1:Oz-Fz(referans)

Kanal 2:Pz-Fz

Kanal 3:O1-Fz(O1:Oz'nin 5 cm sol tarafı)

Kanal 4:O2-Fz(O2:Oz'nin 5 cm sağ tarafı)

Yarı alan uyarımı;

Kanal 1:Oz'nin 10cm solu ve Fz

Kanal 2:O1-Fz

Kanal 3:Oz-Fz

Kanal 4:O2-Fz

Kanal 5:Oz'nin 10 cm sağı ve Fz

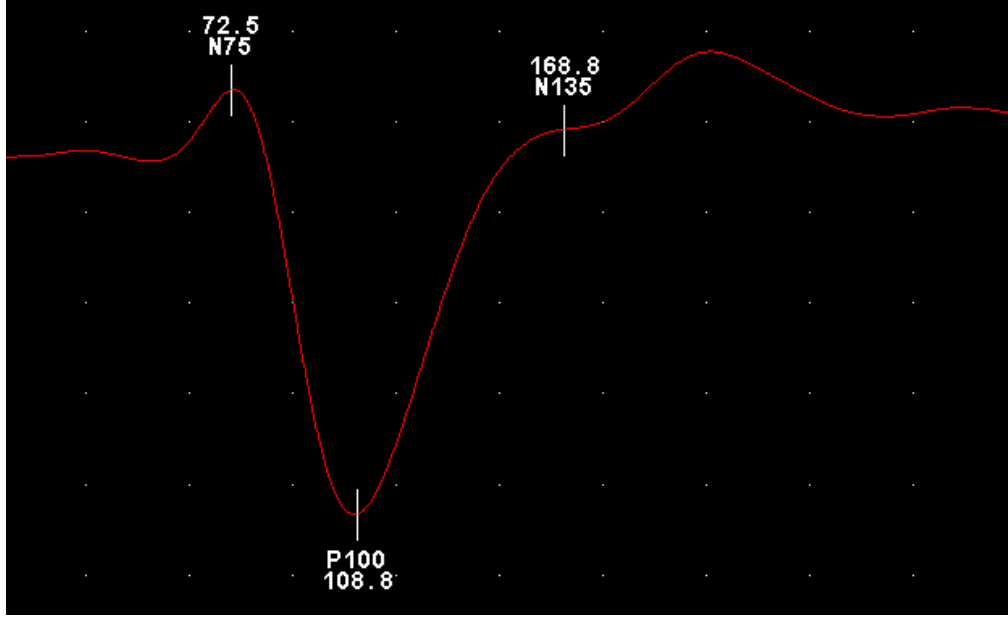
Kanal 6:Pz-Fz

Pratik uygulamada genellikle tek kanalla Oz-Fz kaydı kullanılmaktadır (61,63).

Uluslararası Klinik Nörofizyoloji Federasyonu (International Federation of Clinical Neurophysiology; IFCN) iki kanal kaydı önermektedir; Oz-Fpz ve Oz-A1-Az. Toprak elektrodu da Cz olarak uygulanır (62). Bir kaynağı göre de flaş VEP çalışmalarında referans olarak A1 ve A2' yi kullanmak uygun bulunmuştur (64).

2.2.5. Normal VEP Bulguları

Patern VEP ardı sıra dalga formlarından oluşur. Bu dalga formları birbirini takip eden negatif ve pozitif dalgalar şeklinde olup polarite ve latansları ile değerlendirilirler. Pozitif dalgalar P harfi ve pik latansı belirten bir rakam (P60,P100), negatif dalgalar ise N harfi ve yine pik latansı belirten bir rakam (N75,N145) ile ifade edilir. VEP'de dominant dalga P100 dür. P100 öncesi görülen dalga N75 olup bu dalga bazı normal bireylerde görülmezken, bazı bireylerde P100 kadar büyük olabildiğı için rutin değerlendirmeye alınması çok doğru değildir.



Resim 2. Pattern VEP dalga formu

Çok nadir olarak da normal popülasyonda P100 W şeklinde olabilir. Genellikle geniş dama tahtası desenleri kullanılarak sadece bir P100 piki elde edilir ve karar verilebilir. Normal kişilerde Oz de oluşan pozitif aktivasyonun üst görme alanından gelen negatif aktivasyonla karışması veya skotom gibi görme alanı defektlerinin negatif aktivite oluşturarak pozitif piki bozması nedeniyle oluşabilir. Birinci durum için sadece alt görme alanı uyarıldığında bifid (çift tepeli paternin düzeldiği görülür (61,62). Patern VEP için normal değerler Tablo 4'te görülmektedir (61).

Tablo IV. Patern VEP için normal değerler

Latans (milisaniye)

	Erkek/Kadın	Erkek		Kadın	
Yaş	10-19	20-49	50-69	20-59	60-69
Latans	<115	<110	<120	<107	<110

Amplitüd (mikrovolt)

Yaş (yıl)	Erkek	Kadın
10-14	20.3	16.4
15-19	12.5	14.6
20-29	6.5	18.2
30-39	6.5	9.8
40-49	9.9	10.9
50-59	8.3	10.7
60-69	7.4	7.8

2.2.6. Anormal VEP Bulguları

En sık karşılaşılan VEP bozukluğu P100 veya N75 dalga latanslarında uzamadır. Daha seyrek olarak amplitüd düşmesi görülebilir. En ciddi anormallik hiç dalga kaydedilememesidir ki buna “absent VEP” denir. Gecikmiş P100 cevabı hiçbir hastalık için spesifik değildir. Anormal VEP cevabı oluşturabilecek hastalıkları prekiyazmal, kiyazmal ve retrokiyazmal olarak ayırmakta fayda vardır (62). Monooküler ve yarı alan uyarıların değişik kombinasyonları lezyonun prekiyazmal, kiyazmal veya retrokiyazmal olup olmadığı hakkında bilgi verir (61).

Prekiyazmal Lezyonlar

Korneal opasite, katarakt veya kırma kusurları gibi oküler lezyonlarda amplitüd düşmesi ön planda iken, optik sinir lezyonlarında latans uzaması ön planda görülür. Optik sinir basısı yapan tümörler ise amplitüd küçülmesi ve dalgalarda şekil bozukluğu yaratabilirler. Latans uzaması görüldüğü durumlarda bu uzama 30 msn'nin altındadır. Optik sinire direk bası yapmayan ama papil ödemeine yol açmış tümörlerde ise VEP normal saptanır (62).

Bir optik sinirin total lezyonu o tarafta VEP yanıtının kaybı ile sonuçlanır. Parsiyel lezyonlar latans uzaması ve amplitüd düşmesine yol açarlar. Retinanın sadece nazal ya da temporal tarafını tutan lezyonlar o gözün karşı yarı alan uyarımında anormal VEP yanıtına (amplitüd ve latans anormallikleri) neden olurlar. İki taraflı düşük amplitüd ya da hafif amplitüd farkı (% 10) güvenilir bir belirteç değildir (61).

Kiyazmal Lezyonlar

Kiyazmal lezyonlar medialdeki optik sinir liflerini tuttuğu için temporal yarı alan uyarımında patolojik yanıt alınır. Nazal görme alanından gelen uyarılar normal iletiildiğinden, nazal yarı alan uyarımında, (uyarılan gözün karşı hemisferinde daha yüksek amplitüdü olmakla birlikte) normal yanıt elde edilir (61,62). Hipofiz tümörleri, karniofarinjioma gibi optik kiyazmaya bası yapan lezyonlarda temporal

yarı alan uyarımı ile anormal VEP cevabının varlığı, postoperatif takip amaçlı kullanılır (61).

Retrokiyazmal Lezyonlar

Kortikal körlüğe yol açan bilateral retrokiyazmal lezyonlarda kliniğin ağırlığına rağmen VEP sıklıkla korunmuştur. Bilateral hemianopsi vakalarında da VEP morfolojisi ve latansı korunur. Bunun sebepleri arasında; VEP' in ekstrasitriyatal vizuel korteksten ya da hasarlanmamış oksipital korteksten kaynaklanıyor olması sayılabilir.

P100 şekil anormallikleri:

P100 piki nadiren normal kişilerde W şeklinde olabilir. İkili patern elde edildiğinde bazı otörler ilk pikin, bazı otörler ise orta noktanın değerlendirmeye alınmasını önermektedir. P100 genliğinin artması ise her zaman anormal latans ve/veya amplitüd ile birlikte ve patolojik kabul edilir (61,63).

W şeklindeki P100 piki iki sebepten dolayı olabilir:

1. Oz'de oluşan pozitif aktivasyonun, üst görme alanından gelen negatif aktivasyonla karışması durumundadır. Sadece alt görme alanı uyarıldığında ikili paternin düzeldiği gözlenir.
2. Skotom gibi görme alanı defektlerinin negatif aktivite oluşturarak pozitif piki bozması durumundadır.

2.3. Göz Kırpma Refleksi (GKR)

Göz kırpma istemli, spontan ve refleks olarak yaratılabilen, göz gibi çok önemli bir organı korumaya yönelik bir devinim kompleksidir. Göz kırpma devinimi levator palpebra kasının tonik aktivitesinin geçici kaybı veya gevşemesi, göz kapakları ve periorbital bölgeyi çepeçevre saran orbikularis okülü kasının ise hızlı-fazık kasılması ile birlikte gider. Bu karşılıklı innervasyon bazı fizyolojik ayrıntıları içerse bile, hem

istemli, hem de spontan ve refleks göz devinimleri için geçerlidir (66). Supraorbital sinirin (SOS) tek taraflı olarak yüzeyel bipolar elektrotlar ile uyarılması ve yüzeyel/iğne elektrotlar ile orbikularis oküli kaslarından iki taraflı kayıtlanması sonrasında elde edilebilen polisaptik refleks Göz Kırpma Refleksi olarak bilinir. SOS'un uyarılması ile orbikularis oküli kaslarından elde edilen yanıtlar erken ipsilateral R1, geç bilateral R2 yanıtlarıdır (66,67).

GKR'nin afferent arkını trigeminal sinirin duysal lifleri, efferent arkını ise fasiyal sinirin motor lifleri oluşturur. Klinik çalışmalar, R1'in pons'ta V. kranial sinirin ana duysal çekirdeği üzerinden, R2'nin medulla oblongatada spinal çekirdek ve VII. Kranial sinir üzerinden yayıldığını ileri sürmüştür (68,69). GKR, çalışmaları son yüzyılın orta yarlarından itibaren rutin EMG pratiğine girmiş ve yararı kanıtlanmış bir elektrodyagnostik testtir. Refleks çekici ile ortaya çıkarılan tipini ilk kez 1896'da Overend tanımlamıştır (66,67). Weddel ve arkadaşları, 1944'te fasiyal paralizili vakaların değerlendirilmesi amacıyla ilk EMG çalışmasını yapmışlardır (70). İlk kez 1952'de Kugelberg tarafından hem elektriksel hem de mekanik uyarı ile elde edilen yanıtlar EMG yöntemi ile analiz edilmiştir (67). Rushworth, 1962'de konuyu daha ayrıntılı olarak incelemiş ve yöntemin kliniğe uygulanmasını göstermiştir. 1970'li yıllardan itibaren konuya olan ilgi artmış ve rutin EMG pratiğine girmiştir (66,71).

Trigeminal sinir baş, yüz, ağız boşlukları ve nazal boşlukların duysal; çiğneme kaslarının motor ve proprioseptif duyu innervasyonunu sağlar. Trigeminal sinirin efferent motor lifleri pons'ta yer alan nükleus motorius nervi trigemini'den başlar ve bu nükleus her iki traktus kortikobulbaristen bilateral lifler alır. Sinüs kavemosusun lateralinde bir dura cebi içinde yer alan trigeminal ganglion (semilunar ganglion, gasser ganglionu)'da bulunan hücrelerin periferik uzantıları duysal lifleri oluştururlar. Bu lifler pons'un lateral kısmına ulaşırlar ve pons'tan içeri girerler. Trigeminal gangliona ulaşan üç trigeminal dal oftalmik, maksiller ve mandibuler sinirler olarak adlandırılır. Oftalmik dal kafa, burun ve orbita civarının derisini innerve eder ve en iyi orbita üst duvarında süperior orbital fissür hizasında uyarılır. Maksiler dal şakak, üst dudak kısmen de yanak bölgesinin derisini innerve eder. Mandibuler dal hem duysal hem motor lifler taşır; kulak önü, alt çene derisinin

duysal innervasyonunu sağlar ve çiğneme kaslarını innerve eder. Trigeminal sinirin intramedüller lifleri ve bunların çekirdekleri mezensefalondan servikal omurilik üst kısımlarına kadar geniş bir alana yayılmıştır.

Başlıca üç nükleus ön plandadır:

- A. Esas duysal pons çekirdeği
- B. Spinal trakt çekirdeği (pontobulber)
- C. Mezensefalik çekirdek

Trigeminus duysal liflerinin %50'si pons çekirdeğinde, % 50'si spinal traktus çekirdeğinde sonlanır. Esas duysal pontin çekirdek hafif dokunma duyusunun algılanmasını sağlar. Spinal trigeminal çekirdekte oftalmik lifler ventrolateral, maksiller lifler ara pozisyonda, mandibuler lifler de dorsomediyal yerleşimlidir. Bu çekirdek yüzün ağrı ve ısı duyusunun algılanmasını sağlar. Mezensefalik çekirdeğe trigeminal kaslardan gelen proprioseptif afferent sinir liflerinin santral uzantıları doğrudan ulaşır (66,72,73,74).

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

1. Ponsdaki fasiyal motor çekirdek ve intramedüller uzantıları,
2. İntrakraniyal motor kökleri ve temporal kemikte meatus akustikus internus'a kadar seyreden fasiyal segment,
3. Temporal kemik içinde seyreden intratemporal segment,
4. Foramen stylomastoideustan çıktıktan sonraki ekstrakraniyal segmentlerden oluşmuştur (72,73,75).

GKR'nde trigeminal sinir uyarımı ile ortaya çıkan R1 yanıtı temel olarak pontin trigeminal çekirdek aracılığı ile dönmektedir. Oysa R2; ipsilateral beyin sapı yarımındaki trigeminal spinal traktus yoluyla pons ve medulla oblongatanın

dorsolateral kısmı boyunca aşağı inen alt spinal trigeminal nükleusuna kadar ulaşır çapraz yapıp, hem ipsilateral hem de bilateral fasial sinir motor nöronlar ile bağlantı kuran bir döngünün yanıtıdır (66,73,76). Fasiyal sinir motor nöronları ve beyin sapındaki internöronlarının eksitabilitesi, toparlanma eğrisi ile tayin edilmektedir. Toparlanma eğrisi, birbirinin ardısına ikili uyarılar ile elde edilen yanıt amplitüd/alanlarının birbirlerine oranının dikey koordinata ve uyarılar arasında geçen zamanın yatay koordinata yerleştirilmesiyle oluşturulur. Bu eğrinin düşük uyarı aralıklarında yüksek değerlere kayması GKR-R2 komponentinin yolu üzerinde yer alan internöronların eksitabilite artışını göstermektedir (77).

R1 göz kırpma refleksi, A-beta grubu, ekstroseptif, orta çaplı myelinli, trigeminal afferent sinir lifleri ile taşınan kutanöz kökenli oligosinaptik bir reflekstir. Trigeminal afferentler ponda esas duysal nükleusa varırlar, oradan ipsilateral fasiyal çekirdeğe taşınarak fasiyal orbikularis okülü motor nöronlarını eksite ederler. Refleksin motor yolu fasiyal sinirdir. Orbikularis okülü kasının uyarılması ile R1 refleksi ortaya çıkar. R1 in ortaya çıkışı esnasında göz kırpma hareketi yoktur. Ardışık uyarılarda habitüasyon göstermez. R1 yanıtı çeşitli supraorbital etkilere (bilinç bozukluğu ve kognitif etmenler gibi) dirençlidir. Kimura R1' deki gecikmenin pontin tutulumdan ileri geldiğini bildirmiştir (66,73).

R2 göz kırpma refleksi, düşük eşikli A-delta grubu, nosiseptif, ince myelinli trigeminal afferentleri ile taşınır. R2 refleks yolu ile ilgili lifler spinal trigeminal nükleusun kaudaline varmadan önce pons ve medulla oblangatanın dorsolateral bölgesindeki spinal traktusa ve oradan retiküler formasyon içinde fasiyal nükleuslara polisinaptik medüller yollar ile iletilir. R2, R1'e göre daha az stabil bir reflekstir. Ardışık, monoton elektriksel uyarılarda habitüasyon gösterir. R2 refleksi göz kırpma hareketlerine uyan zaman diliminde ortaya çıkar. Göz kırpma ile daha fazla ilişkili olan R2 refleksidir. R2 yüzde çok daha geniş alanların uyarımı ile hatta ekstremiteler alanlarının uyarımı ile ortaya çıkabilir. R2'nin süresi R1'e göre daha uzundur. R2 nin amplitüd ve süresi şokdan şoka değişkenlik gösterir. Eğer saniyede 1 frekanslı tek şoklar düzenli aralıklarla verilirse R1'de değişme olmazken R2 de giderek latans uzar, yanıtın süresi ve amplitüdü düşer, sonunda tümünden kaybolabilir; yani R2 alışma fenomeni gösterir. Kimura R2 latansındaki gecikmenin daha çok

lateral medullar lezyonlardan ileri geldiğini bildirmiştir (66,67,72,75,76,78). R1 ve R2, özellikle R2 beyin sapında geniş bir nöral ağ organizasyonu içinde yer aldıklarından beyin sapı hastalıklarından sıklıkla etkilenirler. Bu reflekslerin başlıca etkilendiği alanlar fasiyal ve trigeminal sinir lezyonları ile pons ve bulbus tutulumlarıdır (66,74). Fasiyal sinir parezisinde ipsilateral yanıtlar alınamayabilir, erken dönemde yeniden ortaya çıkmaları ise iyi prognoz göstergesi olabilir. Hemifasiyal Spazmda R2 yanıtında saptanan artış için fasiyal motor nöronlar ve beyin sapı internöronlar düzeylerinde hipereksitabiliteden bahsedilmektedir. Yine beyin sapı, kortiko-bulber ya da ekstrapiramidal tutulum bulguları olan hastalıklarda GKR'de çeşitli değişiklikler saptanmıştır. GKR'nin özellikle R2 bileşenine ait erken toparlanma Parkinson hastalarında tanımlanmış, ardından blefarospazm, spazmodik disfoni, servikal distoni gibi çeşitli fokal distoniler, hemifasiyal spazm gibi tablolarda da bu özelliğin olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (79,80,81).

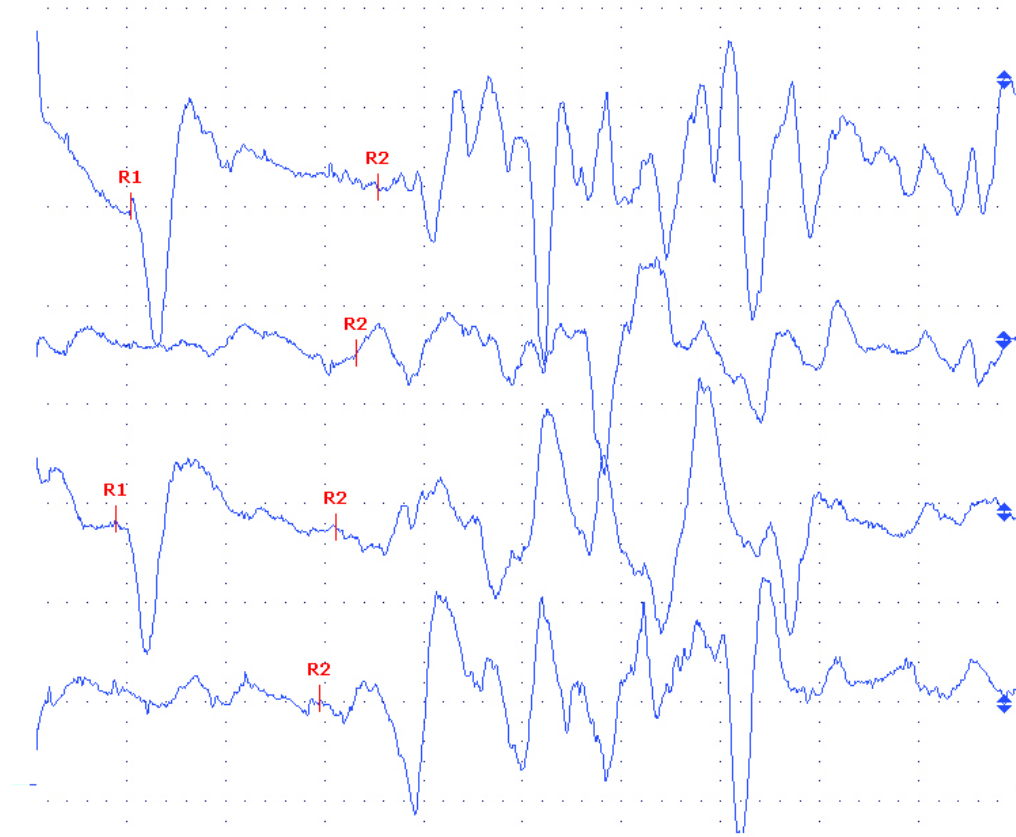
2.3.1. Göz Kırpma Refleksinin Elde Edilme Yöntemi

Hasta yeterli oda ısısının sağlandığı bir ortamda gözleri açık veya yarı-kapalı, rahat bir halde sırtüstü pozisyonunda yatar. Yüzey elektrotları siniri uyarmak için veya uyarılmış aksiyon potansiyellerini kayıt için kullanılır. Kayıt elektrotu, orbikularis okuli kasının lateral üst veya alt kısmına yerleştirilir. Bunun yanma bir referans elektrotu konur. Sabit akım ünitesi kullanılarak supraorbital sinir bir taraftaki foramene yerleştirilmiş katot vasıtasıyla uyarılır. SOS uyarımında 0.1-0.2 msn süreli, dik açılı elektriksel şoklar uygulanır. Akım şiddeti ağrı eşiğinin altında olmalıdır. Akım şiddeti tüm yanıtların tam, net ve maksimal olmasını sağlayacak şekilde ayarlanmalıdır. Refleks yanıtlar eş zamanlı olarak her iki taraftaki orbikularis okuli kasında kayıt edilir (66,73). Başlangıçta kullanılan düşük akım giderek arttırılıp maksimal ve sabit yanıt elde edilmeye çalışılır. Kişiler arasında amplitüd değerleri 50- 1500 mV gibi geniş bir aralıkta değişebileceğinden amplitüdün önemli olmadığı vurgulanmaktadır (78). R1'in ortaya çıkış sırasında göz kırpma hareketi yoktur. Monoton ardışık uyaranlarda habituasyon göstermez. R2 ünilateral SOS uyarımından yaklaşık 30 msn sonra belirir, yanıt hem ipsilateral hemde kontrilateral orbikularis okuli kaslarında ortaya çıkar. Monoton elektrik uyaranlarda hemen habituasyon

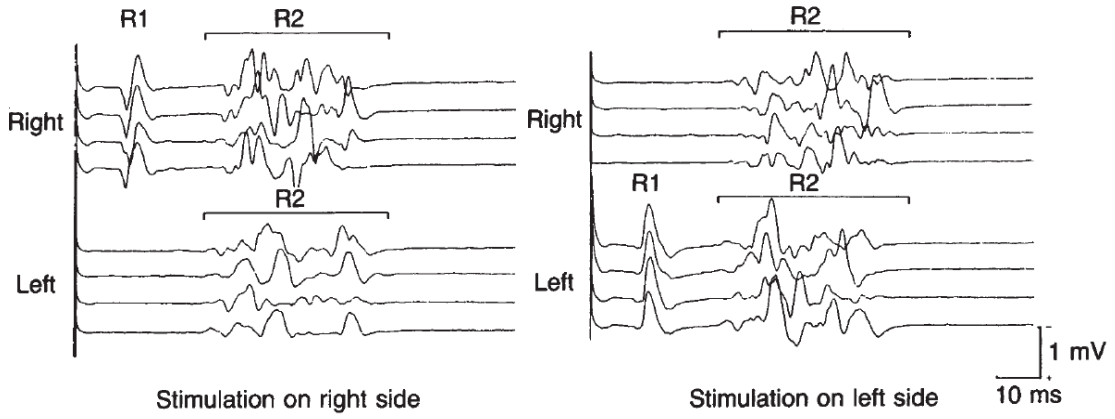
gösterir. R2 göz kırpma hareketine uyan zaman diliminde ortaya çıkar (66). Normal kişilerde, taraflar arasında R1 latansındaki farkın en çok 1.2 msn, tek tarafın uyarılması sonucu ipsilateral ve kontrateral elde edilen R2 latans farkının en çok 5 ms ve aynı tarafın ipsilateral ve kontrateral R2 latans farkının ise en çok 7 msn olabileceği belirtilmiştir. Latanslar için en üst sınır; R1 için 13 msn, ipsilateral R2 için 41 msn ve kontrateral R2 için 44 msn olarak tespit edilmiştir (73,82).



Resim 3. Göz kırpma refleksi çekimi



Şekil 3. Standart yöntemle göz kırpma refleksi yanıtları



Şekil 4. Rutin EMG’de standart yöntemle ortaya çıkan sağ ve sol tarafta GKR yanıtları (83) R1 yanıtı ipsilateral, R2 bilateral ortaya çıkar.

2.3.2. Migren ve Göz Kırpma Refleksi İlişkisi

Beyin sapı ve onun trigeminovasküler bağlantıları, baş ağrısı patogeneğinde rol almaktadır. Migrende trigeminovasküler sistemin etkilenmesi insanlarda ve hayvanlarda yapılan deneysel çalışmalarla gösterilmiştir. Trigeminovasküler sistem,

elektrofizyolojik olarak göz kırpma refleksi (GKR) ile kısmen değerlendirilebilmektedir. Başağrılı hastalarda, GKRnin değerlendirildiği çalışmalarda migren, gerilim tipi başağrısı ve küme tipi başağrısında bazı anormallikler saptanmış fakat bu sonuçlar tam olarak doğrulanamamıştır (84).

Migren atağı sırasında yapılmış olan göz kırpma refleksi çalışmalarında; R1, ipsilateral ve kontrlateral R2 latanslarında anlamlı bir değişiklik bulunamazken, hasta grubunda kontrol grubuna göre, ipsilateral ve kontrlateral R2 amplitüd ve alanlarında düşüklük tespit edilmiştir. Bunun da bulbopontin seviyede nöronlar arasındaki hipoeksitabiliteye bağlı olabileceği belirtilmiştir (85).

Bir diğer göz kırpma refleksi çalışmasında migrenli hastalarda atak döneminde GKR uygulanmış. Atak dönemi başağrısız dönem ile karşılaştırıldığında belirgin olarak R2 latansında azalma gözlenmiştir. Bu bulgu akut migren atağı sırasında santral trigeminal nöronların sensitizasyonunu desteklemektedir (86).

GKR, ikili stimülasyon tekniği ile beyin sapı ve motor korteks seviyesindeki internöronların uyarılabilirliğini araştırmak amacıyla da kullanılmaktadır. (79,87). İki elektiriksel uyarı eşit şiddette verilerek iki cevap elde edilir. R2 oranı (ikinci uyarı R2 amplitüdünün, ilk uyarının R2 amplitüdüne oranı) polisinyaptik refleksin inhibisyonun ölçümünü sağlamaktadır. Normal bireylerde fizyolojik olarak ikinci stimülusun R2 amplitüdü, ilk uyarının R2 amplitüdünden küçük olmalıdır. Kimura'nın 1973' te yaptığı çalışmada Parkinson hastalığında kortikal inhibisyonun ortadan kalkmasıyla R2 oranı 1'den büyük saptanmıştır (88).

Migrende göz kırpma refleksi çalışmalarının bir kısmında R2 komponentinin habitüasyonunda azalma olduğu rapor edilmiştir. Bu bulgunun nöronal uyarılabilirlikteki artışın göstergesi olduğu düşünülmüştür (89). Bazı yazarlar migrendeki habitüasyon kaybını artmış kortikal hiperaktiviteye bağlamışlardır. Bu hiperaktivitenin, beyin sapındaki noradrenerjik ve dopaminerjik yapıların, özellikle rafe nükleusu ve lokus seruleusun disfonksiyonundan kaynaklandığı öne sürülmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Şubat 2012 - Mart 2013 tarihleri arasında Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı genel poliklinik ve baş ağrısı polikliniğine başvuran IHS tanı kriterlerine göre migren baş ağrısı tanısı alan 35 hasta (25 kadın, 10 erkek) atak ve ataklar arası dönemlerde alındı. Kontrol grubu olarak 25 (17 kadın, 8 erkek) sağlıklı gönüllü bu çalışmaya dahil edildi. Hasta grubunun yaş ortalaması 31.4 ± 7.6 , kontrol grubunun yaş ortalaması 30.1 ± 7.7 idi.

Polikliniğimize başvuran migren baş ağrısı (auralı ve aurasız) tanısı alan, 18-60 yaş arası, görme bozukluğu olmayan, elektrofizyolojik incelemeleri etkileyecek başka bir nörolojik hastalığı olmayan, çalışma dahilindeki işlemleri doğru anlayıp uygulayabilecek düzeyde eğitilmiş olan hastalar alındı. Sağlıklı kontrol grubu için 18-60 yaş grubunda hiçbir tıbbi problemi olmayan, çalışmaya katılmak için onam veren, eğitilmiş ve sağlıklı gönüllüler alındı. Hasta grubuna migren baş ağrısı atağı ve baş ağrısı atağından en az 72 saat sonra olmak üzere iki defa VEP ve Göz Kırpma Refleksi çalışması uygulandı. Çalışmaya dahil edilen tüm sağlıklı gönüllülere bir kez VEP ve Göz Kırpma Refleksi uygulandı.

Çalışmamız için Afyon Kocatepe Üniversitesi yerel etik kurulundan onay alınarak, çalışmaya dahil edilen hasta ve sağlıklı olmak üzere tüm gönüllülerden çalışmaya dahil edilebilmeleri için çalışma konusunda ayrıntılı bilgi verildikten sonra imzalı onam formları alındı.

Çalışmaya dahil edilebilme kriterlerini sağlayan migrenli hastaların (n=35) anamnez, özgeçmiş ve soygeçmiş bilgileri alınarak ayrıntılı nörolojik muayeneleri yapıldı.

Elektrofizyolojik inceleme mesai saatleri içerisinde, Keypoint EMG cihazı ile EMG laboratuvarında yapıldı.

Uygulanan VEP tetkikleri sessiz ve loş olarak aydınlatılmış bir odada kişiler bilgisayar monitöründen 1 metre uzakta, monitör göz hizasında olacak şekilde

yerleştirilen sandalyeye oturtularak, her göz için ayrı ayrı ve tek gözleri kapatılarak, kırma kusuru olan kişilerde ise gözlükleri ile kırma kusurları düzeltilmiş olarak yapıldı. VEP kayıtları Keypoint programında, cihaz ayarları; tarama zamanı 250 milisaniye, kontrast %100, filtre ayarları alt filtre için 1 Hz., üst filtre için 100Hz., duyarlılık 5 mikrovolt, ve uyarı sıklığı saniyede 1.9 olacak şekilde alındı. Standart VEP kayıt protokolünde, 100 uyarının averajlanması ile elde edilen en az 3 VEP dalgası her bir göz için elde edilmektedir. Buna göre 100'er yanıt blok halinde tekrarlayan patern reversal uyarılara karşı oluşan ortalama VEP potansiyeli, sağ ve sol olmak üzere her iki gözden elde edilerek, P100 dalgası amplitüd ve latansları kaydedildi. P100 amplitüdü ölçümü N75-P100 pikleri arasından yapıldı.

Standart GKR incelemesi için, EMG cihazının süpürme hızı (analiz zamanı) interstimulus intervaline göre 50-800 ms/divizyon aralığında ayarlandı. Amplitüd duyarlılığı 100-200 μ V/divizyon, üst ve alt frekans filtreleri 10 Hz ile 200 kHz arasında ayarlandı.

Hasta sakın bir ortamda yatar pozisyonda ve gözler açık durumdaydı. Aktif kayıt elektrodu, orbikularis oküli kasının inferior ve lateraline, referans elektrod ise buruna yerleştirildi. Toprak elektrod ise çeneye yerleştirildi. Supraorbital sinir, süperior orbital fissürden yüzeyel uyarıcı subkütan, Ag- AgCl elektrotlarla tek yanlı elektriksel şoklarla uyarıldı. Hastalara önce sağ sonra sol taraftan uyarılar verilerek iki taraflı yanıtlar kaydedildi.

Amplitüd ve alan bireyler arasında belirgin değişkenlik gösterdiğinden ve kayıtlama yöntemi ve stimülasyon şiddetinden de özellikle etkilendiği için değerlendirmeye alınmadı.

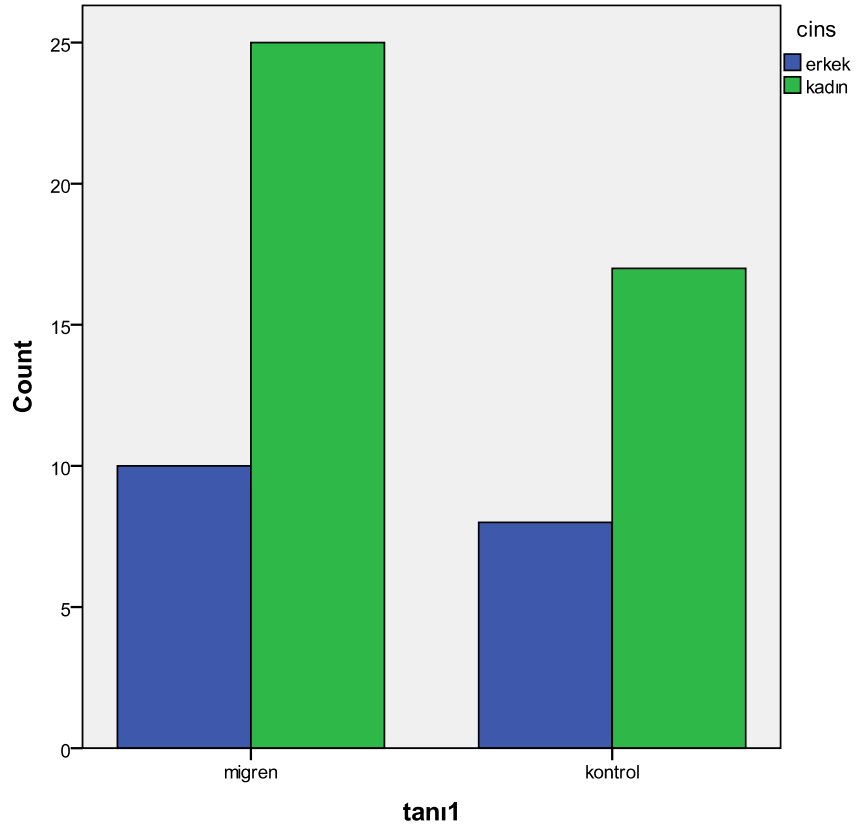
Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 18.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Ölçümle belirlenen değişkenler için ortalama \pm standart sapma ile belirtilmiştir. Sayımla belirlenen değişkenlerin gruplar arası farklarının belirlenmesi için "Çok Gözlü Ki-Kare testi (%2)" uygulanmıştır. Grupları karşılaştırmak için student t test ve Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

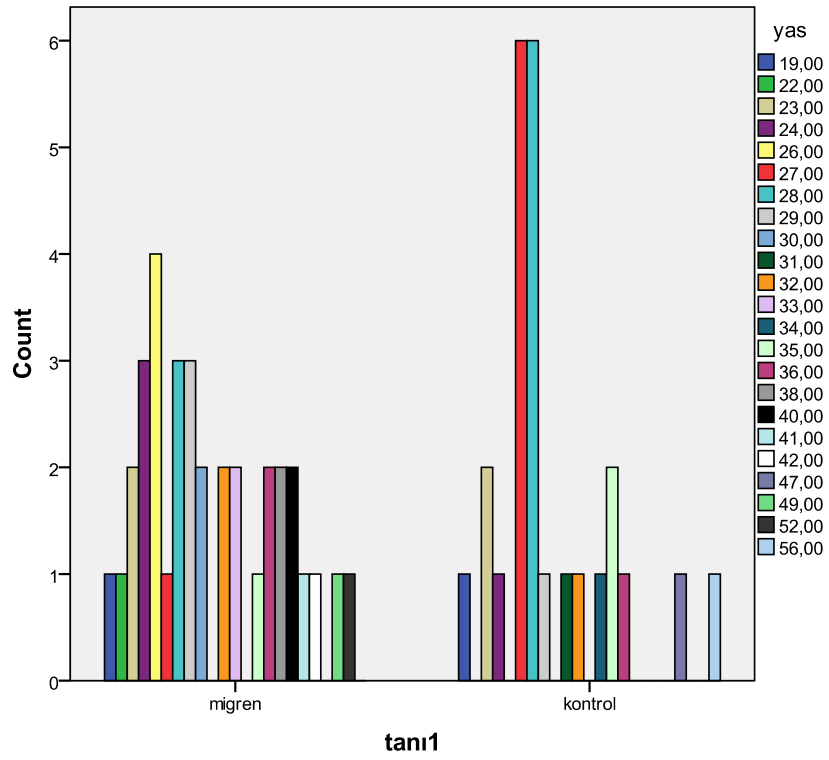
Şubat 2012 - Mart 2013 tarihleri arasında Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı genel poliklinik ve baş ağrısı polikliniğine başvuran, IHS tanı kriterlerine göre migren baş ağrısı tanısı alıp çalışmaya dahil edilen 35 hastanın 25'ini (%71.4) kadın, 10'unu (%28.6) erkekler oluşturmaktadır. Sağlıklı kontrol grubunda ise çalışmamıza dahil edilen 25 kişinin 17'sini (%68) kadın, 8'ini (%32) erkeklerin oluşturduğu gözlemlenmiştir. Migrenli hasta grubunun 8'i auralı migren, 27'si aurasız migren özellikleri göstermekteydi.

Çalışmaya dahil edilen 35 migrenli hastanın 5'inde (%14.3) aile öyküsü var iken 25 sağlıklı kontrol grubundan 4'ünün (%16) ailede migren öyküsü bulunmaktaydı. Migrenli hastalarının bir aydaki ortalama atak sıklığı 2.7 atak/ay, ortalama migren süresi ise 50.4 ay olarak hesaplanmıştır.

Migrenli hasta grubunun yaş ortalaması 31.4 ± 7.6 , kontrol grubunun yaş ortalaması 30.1 ± 7.7 olarak hesaplanmıştır. Çalışma ve kontrol grubu olgularının yaşlara göre dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p > 0,05$). Cinsiyet dağılımları da gruplara göre anlamlı farklılık göstermemektedir ($p > 0,05$). Bu durumda olgu seçiminin homojen yapıldığı sonucunu çıkarabiliriz.



Şekil 5. Hasta ve kontrol gruplarındaki kadın ve erkek cinsiyet dağılımı



Şekil 6. Hasta ve kontrol gruplarında yaş ilişkisi

Çalışmaya dahil edilen gönüllülerin (migren hastası ve sağlıklı) demografik bilgileri Tablo-5 de görülmektedir.

Tablo V. Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri

		Migren (n=35)	Kontrol grubu (n=25)	p değeri
Hastalık alt tipi	auralı	8	25	
	aurasız	27		
Yaş		31.4 ±7.6	30.1±7.7	0.547
Cinsiyet	erkek	10	8	0.497
	kadın	25	17	
Hastalık süresi (ay)		50.4	-	
Atak sıklığı (gün/ay)		2.7	-	
Aile öyküsü	var	5	4	
	yok	30	21	

Migrenli hastaların ataklar arası dönemde yapılan VEP incelemesinin kontrol grubuyla karşılaştırmasında sol VEP latans ve amplitüdü anlamlı farklılık göstermezken ($p>0,05$), sağ VEP amplitüdü kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır ($p<0,05$). Sağ VEP latansında ise anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). (Tablo-6)

Tablo VI. Migrenli hastaların ataklar arası dönemdeki VEP incelemesi ile kontrol grubu karşılaştırması

	Migren (n=35)	Kontrol (n=25)	p değeri
Sağ VEP latansı	104.7±5.5	104.3±4.7	0.711
Sol VEP latansı	105.4±5.5	105.1±5.2	0.795
Sağ VEP amplitüdü	10.2±2.3	11.4±4.3	0.043
Sol VEP amplitüdü	10.1±2.8	11.5±4.7	0.218

Yine ataklar arası dönemde auralı ve aurasız migren hastalarının sağ ve sol olmak üzere VEP amplitüd ve latansları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). (tablo-7)

Tablo VII. Migrenli hastalarda ataklar arası dönemdeki VEP latans ve amplitüd karşılaştırması

	Auralı migren (n=8)	Aurasız migren (n=27)	p değeri
Sağ VEP latansı	102.5±3.3	105.4±5.9	0.087
Sol VEP latansı	103.3±3.2	106.1±5.9	0.099
Sağ VEP amplitüdü	9.3±1.8	10.5±2.4	0.151
Sol VEP amplitüdü	9.9±3.0	10.2±2.9	0.705

Migrenli hastaların ataklar arası dönemdeki göz kırpma refleksi değerlendirilmesi ile kontrol grubunun karşılaştırmasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). (tablo-8)

Tablo VIII. Migrenli hastaların ataklar arası dönemdeki göz kırpma refleksi ve kontrol grubunun karşılaştırılması

		Migren (n=35)	Kontrol (n=25)	p değeri
Sağ uyarım	Sağ R1	9.9±1.1	9.8±0.9	0.438
	Sağ R2	28.9±3.6	29.1±3.5	0.749
	Sol R2	28.6±4.4	28.6±3.7	0.951
Sol uyarım	Sol R1	9.9±0.6	10.1±0.8	0.330
	Sol R2	29.1±3.4	30.5±3.7	0.136
	Sağ R2	28.8±3.7	30.2±4.3	0.198

Yine ataklar arası dönemde auralı ve aurasız migren hastalarının sağ ve sol olmak üzere göz kırpma refleksleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). (tablo-9)

Tablo IX. Migrenli hastalarda ataklar arası dönemdeki göz kırpmaya refleksi karşılaştırması

		Auralı migren (n=8)	Aurasız migren (n=27)	p değeri
Sağ uyarım	Sağ R1	9.8±0.8	10.0±1.2	0.705
	Sağ R2	27.7±4.2	29.1±3.4	0.430
	Sol R2	27.7±5.8	28.8±4.0	0.640
Sol uyarım	Sol R1	9.7±0.4	9.9±0.7	0.227
	Sol R2	27.8±2.3	29.4±3.6	0.150
	Sağ R2	27.2±3.3	29.2±3.7	0.170

Migrenli hastaların atak arası dönem ve atak dönemindeki VEP uygulaması karşılaştırıldığında ise sağ ve sol olmak üzere iki taraflı VEP latanslarının anlamlı derecede uzadığı görülmüştür ($p<0,01$), amplitüdlerinde ise anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). (tablo-10)

Tablo X. Migrenli hastalarda atak arası ve atak dönemindeki VEP karşılaştırması

	Atak arası dönem (n=35)	Atak dönemi (n=35)	p değeri
Sağ VEP latansı	104.7±5.4	107.5±5.7	<0.001
Sol VEP latansı	105.4±5.5	107.9±5.4	<0.001
Sağ VEP amplitüdü	10.2±2.3	10.8±3.4	0.259
Sol VEP amplitüdü	10.1±2.8	10.5±3.8	0.533

Migrenli hastalarda atak arası dönem ve atak dönemindeki göz kırpmaya refleksi değerlendirmesinde ise anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). (tablo-11)

Tablo XI. Migrenli hastalarda atak arası ve atak dönemindeki göz kırpmaya refleksi karşılaştırması

		Atak arası dönem	Atak dönemi	p değeri
Sağ uyarım	Sağ R1	9.9±1.1	10.0±0.9	0.856
	Sağ R2	28.8±3.6	28.3±3.0	0.389
	Sol R2	28.5±4.4	28.4±3.2	0.864
Sol uyarım	Sol R1	9.9±0.6	10.0±1.1	0.600
	Sol R2	29.0±3.4	28.9±2.8	0.848
	Sol R2	28.8±3.7	27.9±3.3	0.238

Çalışmamızda hasta grubunda ataklar arası dönemdeki VEP incelemesi ile hastalık süresi ve atak sıklığı arasındaki korelasyon incelendiğinde; aralarında anlamlı bir ilişki olmadığı saptandı (tablo-12)

Tablo XII. Ataklar arası dönemdeki VEP incelemesinin hastalık süresi ve atak sıklığı arasındaki korelasyon

Ataklar arası dönem	Hastalık süresi (ay) (r)	Atak sıklığı (gün/ay) (r)	p* değeri	p** değeri
Sağ VEP latansı	-0.003	0.075	0.987	0.670
Sol VEP latansı	-0.032	-0.058	0.854	0.739
Sağ VEP amplitüdü	-0.245	-0.097	0.156	0.577
Sol VEP amplitüdü	-0.148	-0.066	0.395	0.706

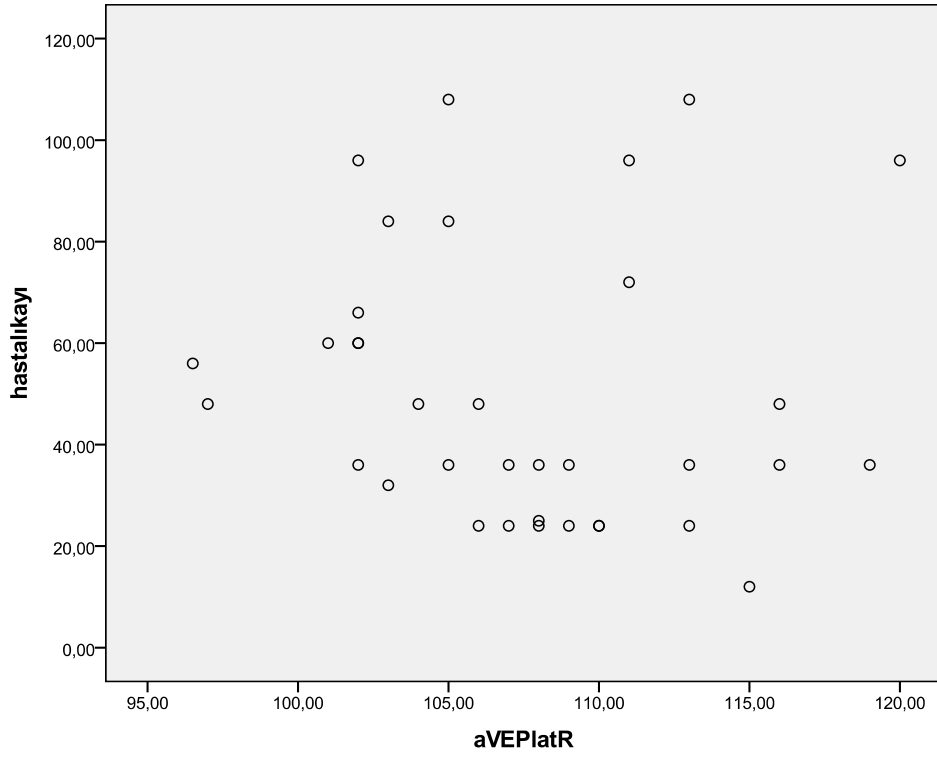
p*: hastalık süresi, p**: atak sıklığı

Yine çalışmamızda hasta grubunda atak dönemindeki VEP incelemesi ile hastalık süresi ve atak sıklığı arasındaki korelasyon incelendiğinde; aralarında anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü (tablo-13).

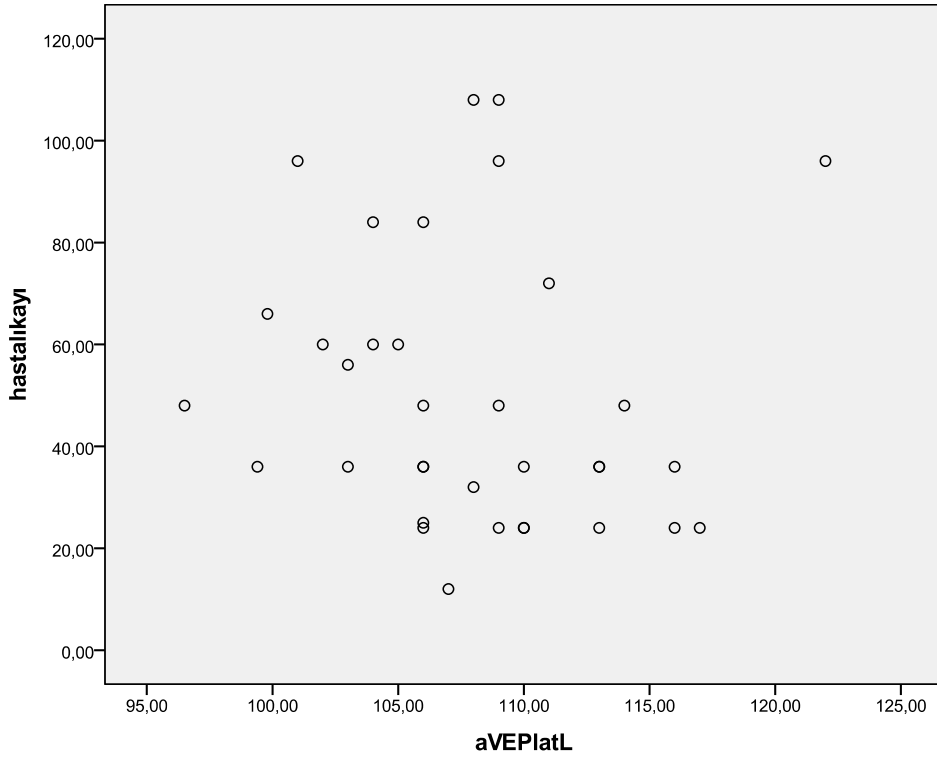
Tablo XIII. Atak dönemindeki VEP incelemesinin hastalık süresi ve atak sıklığı arasındaki korelasyonu

Atak dönemi	Hastalık süresi(ay) (r)	Atak sıklığı (gün/ay) (r)	p* değeri	p** değeri
Sağ VEP latansı	-0.108	0.012	0.536	0.944
Sol VEP latansı	-0.116	0.005	0.508	0.976
Sağ VEP amplitüdü	-0.113	-0.111	0.519	0.525
Sol VEP amplitüdü	-0.151	0.047	0.386	0.789

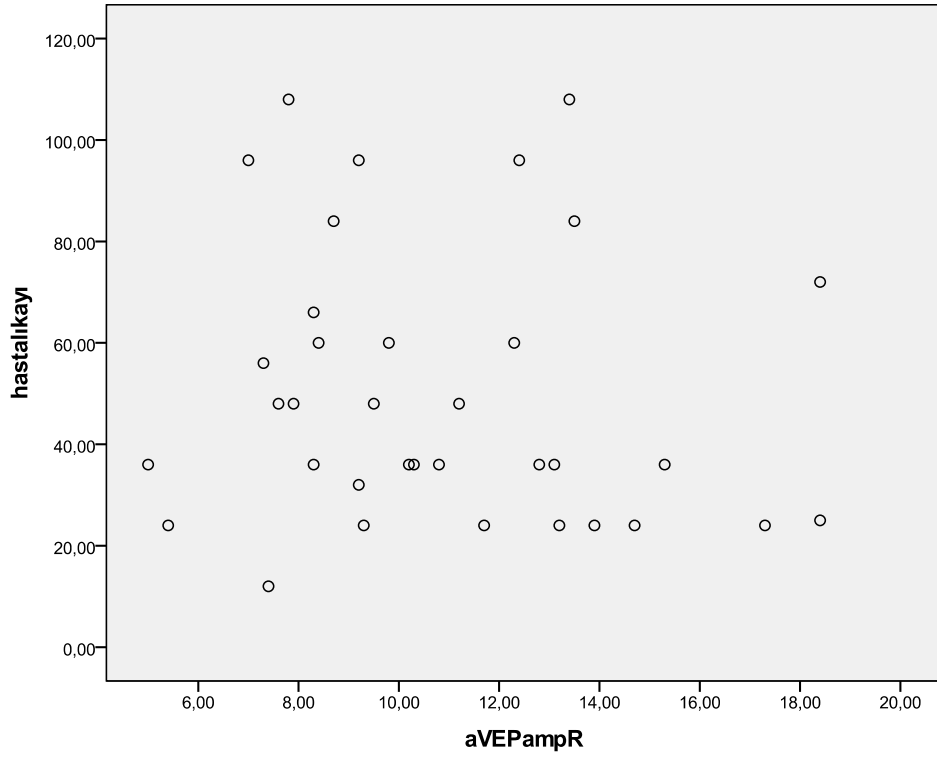
p*: hastalık süresi, p**: atak sıklığı



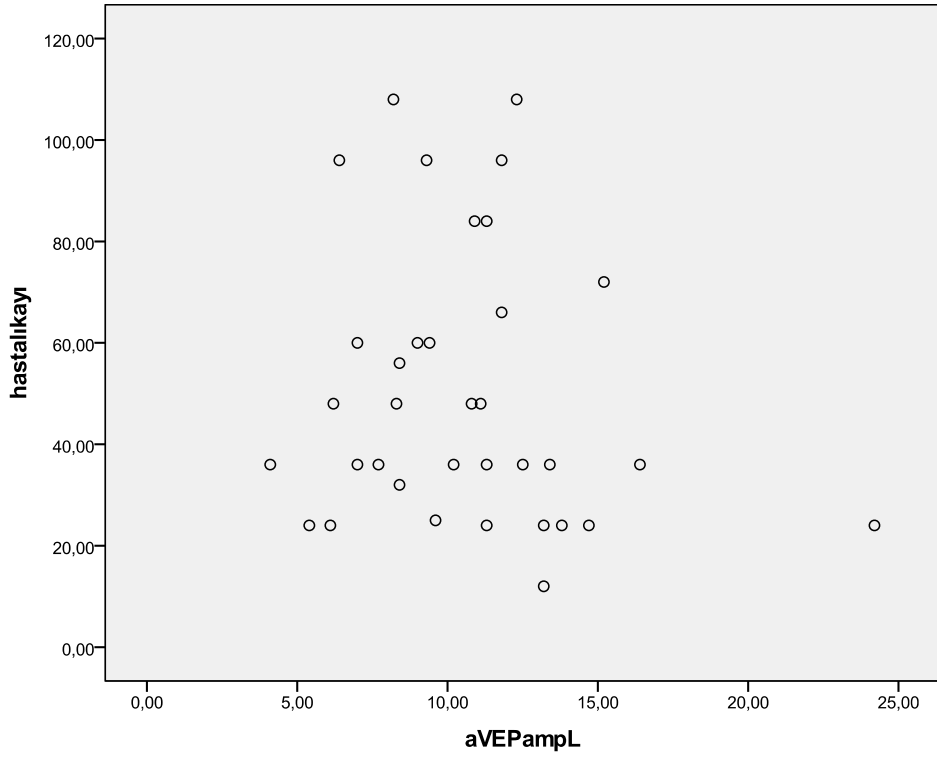
Şekil 7. Migren hastalarının hastalık süresi ile atak dönemindeki sağ VEP latansı ilişkisi



Şekil 8. Migren hastalarının hastalık süresi ile atak dönemindeki sol VEP latansı ilişkisi



Şekil 9. Migren hastalarının hastalık süresi ile atak dönemindeki sağ VEP amplitüdü ilişkisi



Şekil 10. Migren hastalarının hastalık süresi ile atak dönemindeki sol VEP amplitüdü ilişkisi

Hasta grubunda ataklar arası dönemdeki göz kırpmaya refleksi incelemesi ile hastalık süresi ve atak sıklığı arasındaki korelasyon incelendiğinde; aralarında anlamlı bir ilişki olmadığı saptandı (tablo-14)

Tablo XIV. Ataklar arası dönemdeki göz kırpmaya refleksi uygulamasının hastalık süresi ve atak sıklığı ile korelasyonu

Ataklar arası dönem		Hastalık süresi (ay) (r)	Atak sıklığı (gün/ay) (r)	p* değeri	p** değeri
Sağ uyarım	Sağ R1	0.274	0.315	0.111	0.065
	Sağ R2	-0.028	-0.115	0.871	0.511
	Sol R2	0.000	-0.144	0.999	0.408
Sol uyarım	Sol R1	0.018	-0.092	0.919	0.600
	Sol R2	-0.140	-0.199	0.421	0.251
	Sağ R2	-0.082	-0.152	0.639	0.382

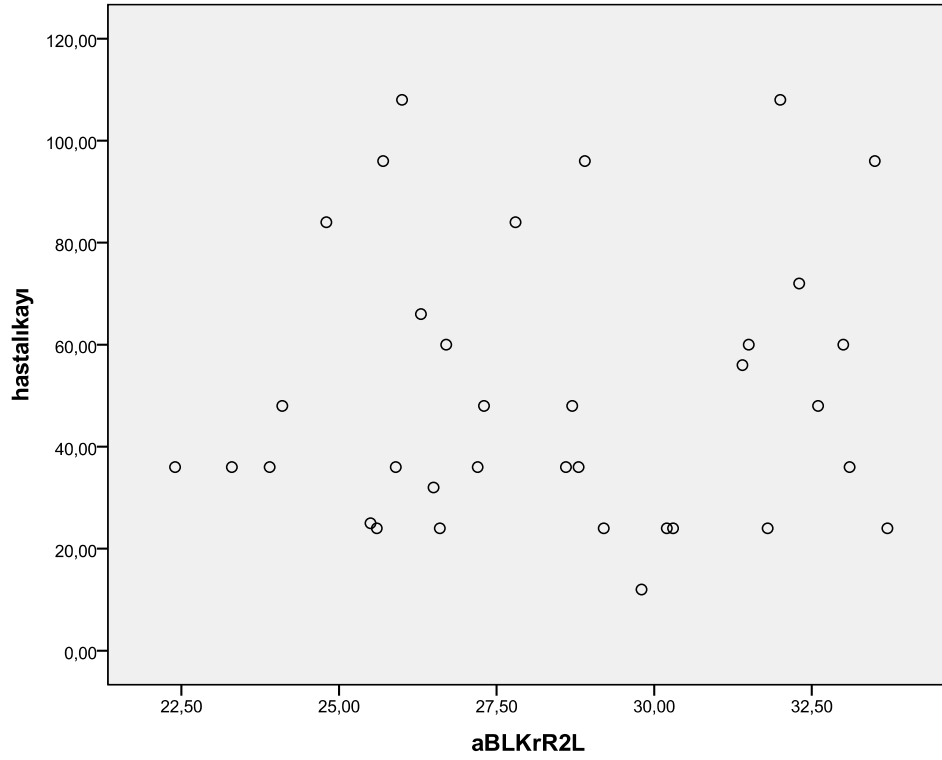
p*: hastalık süresi, p**: atak sıklığı

Yine çalışmamızda hasta grubunda atak dönemindeki göz kırpmaya refleksi incelemesi ile hastalık süresi ve atak sıklığı arasındaki korelasyon incelendiğinde; aralarında anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü (tablo-15).

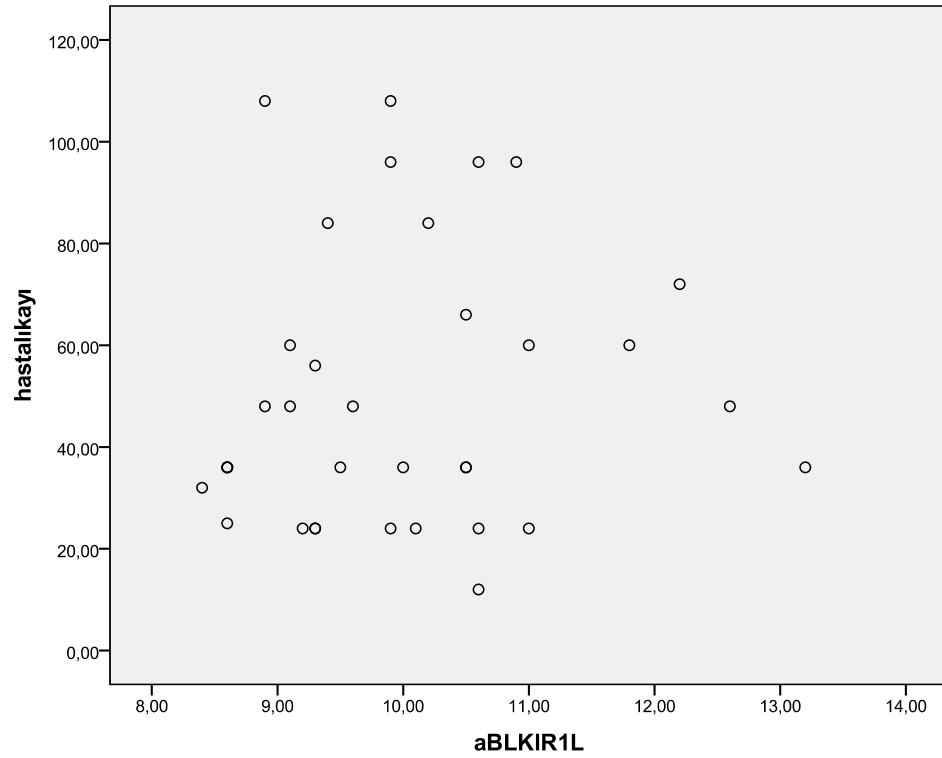
Tablo XV. Atak dönemindeki göz kırpmaya refleksi uygulamasının hastalık süresi ve atak sıklığı ile korelasyonu

Atak dönemi		Hastalık süresi (ay) (r)	Atak sıklığı (gün/ay) (r)	p* değeri	p** değeri
Sağ uyarım	Sağ R1	-0.028	0.023	0.874	0.894
	Sağ R2	0.020	-0.091	0.909	0.605
	Sol R2	0.073	0.027	0.675	0.877
Sol uyarım	Sol R1	0.106	-0.032	0.544	0.854
	Sol R2	-0.022	0.003	0.899	0.987
	Sağ R2	-0.107	-0.148	0.540	0.396

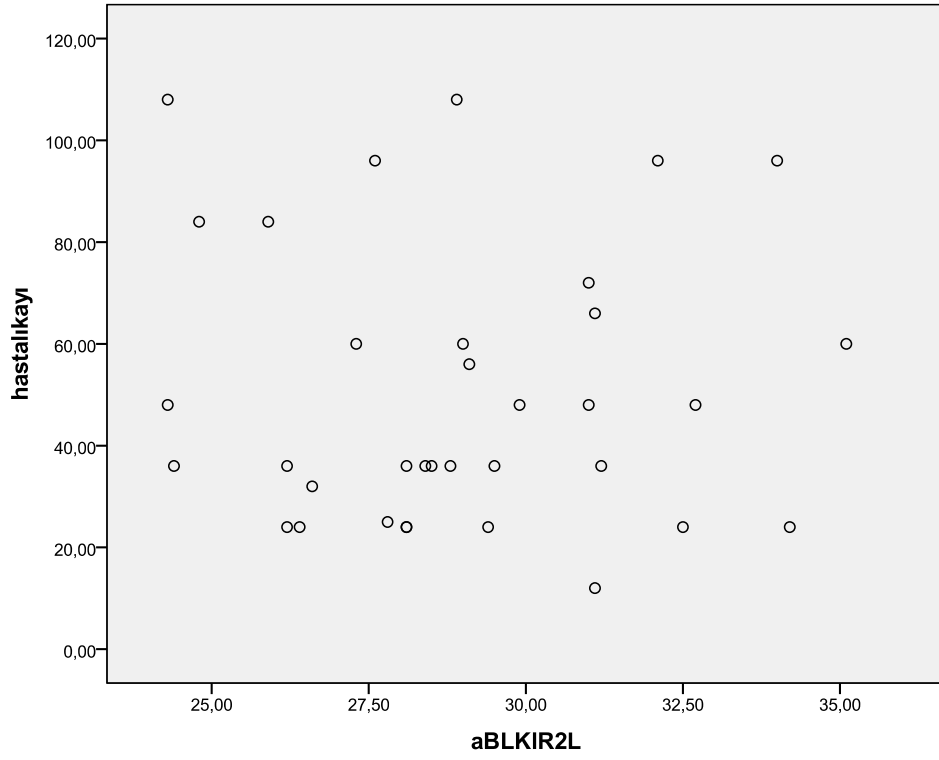
p*: hastalık süresi, p**: atak sıklığı



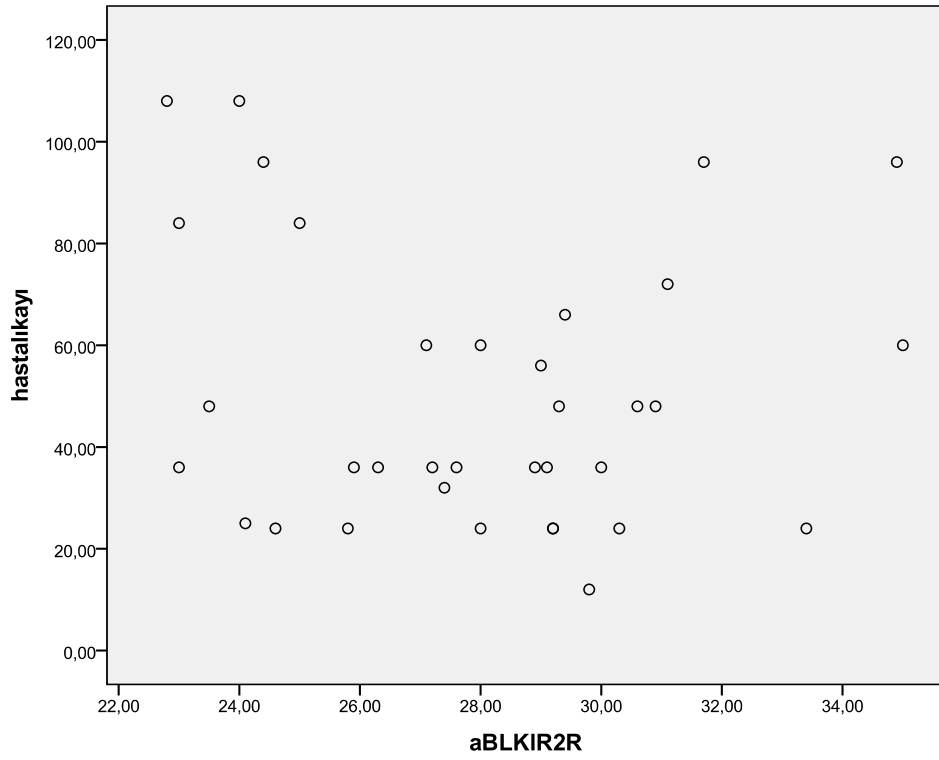
Şekil 13. Migren hastalarının hastalık süresi ile atak dönemindeki sağdan uyarımlı göz kırpmaya refleksi sol R2 latansı ilişkisi



Şekil 14. Migren hastalarının hastalık süresi ile atak dönemindeki soldan uyarımlı göz kırpmaya refleksi sol R1 latansı ilişkisi



Şekil 15. Migren hastalarının hastalık süresi ile atak dönemindeki soldan uyarımlı göz kırpma refleksi sol R2 latansı ilişkisi



Şekil 16. Migren hastalarının hastalık süresi ile atak dönemindeki soldan uyarımlı göz kırpma refleksi sağ R2 latansı ilişkisi

5. TARTIŞMA

Migrenli olguların beyinlerinin, organizasyon ve fonksiyon açısından baş ağrısı olmayanlardan farklı olduğu düşünülmektedir. Migrenin toplumda sık karşılaşılan bir hastalık olması, ciddi işgücü kayıpları ile beraber önemli komplikasyonlara neden olması gibi nedenlerle patogenezi aydınlatmaya yönelik araştırmalar oldukça önemlidir. Migren, patogenezi hala net olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte hem nörojenik, hem vasküler, hem otonomik ve hem de psikojenik bozuklukların birbirleri ile etkileştiği, birbirlerini tetiklediği ve migren durumunun oluşumundan farklı oranlarda sorumlu olduğu gösterilmiştir. Migrenli hastalarda patogeneze ilişkili anatomik yapı veya mekanizmalarla hastalığın klinik özellikleri, seyri ve tedavileri üzerindeki olası etkilerini değerlendirmede objektif kriterlere dayalı ölçütler halen kullanılmamaktadır (90).

Yapılan hayvan ve insan çalışmalarında trigeminovasküler sistemin migrende patogeneze katkıda bulunduğu gösterilmiştir (49,91). Yeni çalışmalar, migren atağının başlamasında ve sonlanmasında beyin sapı ve beyin sapı mekanizmalarının aktive olmasının patogeneze rolü olabileceğine dikkat çekmektedir. PET ve fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) çalışmalarında beyin sapının migren jeneratörü olabileceği öne sürülmüştür. Bu görüntüleme yöntemleriyle trigeminovasküler nosiseptif uyarıların işlenmesinde lokus seruleus ve dorsal rafe gibi aminerjik beyin sapı çekirdeklerinin önemli rol oynadığı ortaya çıkmıştır. Bu yapılar serebral kan akımını düzenleyebilmekte ve kortikal nöronal uyarılabilirliği etkileyebilmektedir. Trigeminovasküler sistemin dolaylı veya doğrudan etkilenmesiyle de ağrının ortaya çıkabileceği düşünülmektedir (12).

Ayrıca migren hastalarının oldukça büyük bir bölümünde ışıklı uyaran ile atakların tetiklenmesi ve baş ağrısı döneminde ışığa duyarlılık söz konusudur. Auralı migren hastalarının yarıdan fazlasında da auralar görsel niteliktedir ve ağrıya sıklıkla görsel bozukluklar da eşlik edebilmektedir. Dolayısıyla migren patogenezinin aydınlatılabilmesi amacı ile görme yollarının değerlendirilmesi anlamlı bulgular

sağlayabilecektir. Literatürde migren hastalarında VEP ile yapılmış çalışmalar sayıca fazladır.

Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda metodlardaki ve kayıt zamanındaki farklılıklar nedeniyle farklı ve bazen tutarsız sonuçlar ortaya çıkmıştır. Pek çok çalışmada çelişkili sonuçlar elde edilmesine rağmen çoğunda saptanan ortak sonuç, migren hastalarında VEP ve blink refleksi anormalliklerinin olduğu ve tedavi ile bu anormalliklerde düzelme gözlenebildiği yönündedir.

Elektrofizyolojik incelemeler migrenlilerde tanısal yarar sağlamaktan çok hastalığın patogenezi ve biyokimyasal temeline ışık tutması açısından değerlidirler. Migren patofizyolojisini anlamak, bu durumu en iyi nasıl tedavi edebileceğimizi öğrenmede önemli bir ilk adımdır (92).

Bizim çalışmamızda migren hastalarına atak ve ataklar arasındaki dönemlerde VEP ve göz kırpma refleksi uygulamaları yapılarak bu hastalardaki elektrofizyolojik değişiklikler incelendi.

Kaube ve arkadaşlarının çalışmasında migren atağı, interiktal dönem ve triptan tedavisi sonrası, nosisepsiyona özgü göz kırpma refleksi ve klasik standart göz kırpma refleksi tekniği ile elde edilen ölçümler kıyaslanmıştır. Konsantrik yüzey elektrotlar kullanarak, supraorbital sinire daha düşük şiddette uyarılar verilerek, küçük kutanöz alan konsantre edilerek A-delta grubu ince myelinli sinir lifleri uyarılmış ve nosisepsiyona özgü göz kırpma refleksi ölçümlerinde ağırlı tarafta R2 latansında azalma saptanmıştır. Standart göz kırpma refleksi tekniği ile elde edilen ölçümlerde kontrollerden farklı sonuç bulunmamıştır. Bahsedilen latans uzaması triptan tedavisi ile normale dönmüştür. Çalışmacılar nosiseptif uyarılarla ortaya çıkarılan değişikliklere dayanarak, endojen anti-nosiseptif sistemin aktivitesindeki azalmanın migren ağrısı için belirleyici olabileceğini belirtmişlerdir. Baş ağrısının duradaki nosiseptörlerin sekonder aktivasyonuna bağlı olduğu görüşüne varılmıştır. Muhtemelen spinal trigeminal nükleustaki nöronların santral duyarılılaşması migren atağını başlatmaktadır (86).

Migren ve trigeminovasküler sistemin ilişkisi çok sayıda yazar tarafından yapılan çalışmalarda belirtilmiştir. Trigeminoasküler sistemin sensitizasyonun, migrenin başlangıç fazındaki ağrıdan sorumlu olduğu düşünülmektedir (91,92,96). Trigeminal nöronların periferik sensitizasyonu migrendeki karakteristik zonklayıcı ağrıyı ortaya çıkarır ve bu ağrı öksürük gibi intrakranyal basıncı arttıran herhangi bir durumda kötüleşir (92).

Göz kırpma refleksi R2 komponenti beyin sapı internöronlarının eksitabilitesini ve beyin sapı seviyesindeki sinaptik geçişle ilgili fonksiyonlar hakkında bilgi verir (89). R2 komponenti, beyin farklı seviyelerindeki anormalliklerden etkilenir. Göz kırpma refleksi çalışmaları beyin sapı polisaptik bağlantılarını incelemede ve migren patofizyolojisini daha iyi anlamada yararlı bilgiler verebilir.

Yapılan birçok çalışmada, primer baş ağrılarında göz kırpma refleksi anormallikleri tanımlanmıştır. (93,94) Göz kırpma refleksi ve onun habitüasyonu santral ve periferik nörolojik fonksiyonlar hakkında fikir sahibi olmamızı sağlar.(94)

Göz kırpma refleksi R2 komponentinin, aracılık ettiği nöral devre; nükleus trigeminalis kaudalis, bulboPontin lateral retiküler formasyonun eksitator internöronları ve orbikularis okulyi innerve eden pontin fasiyal nükleusları içerir. R2 segmental ve suprasegmental mekanizmalarla modüle edilir (95). R2 kayıtları ile beyin sapı retiküler formasyon ve kortikoretiküler yolların eksitabilitesini değerlendirmek mümkündür. R2 latansındaki değişiklikler, beyin sapındaki anormal sinaptik geçiş ve internöronların eksitabilitesinden kaynaklanmaktadır (96) .

Migrende ağrı mekanizması ile ilgili olarak; nosiseptif göz kırpma refleksi ve korneal refleksler kullanılarak, trigeminal yollara dair yapılan elektrofizyolojik çalışmalarda merkezi trigeminal nosiseptörlerin uyarılmasının migren atağında gerçekleştiği ve hatta interiktal olarak da devam edebileceği sonucuna varılmıştır (97). Trigeminal sensitizasyonun sublinik olarak atak dışı dönemde de devam edebileceğine dair kanıtlar vardır (98).

Avramidis ve arkadaşları migren hastalarında ataksız dönemde ve ataktan 3 gün sonrasında yapılan göz kırpma refleksi çalışmalarında, R1 ve R2 latansları, R2

amplitüd ve alan değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı farklılık bulmamışlardır. Atak esnasında ise R2 alan ve amplitüdlerini anlamlı derecede düşük bulmuşlardır. Migrendeki olası santral hiperaktivite, beyin sapı internöronlarının uyarılabilirliğini değiştirir. Bu durum R2 alan ve amplitüdünde değişikliğe yol açabilir. Aynı çalışmada sumatriptan ile atak çalışmasında R2 amplitüd ve alan değişikliklerinin düzeldiği gözlenmiştir. Avramidis ve arkadaşları, atak dışında ölçümlerin normal saptanmasının, migrende trigeminal sistemde geçici bir disfonksiyon olduğunu düşündürdüğünü belirtmişlerdir (85).

Bank ve arkadaşları 43 aurasız migrenli hastada interiktal dönemde yaptıkları göz kırpma refleksi çalışmasını 31 sağlıklı kontrolle karşılaştırdıklarında R1 latanslarını kontrol grubundan farklı bulmazken, R2 latanslarını kontrol grubuna göre anlamlı derecede uzun bulmuştur. Bu bulguları migrenlilerin beyin sapında, trigeminal afferentlerin ya da polisinaptik geçişin etkilendiğinin kanıtı olarak düşünmüşeselerde esas nedenin belirsiz olduğunda vurgulamışlardır.

Bizim çalışmamızda ise hem aurasız hem de auralı migrenlilerde atak ve ataklar arası dönemde elde ettiğimiz R2 latansları kontrollerden farklı bulunmadı.

Aktekin ve arkadaşları migrenli hastalarda atak arası dönemde standart yöntemle yaptıkları göz kırpma refleksi R1, R2 latans, R2 amplitüd ve alan ölçümlerini kontrol grubundan farksız bulmuşlardır.(99)

Drummond ve arkadaşları, normal kontrollerde elektriksel uyarımla baş ağrısı oluşturarak deneysel migren modeli üzerinde santral inhibisyon mekanizmalarını araştırmışlardır. Tetiklenen baş ağrısından önce, baş ağrısı esnasında ve sonrasında göz kırpma refleksi uygulamışlardır. Elektriksel uyarımla oluşturdukları ağrıdan sonra R2 komponentinin baskılandığını, diğer dönemlerde ise normale döndüğünü göstermişlerdir. Diğer birçok çalışmanın aksine, bu çalışmada ağrı esnasında R2 komponentinde baskılanma olması, migrende inhibisyonun iddia edildiği gibi bozulmadığını göstermiştir (100).

Migrende göz kırpma refleksi çalışmalarının bir çoğunda R2 komponentinin habitüasyonunda azalma olduğu bildirilmiştir. Bu bulgunun nöronal

uyarılabilirlikteki artışın göstergesi olduğu düşünülmüştür (97). Bazı yazarlar migrendeki habitüasyon kaybını artmış kortikal hiperaktiviteye bağlamışlardır. Bu hiperaktivitenin, beyin sapındaki noradrenerjik ve dopaminerjik yapıların, özellikle rafe nukleus ve lokus seruleus disfonksiyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir.

GABA, serotonin gibi inhibitör nörotransmitter aktivitesi başağrısı başlangıcında azalır, norepinefrin ve dopamin gibi eksitator nörotransmitterler ise başağrısı epizodu sırasında artış gösterirler. Nörotransmitterlerin bu değişimi sonucunda meningeal kan damarlarında dilatasyon, aktive olan perivasküler nöronlar ile trigeminal sistem aktive olur. Trigeminal aktivasyon neticesinde başağrısı ortaya çıkar. Hamilelik döneminde östradiolun dramatik artışı, inhibitör nörotransmitterlerde artışa, eksitator nörotransmitterlerde azalmaya neden olur ve migren ataklarında belirgin düzelme gözlenir.(101)

Postmenopozal dönem migrenli kadınlarda seks hormon düzeyleri ile trigeminovasüler sistem arasındaki ilişkinin göz kırpmaya yanıtı ile değerlendirilmesi amacıyla 45 yaş üzeri 30 aurasız migrenli kadına baş ağrısız dönemde göz kırpmaya refleksi uygulanmış ve aralarında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu çalışmada hasta grubunda göz kırpmaya refleksi R2 uyarılma eşik değerlerinin kontrol grubuna göre daha düşük değerlerde uyarılabildiği gözlenmiş olup migren hastalarında ataksız dönemde de beyin sapı uyarılabilirliğindeki artışın göstergesi olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca yine bu çalışmada hasta grubunda sol taraf R1 ve R2 latanslarında kontrol grubuna göre belirgin azalma saptanmış olması; ağrı lokalizasyonu ile göz kırpmaya refleksi latans değerleri arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmüştür (102).

Güney ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 25 aurasız migren hastası interiktal dönemde göz kırpmaya refleksi ile değerlendirilmiştir. Migrenli grupta R1 latansları kontrol grubuna göre anlamlı derecede uzun bulunurken ipsilateral ve kontraletaral R2 latansları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmamıştır(103).

Migren hastaları ataklar arasında, zamanla değişen derecelerde anormal eksitabilite gösterebilirler. Bu bilgi interiktal dönemde yapılan bazı çalışmalarda bulunan normal habitüasyon değerlerini açıklayabilir (97).

Literatürde migren hastalarında VEP ile yapılmış çalışmalara bakılacak olursa; Kennard ve arkadaşlarının migren hastalarında yaptıkları patern reversal VEP çalışmalarında sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında P100 amplitüdlerinin daha büyük, latanslarının ise daha uzun olduğunu gösterilmiştir (104).

Connoly ve arkadaşları yaptıkları flash VEP alışmalarında P100 ve N120 latanslarının migren hastalarında sağlıklı kontrol gruba göre daha uzun olduğunu ve N120 amplitüdünün daha büyük olduğunu göstermişlerdir (105).

Diener ve arkadaşlarının çalışmasında migrenli hastalarda latanslar uzun ve amplitüdlere artmış olarak bulunmuştur. Kalsiyum kanal blokerleri ve beta blokerler ile koruyucu migren tedavisi sonrasında P100 latansında belirgin kısalma tespit etmişlerdir (106).

Spreafico ve arkadaşlarının çalışmasında ise tedavi almayan 32 migren hastası, migren profilaksisi almakta olan 21 migren hastası ve 20 migreni olmayan sağlıklı P100 dalga latansları açısından karşılaştırılmıştır. Tedavi almayan grupta P100 latansını daha kısa bulmuşlardır, tedavi alan grupta ise kontrol grubu ile benzer değerler saptamışlardır. P100 latansı düşük hasta grubunu tedavi sonrası sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulamamışlardır (107).

Khalil ve arkadaşları yaptıkları çalışmada migren hastalarında VEP tetkikinde P100 dalga latansını auralı ve aurasız migrenlilerde normal kişilerle karşılaştırdıklarında uzamış olarak bulmuşlardır (108). Bu uzama hastalık süresi ve aura semptomlarıyla ilişkili bulunmamıştır. Bizim alışmamızda da migren hastalarında sağlıklı kişilere göre P100 latansı uzamış ve özellikle sağ VEP amplitüdünde düşme tespit edilmiştir. Aynı çalışmada migren süresi kısa olan auralı migren hastalarında P100 amplitüdü kontrol grubuna göre büyük bulunurken, migren süresi 30 yıldan fazla olan auralı migren hastalarında P100 dalgası amplitüdlерinde

kontrol grubu ve migren süresi kısa olanlara göre keskin bir düşüş gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda ise migren süresi 30 yıldan fazla olan hasta bulunmama ile birlikte ortalama migren süresinin hastalarımızda 1-9 yıl arasında değişiyor olması ve hasta grubumuzda auralı migren hastası sayısının az olması (n:8) nedenleri ile migren süresi ve aura semptomlarına bağlı değerlendirmeler yapılamamıştır. Literatüre baktığımızda migren süresine bağlı VEP değerlendirmelerinin de yapılmış olduğu çalışmalar mevcuttur ve çoğunda herhangi bir farklılık gösterilememiştir(109).

Afra ve arkadaşlarının yayınladıkları çalışmalarında migren hastalarında, normal kontrollerle karşılaştırdıklarında VEP amplitüdünü büyümüş olarak bulmuşlardır ve bu VEP amplitüdündeki artışı hastalık süresi ve klinik görünümle ilişkili bulmamışlardır. 100' er uyarılık bloklar halinde uyguladıkları patern-reversal uyarıları 15 dakika boyunca devam ettirerek migrenli hastaların VEP amplitüdlерinin belirgin şekilde arttığını gözlemlemişler. Migren hastalarındaki bu artışı, habitüasyon yeteneğindeki bozulmayla açıklamışlardır (109).

Olekers ve arkadaşları migrende habitüasyon davranışının genellikle bozulmadan çok uyarılma koşullarına bağlı olarak karmaşık bir yolla etkilendiğini düşünmüşlerdir. Bu görüşü yapılmış olan çalışmalarda birbiri ile çelişen sonuçlar bulunması, fakat hemen hepsinde migren hastalarında elektrofizyolojik bulgularda bozukluk bulunması ve tedavi sonrası bu bozuklukların düzelmesinin gösterilmesi desteklemektedir. Ayrıca yine aynı çalışmada migren hastalarındaki bozulan bu habitüasyon davranışının, habitüasyonla birlikte duyuşal kortekste laktat birikimine bağlı olarak kısıtlanan preaktivasyon düzeyine bağlı olarak oluştuğı da belirtilmiştir(110).

Ramirez ve arkadaşları ise migrenli hastalarda kontrol grubuna göre latans ve amplitüde herhangi bir farklılık saptamamışlardır ve VEP çalışmasının başağrılarının tanısında destekleyici bir yöntem olmadığı kanısına varılmıştır (111).

Van dijk ve arkadaşlarının çalışmasında VEP latans ve amplitüdlерinde anlamlı bir fark gözlenmemiş ve VEP çalışmasının migren hastalarında yararlı bir tanı

yöntemi olmadığı kanısına varılmıştır (112). Yine aynı çalışmacıların yaptığı diğer bir çalışmada da VEP çalışması sırasında yapılan elektroensefalografi kaydında migrenli hastalar ve kontrol grubu arasında güvenilir bir ayırım yapılamamıştır. Sand ve arkadaşlarının VEP amplitüdüne yönelik çalışmasında da hasta ve kontrol grubu arasında herhangi bir farklılık tespit edilememiştir (113).

Yılmaz ve arkadaşlarının çalışmasında çalışmaya 29 auralı ve 16 aurasız migren hastası olmak üzere 45 migrenli alınmış ve sadece auralı migreni olan hastalarda atak dışı dönemde N2 latansı belirgin olarak uzamış bulunmuştur ancak atak sırasında aynı şekilde latansdaki uzama elde edilememiştir. Bu sonuçla auralı migrende görme yollarının aurasız migrene kıyasla daha fazla etkilendiği kanısına varılmıştır (114).

Son yıllarda yapılan bir çalışmada 52 migren hastası ve 35 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubu VEP ile değerlendirilmiş ve migren hastalarına koruyucu tedavi verilerek tedavi öncesi ve sonrası değerleri ile verilen farklı tedavi grupları kendi aralarında karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada 16 hastaya flunarazin, 19 hastaya propranolol ve 17 hastaya topiramet başlanarak tedavi öncesi ve 3 aylık tedavi sonrası kontrol VEP değerlendirmeleri yapılmıştır. Tedavi sonrası kontrol VEP kayıtları alınabilen tüm migren hastaları değerlendirilmiş ve tekrarlayan uyarılar karşısında P100 amplitüd ve latanslarında tedavi öncesi değerlere göre anlamlı bir düşüş saptamışlardır. Bu durumu da migren hastalarında kaybolduğu görülen habitüasyonun tedavi ile yeniden kazanılabileceği şeklinde yorumlamışlardır. Tedavilere göre gruplayarak yapılan değerlendirmeler sonucunda en belirgin olarak propranololün, daha sonra flunarizinin, en az ise topirametin habitüasyon yeteneğinin yeniden kazanılmasını sağlayıcı etkisi olduğunu gözlemlemişlerdir (24).

Ayrıca son aylarda ülkemizden Karataş ve arkadaşlarının yayınladığı bir çalışma ile kortikal yayılan depresyon ve baş ağrısı arasında daha önce bilinmeyen bir ilişki gösterilmiştir. Anestezi uygulanmış fare beyinlerinde yapılan araştırmalar sonucunda, nöronlarda bulunan Panx1 adı verilen iyon kanallarının, kortikal yayılan depresyonun oluşturduğu aşırı metabolik strese bağlı olarak açıldığı ve inflamasyonu tetiklediği saptanmıştır. Panx1 kanallarının açılması nöronlarda bazı enzimleri aktive

ederek high-mobility group box 1(HMGB1)'in salgılanmasına neden olmaktadır. HMGB1 nöronların alarm sinyali olarak düşünülebilir; strese maruz kalan nöronlar bu şekilde beynin yardımcı diğer hücrelerini uyarmakta, stresi haber vermektedir. HMGB1 diğer hücreler üzerindeki algılayıcı moleküllere bağlandığında yardımcı hücreler inflamasyon ile ilişkili bir dizi molekülü salgılamaya başlamaktadır. Bu şekilde trigeminal sinir sürekli uyarılmakta ve iltihaplı bir deri bölgesinin ağrıya duyarlılığının giderek artması gibi hassas bir hale gelmektedir. Sonuç olarak aktifleşen trigeminal sinir vazodilatasyon yapmakta ve uzun süreli başağrısına neden olmaktadır (115).

6. SONUÇ

Migren; toplumda sık görülen özellikle genç erişkin bayanları etkileyen kronik paroksizmal bir bozukluktur. Klinik olarak genellikle tek taraflı, zonklayıcı, nörolojik, gastrointestinal ve otonom belirtilerin değişik yoğunlukta eşlik edebildiği baş ağrısı ile karakterizedir.

Çalışmaya IHS kriterlerine göre değerlendirilen 8'i auralı, 27'si ise aurasız toplam 35 migrenli hasta ve kontrol amaçlı sağlıklı 25 birey alındı. Migrenli hastaların yaş ortalaması $31,4 \pm 7,6$, kontrol grubunun ise $30,1 \pm 7,7$ idi. Hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet ve yaş ortalaması bakımından herhangi bir fark yoktu.

Çalışmamızda migrenli gruba atak ve ataklar arası dönemlerde VEP ve göz kırpma refleksi incelemesi yapıldı. Kontrol grubuna da VEP ve göz kırpma refleksi uygulandı. Migren hastaları arasında atak ve ataklar arası dönemlerdeki VEP latans ve amplitüd ölçüm sonuçları ve göz kırpma refleksi latans ölçümleri karşılaştırıldı. Ayrıca migren hastalarının atak arası dönem sonuçlarıyla kontrol grubunun ölçümleri karşılaştırıldı.

Migren patogenezinin ışık tutması açısından yaptığımız elektrofizyolojik incelemeler neticesinde; migrenli hastaların ataklar arası dönemde yapılan VEP incelemesinin kontrol grubuyla karşılaştırmasında sol VEP latans ve amplitüdü anlamlı farklılık göstermezken, sağ VEP amplitüdü kontrol grubuna göre daha düşük saptandı. Sağ VEP latansında ise anlamlı farklılık saptanmadı. Yine ataklar arası dönemde auralı ve aurasız migren hastalarının sağ ve sol olmak üzere VEP amplitüd ve latansları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı. Migrenli hastaların ataklar arası dönemdeki göz kırpma refleksi değerlendirmesi ile kontrol grubunun karşılaştırmasında anlamlı farklılık gözlenmedi. Yine ataklar arası dönemde auralı ve aurasız migren hastalarının sağ ve sol olmak üzere göz kırpma refleksleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı.

Bizim çalışmamızda saptanan VEP amplitüd düşmesi çoğu çalışma ile uyum göstermemekte fakat bir kısmı ile desteklenmektedir. Amplitüdün yüksek bulunduğu çalışmalarda santral katekolaminerjik hiperaktivite, artmış noradrenerjik aktivite ve bunun sonucunu oluşturan hiperksitabilite gibi nedenler düşünülmüştür. Ancak bizim çalışmamızda saptanan amplitüd düşmesi, latans uzamasıyla beraber kalıcı nöronal hasarlanma ile açıklanabilir. Ayrıca bizim çalışmamızda istatistiksel olarak gösterilemese de migren hasta grubunda göz kırpmaya refleksi R2 uyarılma eşik değerinin kontrol grubuna göre daha düşük değerlerde uyarılabildiği saptanmış olup migren hastalarında ataksız dönemde de beyin sapı uyarılabilirliğindeki artışın göstergesi olabileceği düşünüldü.

Bizim çalışmamız migren hastalarında atak döneminde görme yollarının etkilendiğini ve bu etkilenmenin bu yollarda atak esnasında devam eden steril inflamasyona bağlı olabileceği kanaati uyandırmıştır. Ancak trigeminal yollarda atak ve atak arası dönemde fark saptanmadı. Ayrıca migren hastalarında ataklar arası dönemde kontrol grubuna göre trigeminal sistem ve görme yolları sensitizasyonunda da fark yoktu. Ancak, hasta sayımızın azlığı ve beraberinde inflamatuvar belirteçlere bakılmaması nedenleri ile daha geniş ve ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

İnsanları etkileyen ağrılar içinde baş ağrısı en sık olanlarından biridir. Migren hayatı kısıtlayan baş ağrılarının en sık nedenidir ve baş ağrısı için sağlık kuruluşlarına başvuruların da yine en sık nedenidir. Migrenin toplumda oldukça yaygın olması, ciddi işgücü kayıplarına neden olacak kadar rahatsız edici olması ve hatta ciddi nörolojik bozukluklara zemin hazırlayabilme potansiyeli olması nedeni ile etkin tedavi son derece önemlidir. Bilindiği gibi hastalıklar için en etkin tedavi seçenekleri hastalığın fizyopatogenezine yönelik olarak uygulanan tedavilerdir. Migrenin bilinen toplumsal ve bireysel özellikleri nedeni ile etyoloji, fizyoloji ve patolojisini aydınlatmaya yönelik olarak çok sayıda çalışma literatürde mevcuttur. Ancak migren patogenezi devam eden pek çok çalışmaya rağmen tam olarak aydınlatılamamıştır. Yapılan elektrofizyolojik incelemeler migrenin fizyopatolojik temeline ilişkin ipuçları elde edilmesine katkıda bulunmuştur.

Çalışmamıza IHS kriterlerine göre değerlendirilen 8'i auralı, 27'si ise aurasız toplam 35 migrenli hasta ve kontrol amaçlı sağlıklı 25 birey alındı. Çalışmamızda migrenli gruba atak ve ataklar arası dönemlerde VEP ve göz kırpma refleksi incelemesi yapıldı. Kontrol grubuna da VEP ve göz kırpma refleksi uygulandı. Migren hastaları arasında atak ve ataklar arası dönemlerdeki VEP latans ve amplitüd ölçüm sonuçları ve göz kırpma refleksi latans ölçümleri karşılaştırıldı. Ayrıca migren hastalarının atak arası dönem sonuçlarıyla kontrol grubunun ölçümleri karşılaştırıldı.

Migren hasta grubunda atak döneminde ataklar arası döneme göre VEP latansı anlamlı derece uzun bulundu ($p < 0.001$). Migrenli hastaların ataklar arası dönemde yapılan VEP incelemesinin kontrol grubuyla karşılaştırmasında sol VEP latans ve amplitüdü anlamlı farklılık göstermezken ($p > 0,05$), sağ VEP amplitüdü kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır ($p < 0,05$). Sağ VEP latansında ise anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$). Migrenli hastaların ataklar arası dönemdeki göz kırpma refleksi değerlendirmesi ile kontrol grubunun karşılaştırmasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p > 0,05$). Migrenli hastalarda atak arası dönem ve atak dönemindeki göz kırpma refleksi değerlendirmesinde de anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p > 0,05$).

Çalışmamızda hasta grubunda atak ve ataklar arası dönemdeki VEP ve göz kırpma refleksi incelemesi ile hastalık süresi ve atak sıklığı arasındaki korelasyon incelendiğinde; aralarında anlamlı bir ilişki olmadığı saptandı ($p > 0,05$).

Bizim çalışmamız migren hastalarında atak döneminde görme yollarının etkilendiğini ve bu etkilenmenin bu yolaklarda atak esnasında devam eden steril inflamasyona bağlı olabileceği kanaati uyandırmıştır. Ancak trigeminal yolaklarda atak ve atak arası dönemde fark saptanmadı. Ayrıca migren hastalarında ataklar arası dönemde kontrol grubuna göre trigeminal sistem ve görme yolakları sensitizasyonunda fark yoktu. Sonuç olarak migren hastalarında atak dönemindeki santral steril inflamasyon VEP ile gsterilebilmiştir.

8. SUMMARY

Analysis of Visual Evoked Potential Habituations and Blink Reflex in Patients with Migraine during Attacks and the Period between Attacks

Headache is one of the most common forms of pain affecting people. And migraine is the most common cause of headaches, which reduce the quality of life, and again it is the most common presenting symptom in patients admitted to health care centers due to headache. An effective treatment is extremely important because of the prevalence of migraine in the population, its disturbing nature that cause serious loss of labor, and even its potential that prepare a ground for the severe neurological disorders. As is known, the most effective treatment options for diseases are the treatments applied for the physiopathogenesis of the disease. There are numerous studies in the literature to clarify the etiology, physiology and pathology of migraine, because of its known social and individual characteristics. However, migraine pathogenesis is poorly understood despite the many ongoing studies. The performed electrophysiological studies have contributed to obtain clues about the migraine pathophysiology.

In our study, total of 35 migraine patients of which 8 with aura and 27 without aura, evaluated according to IHS criteria, were included and 25 healthy individuals were also included for control purposes. Analysis of visual evoked potential (VEP) and blink reflex in the migraine group, during attacks and the period between attacks, have been conducted in our study. The control group also underwent the VEP and blink reflex analysis. The VEP latency and amplitude measurement results and the blink reflex latency measurements were compared in the periods between attacks and during the attacks of migraine patients. In addition, the result from the period between attacks of migraine patients was compared with the results of measurements from the control group.

The VEP latency was found significantly longer in the group of migraine patients in the attack period compared to the period between the attacks ($p < 0.001$). And in the comparison of the VEP analysis of both the control group and the migraine patients, during the period between attacks, there were no significant difference in the left VEP latency and amplitude ($p > 0.05$), right VEP amplitude was lower than the control group ($p < 0.05$). There was no significant difference in the right VEP latency ($p > 0.05$). No significant difference was observed between the control group and the migraine patients in the period between the attacks in terms of the blink reflex assessment ($p > 0.05$). There was also no significant difference observed in the blink reflex assessment of patients with migraine, in the period between the attacks and during the attack ($p > 0.05$).

Also in our study, no significant correlation was found between disease duration and frequency of attacks and VEP and blink reflex in the patients group, during attacks and in the period between attacks ($p > 0.05$).

Our study suggests that the visual pathways are affected in the migraine patients during attacks, and these effects may be caused by sterile inflammation present in these pathways. However, no differences were found in the trigeminal pathways during attack and post-attack period. Furthermore, there was no difference in the sensitization of visual pathways and trigeminal system between the control group and migraine patients during the period between attacks. As a result, the central sterile inflammation in migraine patients during the attacks was demonstrated with VEP.

9. KAYNAKLAR

1. Emre M. Nöroloji temel kitabı. 1. baskı. Ankara: Güneş tıp kitabevleri; 2013:138-144.
2. MacGregor EA, Frith A, Ellis J, Aspinall L, Estrogen 'withdrawal': a trigger for migraine? A double-blind placebo-controlled study of estrogen supplements in the late luteal phase in women with migraine. *Cephalgia* 2003; 23:684.
3. Somerville BW. The role of estradiol withdrawal in the etiology of menstrual migraine. *Neurology* 1972; 22:355-65.
4. Boylu EC, Migren Hastalığı Tanısında Görsel Uyandırılmış Potansiyeller, Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü: İstanbul; 2006
5. Açık L, Migrenli Hastalarda EEG'de Fotik Sürüklenme Yanıtları. Uzmanlık Tezi, Selçuk Üniv. Meram Tıp Fak: Konya; 2006.
6. Critchley M. Migraine: from Cappadocia to Queen Square. In: Smith R, ed. *Background to migraine*. London: Heineman, 1967.
7. Speirings ELH. Migren Sorular ve Yanıtlar. (MA. Akalın, G. Erkol, Çev.). İstanbul: Deomed Medikal Yayıncılık; 2001.
8. Rowland P: Meritt's neurology; (Baslo B, çev). İstanbul, Güneş Tıp Kitabevi; 2008.
9. Silberstein SD. Migraine. *Lancet* 2004 Jan 31; 363 (9406): 381-391.
10. Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. *Headache in clinical Practice*. USA. Oxford.1998;1-90.
11. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD. *Neurology in Clinical Practice Principles of Diagnosis and Management*. Third Edition. 2000;1845-186.
12. Vural O. Baş Ağrıları özel sayısı. *Türkiye Klinikleri Nöroloji* 2003; 85-126.

13. Oğuzhanoğlu A. Baş ağrısı Bozukluklarının Uluslararası Sınıflaması. Denizli. Türk Nöroloji Derneği Yayınları, 2. Basım.2005;2:26-38.
14. Stovner LJ., Zwart JA, Hegan K, Terwindt GM, Pascual J.Epidemiology of headache in Europa. Eur J Neurol 2006; 13: 333-345.
15. Rasmussen B.K: Epidemiology and socio-economic impact of headache. Cephalalgia 1999; 19 (Suppl)25:20-3
16. Siva A., Baş, Boyun, Bel Ağrıları Sempozyum Dizisi 2002 (30); 9-14.
17. JA Zwart, G Dyb and TL Holmen et al., The prevalence of migraine and tension-type headaches among adolescents in Norway: The Nord-Trondelag Health Study (Head- Hunt), Cephalalgia 2004 (24); 373-379.
18. Rasmussen B.K., Epidemiology of headache, Cephalalgia 2001 (21); 774—777.
19. Stewart WF, Simon D, Schechter A, Lipton RB. Pupulation variation in migraine prevalance: a meta-analysis. J Clin Epidemiol 1995; 48: 269-80.
20. Bıçakcı ř.: Başağrılarında yeni sınıflama. Türkiye Klinikleri Nöroloji, 2003;2(3):85- 93
21. Headache classification Subcommittee of International Headache Society. The Int.Calssification Of Headhache Disorders,second edition. Cephalalgia. 24 (S1), 2004
22. Rasmussen BK, Olesen J. Migraine epidemiology. Cephalalgia 1993; 13(3):216-217.
23. Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA eds. The Headaches, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2000; 227-233.
24. İnce F. Migren Profilaksisinde Topiramet, Propranolol ve Flunarizin kullanımının vep ve işaretleme testi üzerine etkilerinin karşılaştırılması. Uzmanlık tezi, Ufuk Üniversitesi tıp fakültesi nöroloji A.B.D: ANKARA; 2011.
25. Yaltkaya K., Balkan S., Oğuz Y. Nöroloji Ders Kitabı; Palme Yayıncılık,Ankara 1994; 251-68.

26. Headache Classification Committee of the International Headache Society: Classification and Diagnostic Criteria for Headache Disorders, Cranial Neuralgias and Facial Pain. *Cephalalgia* 1988; 8 (Suppl:7); 9-96.
27. Uchini A., Lodi R., Di-Muzio A., Silvestri G., Servidei S., Lugaresi A., Iotti S., Zaniol P., Barbiroli B. Abnormal Brain and Muscle Energy Metabolism Shown by 31P-MRS in Familial Hemiplegic Migraine. *J Neurol Sci.* 1995 Apr;129(2); 214-22.
28. Whitty CWM. Familial hemiplegic migraine. In: Rose FC, ed. *Handbook Clinical Neurology*. New York: Elsevier, 1986, 141-53.
29. Bradshaw P, Parsons M. Hemiplegic migraine, a clinical study. *Q J Med* 1965; 133: 65- 85.
30. Lindskog U, Cadkvist L, Noaksson L, et al. Benign paroxysm vertigo in childhood: a long-term follow-up. *Headache* 1999; 39: 33-37.
31. Lee AG, Brazis PW, Miller NR: Posterior ischemic optic neuropathy associated with migraine. *Headache* 1996;36: 506.
32. Beversdorf D, Sommel E, Allen C, et al: Recurrent branch retinal infarcts in association with migraine. *Headache* 1997;37: 396.
33. Couch JR, Diamond S. Status migrainosus: causative and therapeutic aspects. *Headache* 1983; 23: 94–101.
34. Silberstein SD, Young SD, Young WB, Migraine aura and prodrome. *Sem Neurol* 1995; 45: 175-82.
35. Jensen K, Tfelt-Hansen P, Lauritzen M, Olesen J. Classic migraine, a prospective recording of symptoms. *Acta Neurol Scand* 1986; 73:359-62.
36. Blau JN. Classical migraine: symptoms between visual aura and headache onset. *Lancet* 1992; 340: 355-6.
37. A.Siva, Migren, Sempozyum dizisi, İ.Ü Cerrahpaşa Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri; No:30, Mayıs 2002;39-50.
38. Goadsby PJ, Lipton R, Ferrari M. Migraine : current understanding and management. *N Engl J Med* 2002;346 (4) : 257-70

39. Bolay H ,Reuter U, Dunn A, Huang Z, Boas D, Moskowitz A. intrinsic Brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migren model Nature medicine 2002;8 (2):136-42.
40. Iadecola C, From CSD to headache: a long and winding road Nature Med 2002;8 (2):110-12.
41. Strassman AM, Lewy D. Response properties of dural nociceptors in relation to headache. J Neurophysiology 2006; 95 (3): 1298-306.
42. Ray, BS. & Wolff, HG. Experimental studies on headache: pain sensitive structures of the head and their significance in headache. Arch Surg 1940;41, 813-56 (Abstract).
43. Mayberg M, Langer RS, Zervas NT & Moskowitz MA. Perivascular meningeal projections from cat trigeminal ganglia: possible pathway for vascular headaches in man. Science 1981; 213,228-30.
44. Feindel W, Penfield W. McNaughton F. The tentorial nerves and localization of intracranial pain in man. Neurology 1960; 10,555-63 (Abstract).
45. Moskowitz MA. Neurogenic versus vascular mechanisms of sumatriptan and ergot alkaloids in migraine. Trends Pharmacol Sci 1992; 13:307-311.
46. Buzzi MG. Moskowitz MA. The antimigraine drug, sumatriptan (GR43175), selectively blocks neurogenic plasma extravasation from blood vessels in dura mater. Br J Pharmacol 1990; 99,202-6.
47. Allen GV, Barbrick B. & Esser MJ. Trigeminal-parabrachial connections: possible pathway for nociceptioninduced cardiovascular reflex responses. Brain Res 1996; 715, 125 35.
48. Moskowitz MA, Mechanisms of Pain Modulation in Chronic Syndromes. Neurology, 2002; 59 (5 suppl 2): 2-7.
49. Goadsby PJ, Edvinsson L. The trigeminovascular system in migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in human and cats. Ann Neurol 1993;33:48-56

50. Edvinsson L, Goadsby PJ. Neuropeptides in headache. *Eur J Neurol* 1998; 5 : 329-41.
51. Silberstein Stephen D, Lipton Richard B, Goadsby Peter J. The pathophysiology of primer headache. In: *Clinical Practice of Headache*. (2nd ed) Oxford, Martin Dunitz, 2002: 47-60.
52. Hadjikhani N, et al. Mechanism of migraine aura revealed by functional MRI in human visuel cortex. *Proc Natl Acad Sei USA* 2001; 98: 4687-92
53. Cao Y, Welch KM, Aurora S. Fuctional MRI-BOLD of visuelly triggered headache in patients with migraine. *Arch Neurol* 1999;56:548-54.
54. Sanchez-del-Rio M, Reuter U .Migraine Aura .*Curr Opin Neurol*. 2004; 17:289- 293
55. Gallai V., Sarchielli P., Morucci P., Abbritti G., Red blood cell magnesium levels in migraine patients. *Cephalalgia*, 1993; 13 (2): 84-91.
56. Welch KM., Ramadan NM., Mitochondria, magnesium and migraine. *J.Neurol Sei*. 1995; 134 (1-2): 9-14.
57. Cady RK., Sheftell F., Lipton RB et al.: Effect of early intervention with sumatriptan on migraine pain: retrospective analyses of data from three clinical trials., *Clin Therap* 2000; 22: 1035-48.
58. D'Andrea G., Granella F., Perini F., Farruggio A., Leone M., Bussone G.: Platelet levels of dopamine are increased in migraine and cluster headache.; *Headache* 2006; 46: 585-591
59. Jorg J. und Hielscher H. Evozierte potentiale (VEP, SEP, AEP) in klinik und praxis. Springer-Verlag, Berlin: Heilderberg, 1984:1-69
60. Gücükoğlu A. Retrobulber nevrinin VER ile tanısı ve klinik değeri. *Turk Oftalmoloji Gazetesi*, 1988, 16: 424-435.
61. Akyüz G.,Aras N.:Elektrodiagnoz. istanbul: 2003:51-379
62. Aminoff MJ. *Electrodiagnosis in Clinical Neurology*. 5th edition.2005:453-467
63. Chiappa KH:*Evoked Potentials in Clinical Medicine* 3rd.Edition.1997:31-93

64. Delisa Joel R.,Hag J.Lee.Manual of nerve Conduction Velocity and Clinical Neurophysiology. 2004:300-304
65. Adams R.,Victor B.:Principles of Neurology. 6th Edition. 1998:30-31,144-160
66. Ertekin C. Göz kırpma refleksi. İn: Santral ve Periferik EMG Anatomi-Fizyoloji- Klinik. İzmir: Meta Matbaası; 2006 : 550-59.
67. Kugelberg E. Facial Reflexes. Brain 1952; 75: 385-96.
68. Kaplan PE, Kaplan C. Blink Reflex: review of methodology and its application to patients with stroke syndrome. Arch Phys Med Rehabil 1980; 61: 30-33.
69. Ongerboer de Visser BW, Kuypers HCGM. Late blink reflex changes in lateral medullary lesions: an electrophysiological and neuro-anatomical study of Wallenberg's syndrome. Brain 1978; 101: 285-94.
70. Cramer HB, Kartush JM. Testing Facial Nerve Function. Otolaryngol Clin North Am 1991; 24(3): 555-70.
71. Rushworth G. Observations on blink reflexes. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1962; 25: 93-108.
72. Stephens WG. Korrelatif Nöroanatomi. Çeviri Editörü: Yıldırım M. İstanbul: Nobel Tıp; 2002: 110-15.
73. Kimura J. The Blink Reflex. In: Electrodiagnosis In Diseases Of Nerve and Muscle Principles and Practice. 3th Edition, United States: Oxford; 2001:409-39.
74. Victor M, Ropper AH. Principles of neurology. Çeviri editörü: Emre M. Sekizinci baskı, İstanbul: Güneş Kitabevi; 2001: 1446-56.
75. Peter D. Nörolojik Tanıda Lokalizasyon. Çeviri Editörü: Oğuz Y. Ankara: Palme; 2001:103-13.
76. Kimura J. Conduction abnormalities of the facial and trigeminal nerves in polyneuropathy. Muscle Nerve 1982; 5: 139.
77. Valls-Sole J. Neurophysiological assessment of trigeminal nerve reflexes in disorders of central and peripheral nervous system. Clin Neurophysiol 2005;116:2255-2265.

78. Esteban AA. Neurophysiological approach to brainstem reflexes: Blink reflex. *Neurophysiol Clin*1999; 29(1): 7-38.
79. Berardelli A, Rothwell JC, Day BL, Marsden CD. Pathophysiology of blepharospasm and oromandibular dystonia. *Brain* 1985;108:593-608.
80. Eekhof JL, Aramideh M, Bour LJ, Hilgevoord AA, Speelman HD, Ongerboer de Visser BW. Blink reflex recovery curves in blepharospasm, torticollis spasmodica, and hemifacial spasm. *Muscle Nerve* 1996;19:10-15.
81. Valls-Sole J, Tolosa ES. Blink reflex excitability cycle in hemifacial spasm. *Neurology* 1989;39:1061-1066.
82. Preston DC, Shapiro BE. Blink Reflex. In: *Electromyography & Disorders Clinical-Electrophysiologic Correlations*. 2nd Edition, United States: Elsevier; 2005: 59-65
83. D.Dumitru, A.A. Amato, M. Zwarts *Electrodiagnostic Medicine*. 2nd edition; September 2001.
84. Lozza A, Proietto Cecchini A. Neurophysiological approach to primary headache *Headache* 1998;38:691-696 .
85. Avramidis TG, Podikoglou DG, Anastasopoulos IE, Koutroumanidis MA, Papadimitriou AL. Blink reflex in migraine and tension-type headache. *Headache* 1998; 38(9):691-6.
86. Kaube H, Katsavara Z, Pryzwara S, Drepper J. Acute Migraine headache: Possible sensitization of neurons in the spinal trigeminal nucleus? *Neurology* 2002;58:1234-8.
87. Kujirai T, Caramis MD, Rothwell JC, Day BL. Cortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol* 1993;471:501-519.
88. Silberstein SD, Advances in understanding the pathophysiology of headache. *Neurology* 1992; 42 (suppl) 6-10.
89. De Marinis M, puja A, Natale L, D'arcangelo E, Accorneo N. Decreased habituation of the R2 component of the blink reflex in migraine patients. *Clin Neurophysiol* 2003; 114(5): 889-93.

90. Dalkara T., Zervas NT., Moskowitz MA. From spreading depression to the trigeminovascular system. *Neurol Sci* 2006; 27: Suppl2: 86-90.
91. Moskowitz, MA. The neurobiology of vascular head pain *Ann.Neurol.* 1984;16:157-168.
92. Silberstein SD. Migraine pathophysiology and its clinical implications. *Cephalalgia* 2004;24(suppl.2):2-7
93. M. De Marinis, A.Pujia, E.Colaizzo, N.Accornero. The blink reflex in “chronic migraine” *Clinical Neurophysiology* 2007;118: 457– 463
94. J. Kimura and L.W. Lyon Orbicularis oculi reflex in the Wallenberg syndrome: alteration of the late reflex by lesions of the spinal tract and nucleus of the trigeminal nerve *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1972;35: 228-233.
95. Aramideh M, Ongerboer de Visser BW. Brain reflexes: electrodiagnostic techniques, physiology, normative data, and clinical applications. *Muscle Nerve* 2002; 26:14–30.
96. L.B Clarke, Editor. Chapter VIII-Brainstem reflexes in migraine patients in editorial R. Nardone & F. Tezzon in *Migraine Disorders Research Trends*, Nova Science Publishers New York; 2007: 183-208
97. A.Ambrosini, J.Schoenen. The electrophysiology of migraine. *Current Opinion in Neurology* 2003;16:327–331.
98. M.Aguggia Neurophysiological test in primary headaches *Neurol. Sci.* 2004;25:203-205.
99. B.Aktekin,K.Yaltkaya, S.Ozkaynak, Y.Oguz. Recovery Cycle of the Blink Reflex and Exteroceptive Suppression of Temporalis Muscle Activity in Migraine and Tension-type Headache. *Headache* 2001;41:142 – 149.
100. PD Drummond. The effect of trigeminal nociceptive stimulation on blink reflexes and pain evoked by stimulation of the supraorbital nerve. *Cephalalgia* 2003;23: 534–540.

101. Marcus DA, Headache in pregnancy. Current pain an Headache Reports 2003; volume 7(4): 288-296.
102. Düz Ö. Postmenapozal dönem migren hastası kadınlarda göz kırpma refleksi-seks hormon düzeyleri arasındaki ilişki. Uzmanlık tezi. Denizli; 2012.
103. Güney F. , Genç E. Migrende göz kırpma refleksi değişiklikleri. Selçuk Tıp Derg 2007; 23: 121-125.
104. Kennard C., Gawel M., Rudolph N de M., Rose FC. Visual evoked potentials in migraine subjects. In: Friedman AP., Granger M., Crichley M., eds. Research and Clinival Studies in Headache 6:72-80. Basel: Kager, 1978.
105. Connolly J.F., Gawel M., Clifford Rose F. Migraine patients exhibit abnormalities in the visual evoked potentials. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1982; 45: 464-467.
106. 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
107. Spreafico C, Figerio R, Santoro P, Ferrarese C, Agostoni E. Visual evoked potentials in migraine. Neurol Sci 2004; 25: 88-90.
108. Khalil NM, Legg NJ, Anderson DJ. Long term decline of P100 amplitude in migraine with aura. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000; 69: 507-11.
109. 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.
110. 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.
111. Ramirez-segura R., Campos-Castello J., Gonzales-Mateos MJ., Lopez-Lafuente A.: Visual evoked potential in children with tension headaches and migraine. Rev Neurology. 1999 dec 1-15;29(11):1017-9

112. van Dijk JG, Dorresteijn M, Haan J, Ferrari MD.:No confirmation of visual evoked potential diagnostic test for migraine. Lancet 1991Apr 20;337(8.747):976-7
113. Sand T., Vigen JV.:Visual log latency visual and brainstem auditory evoked potentials in migraine:relation to pattern size,stimulus intensity,soundand light discomfort thresholds and pre-attack state. Cephalalgia. 2000. nov;20(9).804-20
114. Yılmaz M, Beyazıt YA, Erbağcı I, Pençe S.:Visual evoked potential changes in migraine. Influence of migraine attack and aura .J Neurol sci.2001 Mar 1;184(2):139-41.
115. Karatas H, Erdener SE, Gursoy-Ozdemir Y, Lule S, Eren-Koçak E, Sen ZD, Dalkara T.: Spreading depression triggers headache by activating neuronal panx1 channels. Science 2013 Mar 1;339(6123):1092-5.