

**T.C
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**MİGRENLİ HASTALARDA TRİGEMİNAL SİSTEMİN ELEKTROFİZYOLOJİK
DEĞERLENDİRİLMESİ: MENTAL SİNİR UYARIMI İLE MASSETER KASININ
EKSTEROSEPTİF BASKILANMASI**

**Dr. Elif SARIÖNDER GENCER
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI:
Prof. Dr. Suat TOPAKTAŞ**

**SİVAS
2009**

C.Ü. TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

İş bu çalışma, jürimiz tarafından Nöroloji Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ OLARAK kabul edilmiştir.

BAŞKAN:

ÜYE:

ÜYE:

ÜYE:

ÜYE:

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	3
ÖZET.....	4
İNGİLİZCE ÖZET.....	5
SİMGE VE KISALTMALAR.....	6
TABLolar.....	7
GRAFİKLER.....	7
ŞEKİLLER.....	7
GİRİŞ AMAÇ.....	8
GENEL BİLGİLER.....	10
1 MİGREN.....	10
1.1.Tanımı.....	10
1.2. Tarihçe.....	10
1.3. Epidemiyoloji.....	11
1.4. Sınıflandırma.....	12
1.5.Patofizyoloji.....	19
2.KUTANÖZ SESSİZ PERİYOT.....	27
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
3.1.Hasta grubu.....	32
3.2.Test yöntemi.....	33
3.3.İstatistiksel analiz.....	39
BULGULAR.....	40
TARTIŞMA.....	49
SONUÇLAR.....	58
KAYNAKLAR.....	57

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilimsel gelişmemde en büyük paya sahip, her türlü konuda yardımcı olan ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen danışman hocam Anabilim Dalı başkanı Sayın Prof. Dr. Suat TOPAKTAŞ'a teşekkür ederim.

Anabilim Dalımızın değerli öğretim üyelerinden Sayın Prof. Dr. Kamil TOPALKARA'ya, Sayın Prof. Dr. Aytekin AKYÜZ ve Sayın Doç. Dr. Ertuğrul BOLAYIR'a uzmanlık eğitimim boyunca yaptıkları akademik katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Tez çalışmam boyunca, hasta grubunun toplanması sırasındaki yardımlarından dolayı anabilim dalımızda görevli tüm çalışma arkadaşlarıma, çalışmada kullandığımız Bite force transducer'in hazırlanmasındaki katkılarından dolayı Mühendislik Fakültesi Elektrik Elektronik Bölüm Başkanı Sayın Yard. Doç Dr. Yavuz Türkay'a, çalışma verilerinin istatistiğı konusundaki yardımlarından dolayı Dr. Gülsüm Çil'e teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında olduğı gibi uzmanlık eğitimim boyunca ve bu çalışmam sırasında da beni sürekli manevi açıdan destekleyen eşim Dr. Gökhan Gencer'e, oğlum Kıvanç Gencer'e, anneme ve babama sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

Amaç: Migrenli bireylerde atak sırasında trigeminal sinir terminallerinin aktivasyonu yoluyla meninkslerde oluşan nörojenik inflamasyonun baş ağrısını ortaya çıkardığı hipotezi nöroinflamatuvar teoriyi desteklemektedir. Migren atağı sırasında trigeminal sinirin aktivasyon derecesinin tercihen A-delta liflerini uyardığı ve bunun sonucunda selektif CGRP salınımının ortaya çıktığı gösterilmiştir. Kutanöz sessiz periyot (KSP) A-delta liflerinin aracılık ettiği spinal inhibitör bir reflekstir. Bu çalışmada migrenli bireylerde trigeminal sinirin A-delta liflerinin sağlıklı bireylerden daha kolay aktive olduğunu kanıtlamak amacı ile masseter kası üzerinden elde edilen kutanöz sessiz periyot parametrelerinin kontrol bireylerden elde edilen değerler ile karşılaştırmayı amaçladık.

Yöntem: Auralı migrenli 22, aurasız migrenli 38 kadın hastada interiktal dönemde ve/veya akut atak sırasında masseter inhibitör refleksi (MIR) çalışması yapıldı. Hastaların 15'inde sadece ağrılı, 27'sinde sadece ağrısız, 20'sinde hem ağrılı hemde ağrısız dönemde MIR çalışması yapıldı. Çalışmaya katılan bireylerde ısırma kuvveti transduceri ile standart bir çene kapanma kuvveti elde edildikten sonra mental sinire 10 mA elektrik uyarısı verildi. Masseter kası üzerinden elde edilen yüzeyel kayıta MIR'in her iki ekseteroseptif baskılanma (EB) periyodu süre ve latansları ölçüldü ve baskılanma indeksi hesaplandı. Sonuçlar hasta grubu ile yaş açısından uyumlu 30 sağlıklı bayandan elde edilen verilerle karşılaştırıldı.

Sonuçlar: Hastalar ağrılı dönemde değerlendirildiğinde hem auralı* (n=12) (16,5±0,8ms) hem de aurasız** (n=14) (16,1±0,9ms) dönemde ölçülen EB1 latansı kontrol grubuna (n=16) (18,7±0,6ms) göre anlamlı ölçüde kısalmıştı (*p=0.041, **p=0.027). Migrenli bireyler supresyon indeksleri açısından karşılaştırıldığında ağrılı (n=20) (17,3±1,4) ve ağrısız (n=20) (13,7±1,0) dönemde elde edilen veriler arasındaki fark anlamlı bulundu (p=0.037). Ağrısız dönemde hasta grubundan elde edilen EB süresi (n=18) (99,2±4,2ms) kontrol grubuna (n=14) (89,7±6,5ms) göre anlamlı oranda uzun bulundu (p=0,044). İncelenen diğer parametreler açısından hasta gruplarının kendi içinde veya kontrol grubu ile arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı.

Yorum: Önceki çalışmalarda sağlıklı insanlar ile migrenli bireyler arasında masseter inhibitör refleksi farkı tespit edilmemişken çalışmamızda migrenli bireylerde EB1 latansında kısalma olduğunu tespit ettik ve hasta grubunda EMG supresyonunun ağrı atağı sırasında arttığını gösterdik. Sonuçlardaki farklılık, çalışmamızda kutanöz sessiz periyot elde edilmesi için diğer çalışmalardan farklı metodolojik yöntemler kullanılmasına bağlı olabilir. Yine de bulgularımızın migrenli bireylerde trigeminovasküler sistemin patogeneze ışık tutabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Migren, Kutanöz sessiz periyot, Trigeminoasküler sistem

Summary

Objective: The hypothesis that neurogenic inflammation occurring in the meninges during attack through activation of the trigeminal nerve terminals in individuals with migraine causes headache, supports the neuroinflammatory theory. The calcitonin gene-related peptide (CGRP) which is considered to be released from the trigeminal nerve fibres was detected to increase in the jugular venous blood during ache attack. Cutaneous silent period (CSP) is a spinal inhibitor reflex mediated by A-delta fibers. In this study, we targeted to compare the cutaneous silent period parameters obtained from masseter muscle in patients with migraine with the values obtained from control individuals with the purpose of investigating whether trigeminal nerve in individuals with migraine affects A-delta fibres are more easily activated than healthy individuals.

Method: Masseter inhibitor reflex study was carried out in 22 women with migraine with aura migraine and 38 women with migraine without aura in interictal period and/or during acute attack. patient has been working MIR in 15th of patients only with ache, 27th of patients only without ache and 20th of patients during both periods. Individuals participating in the study of bite force transducer and a standard jaw closing force is obtained after 10 mA electrical warning was given to the mental nerve. Records via the surface masseter muscles was obtained Exteroceptive suppression (ES) latencies and times was measured and the suppression index was calculated during both periods. The results were compared with the data obtained from age matched 30 healthy women who were complied with the patient group and age.

Results: When individuals with ache are evaluated, the mean ES latencies measured with* (n=12) ($16,5 \pm 0,8$ ms) and without** (n=14) ($16,1 \pm 0,9$ ms) aura, had shortened significantly (*p=0.041, **p=0.027) than those of the control group ($18,7 \pm 0,6$ ms) (n=16). When the individuals with migraine were compared in terms of suppression indexes, the difference between the periods with (n=20) ($17,3 \pm 1,4$) and without (n=20) ($13,7 \pm 1,0$) ache were significant (p=0.037). The total ES period measured in the patient group during the period without ache (n=18) ($99,2 \pm 4,2$ ms) was longer (p=0,044) than that of the control group (n=14) ($89,7 \pm 6,5$ ms) There were no significant differences among the patient groups, or between the patient group and the control group in terms of other parameters.

Comments: While no difference was detected between the healthy people and individuals with migraine in masseter inhibitor reflex parameters in previous studies, we detected that there was a decrease in the ES1 latency of the individuals with migraine, and that EMG suppression increased during the ache attack in the patient group, in our study. The difference in the results may depend on the utilization of different methodological for obtaining cutaneous silent period in our study. After all in migraine we think that our findings may shed light on the pathogenesis of the trigeminovascular system.

Key Words: Migraine, Cutaneous silent period, Trigeminovascular system

SİMGELER VE KISALTMALAR

5-HT: 5-Hidroksi triptamin

31P: Fosfor 31

BOS: Beyin omurilik sıvısı

CGRP: Kalcitonin gen ilişkili peptit

CSD: Kortikal yayılan depresyon

EMG: Elektromiyografi

EB: Eksteroseptif baskılanma

FHM: Familial Hemiplejik Migren

IHS: Uluslararası Baş Ağrısı Derneği

KSP: Kutanöz sessiz periyot

MIR: Masseter inhibitör refleks

MR: Manyetik rezonans

MÜP: Motor ünit potansiyeli

NMDA: N-metil D- aspartat

PAG: Periaquaduktal gri cevher

SG: Substansia Gelatinoza

SP: Substance P

Bas. index: Baskılanma indeksi

TNC: Trigeminal nukleus kaudalis

VIP: Vasoaktif intestinal polipeptit

T ABLOLAR

Tablo 1:Çalışma grubunun yaş ortalamaları, minimum ve maksimum değerleri

Tablo2: Migren subgrupları ve kontrol grubunda tek ve iki sessiz periyot elde edilen hasta sayıları.

Tablo 3: Migren subgruplarında sadece ağrılı, sadece ağrısız dönemde ve her iki dönemde refleks çalışması yapılan hasta sayıları

Tablo 4: Auralı migren aurasız migren ve kontrol gruplarının sessiz periyod parametrelerinin ağrılı ve ağrısız dönemde karşılaştırılması

Tablo 5: Ağrılı ve ağrısız dönemde hasta ve kontrol grubunun sessiz periyod parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 6. Hem ağrılı hemde ağrısız dönemde ölçüm yapılan bireylerin ortalamaları arasındaki farkın karşılaştırılması

Tablo7: Ağrılı dönemde migren subgrupları arasında eksteroseptif baskılanma değerlerinin karşılaştırılması.

Tablo 8: Ağrısız dönemde migren subgrupları arasında eksteroseptif baskılanma değerlerinin karşılaştırılması.

ŞEKİLLER

Şekil 1: Masseter inhibitör reflekste EB ve EB2 yanıtının muhtemel oluşum mekanizmaları

Şekil 2: Isırma kuvveti transdüseri

Şekil 3: MIR çalışması öncesinde maksimum çene kapanma kuvveti ölçümü

Şekil 4: MIR çalışması sırasında uyarı ve kayıt yerleri

Şekil 5: Normal masseter eksteroseptif baskılanma, EB1, EB2 periyodları.

Şekil 6: Tek baskılanma periyodu oluşan bireylerde EB latans (EBL) ve EB süresinin (EBt) değerlendirilmesi

Şekil 7: EB öncesi ve EB sırasında EMG amplitüdü ölçümü ve baskılanma indeksi hesaplanması

GİRİŞ VE AMAÇ

Migren, ataklarla seyreden ve ataklar arasında belirti göstermeyen kronik tekrarlayıcı bir bozukluktur. Baş ağrısı ve eşlik eden belirtiler, migrenli kişinin yaşantısını her zamanki gibi sürdürmesini engeller ve belirgin bir iş görmezliğe yol açar. Batı ülkelerinde genel nüfus içinde %12'lik prevalans oranı ile oldukça sık görülen ve iş gücü kaybına neden olan bir hastalıktır (1,2) . Migren tanısı başağrısı özelliklerinin ve ilişkili diğer belirtilerin retrospektif olarak bildirilmesine dayanır (3).

Nöroinflamatuvar teoriye göre migren atağı sırasında meninkslerde oluşan nörojenik inflamasyon, trigeminal sinir terminallerinin aktivasyonu yoluyla ağrıyı ortaya çıkarır (4). Migren atağı sırasında trigeminal sinirin aktivasyonunun tercihen A-delta liflerini uyardığı ve bunun sonucunda selektif kalsitonin gen ilişkili peptit (CGRP) salınımının ortaya çıktığı gösterilmiştir (5). Trigeminal sinir liflerinden salındığı düşünülen CGRP'nin, migrende ağrı atağı sırasında juguler venöz kanda arttığı tespit edilmiştir (6).

Migren patofizyolojisi elektrofizyolojik tetkiklerle araştırılabilir (7). Trigeminal afferentlerin stimülasyonu ile elde edilen trigeminofasial, orbikularis okuli refleksi (göz kırpması ve korneal refleksi) migren patofizyolojisini incelemek için kullanılmış, elde edilen sonuçlarda trigeminal sinir liflerinin uyarılabilirliğinde artma tespit edilmiştir (7,8).

Trigeminal sinir liflerinin uyarılması ile elde edilen diğer bir refleksi, masseter kasının eksteroseptif baskılanmasıdır. Bu trigeminotrigeminal refleksi masseter inhibitör refleksi olarak da isimlendirilir. Kişi çenesini istemli olarak kapattığında yüzün alt kısmına elektrik stimülasyonu verirse her iki masseter kasındaki EMG aktivitesinde ardı sıra iki baskılanma periyodu (EB1,EB2) elde edilir (9-11). Bu yanıt A-delta liflerinin aracılık ettiği spinal inhibitör bir reflekstir (12-15).

Bu çalıřmada migrenli bireylerde trigeminal sinirin A-delta liflerinin uyarılma eřiđinin sađlıklı bireylerden daha dūřuk olduđunu ve aktivasyon sūresinin daha uzun olduđunu kanıtlamayı amaçladık. Buna gōre migrenli bireylerde Őzellikle ađrılı dōnemde A-delta liflerinin aracılık ettiđi sessiz periyod latansının sađlıklı bireylere gōre daha kısa, sessiz periyod sūresinin sađlıklı bireylere gōre daha uzun olması gerektiđini dūřūnūyoruz.

GENEL BİLGİLER

MİGREN

1.1. Tanımı

Migren, nörolojik, gastrointestinal ve otonom değişikliklerin çeşitli kombinasyonlarda eşlik ettiği, primer epizodik bir baş ağrısı bozukluğudur (16). Migren aynı zamanda “genetik olarak yatkın bireylerde, santral sinir sistemindeki siklik değişmelere veya bir takım uyarılara bağlı nörovasküler reaksiyonların ürünü olarak aralıklarla gelen baş ağrısıdır” şeklinde de tanımlanabilir (17).

Şiddeti, sıklığı, lokalizasyonu ve süresi değişken, sıklıkla zonklayıcı baş ağrısı atakları ile karakterizedir. Ataklara bulantı, kusma, fotofobi, fonofobi ve halsizlik eşlik eder (18,19).

1.2. Tarihçe

Baş ağrısı, insanoğlunu ilk çağlardan beri rahatsız etmiştir. Milattan önce 7000 yılından kalan neolitik insan kafataslarında, kafatasının delindiği trepenasyon denen bir işlemin bulguları mevcuttur. Bu işlem baş ağrısı, delilik ve epilepsiye yol açtığı düşünülen şeytanların ve kötü ruhların atılması amacıyla yapılmış olabilir. Milattan önce 2500’den kalma belgelere dayandığı söylenen Ebers papirüsü migren, nevralsi ve saplanıcı baş ağrılarını tanımlamaktadır (16). Sonraki dönemlerde, Mezopotamya’da baş ağrısına eşlik eden görsel bozukluklar tariflenmiştir. Milattan önce 400 yıllarında Hipokrat migrenden söz etmiştir (20). Hipokrat baş ağrısının egzersizle veya cinsel ilişki ile tetiklenebildiğine (21), migrenin mideden başa yükselen gazlardan kaynaklandığına ve kusma ile baş ağrısının kısmen rahatlayabildiğine inanmaktaydı (21,22). Celsus (M.S. 215-300) şarap içmenin, soğuğa ya da sıcağa maruz kalmanın migreni başlatacağına inanıyordu. Milattan sonra 2. yüzyılda Roma’da yaşayan Yunanlı hekim Aretaeus migreni başın bir

tarafında hissedilen heterocrania olarak adlandırmış ve “Belirgin uykuya eğilim, başta ağrı, kaygı ve yorgunluk vardır. Işıktan kaçtıkları için karanlık hastalıklarını yatıştırır; rahatsız eden hiçbir şeye bakmak veya hiçbir şeyi duymak istemezler” diyerek, ilişkili duygu durum değişiklikleriyle fotofobiyi tanımlamıştır (16,23). Migren terimi ilk kez Galen’in milattan sonra yaklaşık 200 yılında kullandığı Yunanca ‘hemicrania’ kelimesinden türetilmiştir. Bu terim Latinceye hemikranium olarak çevrilmiş, daha sonra ‘migranea’ olarak söylenmeye başlanmıştır. Günümüzdeki ismi olan Fransızca telaffuzla ‘migraine’ 18. yy’dan bu yana kullanılmaktadır (20,24)

Yüzyıllar önce olduğu gibi bugün de migren sırrını koruyor. Tedavideki hızlı ilerlemelere karşın hastalığın nedeni tam olarak bilinmiyor. Özellikle son 10 yılda migren patogenezi ve tedavisine yönelik karanlık noktaların bir bölümünün aydınlatılması sağlanmıştır (25).

1.3. Epidemiyoloji

Migren bireyin hayat kalitesi ve iş gücünü düşüren, prevalans ve insidansı yüksek olan bir hastalıktır. Batı ülkelerinde son yapılan çalışmalarda standart tanısal kriterlere göre migrenin yıllık prevalansı yaklaşık %10-12 civarındadır. Gelişmiş ülkelerde yapılan migren prevalans çalışmaları bu tür baş ağrısının erişkin kadınlarda % 12-24, erkeklerde ise % 5-12 oranlarında görüldüğünü göstermektedir (26,27). Ülkemizde 15-55 yaş grubunda migren prevalansı % 16.4 olarak bulunmuş olup, bu oran kadınlar için % 21.8, erkekler için % 10.9 belirlenmiştir (28). Bu değerler göreceli olarak yüksek izlenimi vermekle birlikte yakın zamanda batıda yapılmış çalışmalar ile uyumludur (29).

Migren prevalansı yaş ve cinsiyete bağlıdır. Migren başlangıç yaşı erkek çocuklarda kızlardan öncedir. İlk migren atağının başlangıcı 5-8 yaşlarında olabilirse de sıklıkla 10-20 yaşlarında başlar. Ancak başlangıç herhangi bir yaşta da

olabilmektedir. Her iki cinste pik prevalans değerleri orta yaşlarda görülür. Puberteye kadar kız ve erkek çocuklarında prevalans aynıdır. Ergenlik yaklaştığa kıızlardaki prevalansı erkeklere oranla artar. 25-55 yaşlar arasında kadınlarda en yüksek prevalansa ulaşmaktadır. Sonra bu oran düşer. Kadınlarda erkeklere göre 2-3 kat daha sıktır. Kadınlarda daha sık görülmesinin nedeni kesin olarak bilinmemesine rağmen, kadın cinsiyet hormonlarının olayla ilişkili olduğu dşnlmektedir (26,30,31). Beyaz ırkta siyah ve sarı ırka oranla prevalansı daha yüksektir (32).

Migren genel nüfusta erkeklerde %3,5, kadınlarda %7,4 olarak saptanmıştır (31). Yapılan bir çalışmada yıllık migren prevalansı yaklaşık olarak erkeklerde %6, kadınlarda %15; yaşam boyu prevalans ise erkeklerde %8, kadınlarda %25 olarak saptanmıştır (27). Rasmussen ve arkadaşlarının prevalans çalışmasında erkek/kadın oranı auralı migren için 1:2, aurasız migren için 1:7 oranında verilmektedir (33).

Başka bir çalışmada yetişkin erkeklerde yıllık prevalans %2,1-14,9 (ortalama %9,2) ve kadınlarda %6,3-25,4 (ortalama %16,1) olarak bulunmuştur. Kadın/erkek oranı ise 2/1 olarak bildirilmektedir (34).

Türkiye'de yapılan bir çalışma sonucunda migren prevalansı %16,4, aurasız migren oranı %12,9, auralı migren oranı ise %3,5 olarak bulunmuştur (28). Sosyoekonomik düzeyi yüksek entelektüel kişilerde daha sık görüldüğü yapılan bazı çalışmalarda bildirilmiştir (31). Ancak okul çocuklarında migren sıklığı ile zeka düzeyi arasında bir ilişki bulunamamıştır (35). Amerikan Migren alışması 1 ve 2'de migren sıklığı gelir ile ters orantı göstermektedir (1,16,36). Bu hastalar genel olarak mkemmelliyei, katı, yarışmacı ve aşırı duyarlı kişilerdir (18).

1.4. Sınıflandırma

Migren tanısını koymada objektif bir belirleyici yoktur. Hastanın medikal öyküsü, ağrının başlangıç yaşı, lokalizasyonu, ağrı özellikleri, birlikte olan belirtiler ve nörolojik

disfonksiyon belirtileri önemli faktörlerdir (37-39). Fizik, nörolojik muayeneler ve laboratuvar incelemeleri genellikle normal bulunur ve ikincil baş ağrısını dışlamada işe yarar. Migren ve diğer baş ağrısı bozukluklarının tanısında kullanılacak tanı kriterleri 1988 yılında Uluslararası Baş Ağrısı Derneği (IHS) tarafından yayınlanmış, 2004 yılında IHS tarafından yeniden düzenlenmiştir (40,41). 2004 sınıflamasına göre migren 6 alt gruba ayrılmıştır:

1. Aurasız migren

2. Auralı migren

a. Migren baş ağrısıyla birlikte tipik aura

b. Migrenöz olmayan baş ağrısıyla birlikte tipik aura

c. Baş ağrısı olmaksızın tipik aura

d. Familial hemiplejik migren (FHM)

e. Sporadik hemiplejik migren

f. Baziler tip migren

3. Sıklıkla migren öncülü olan çocukluk çağı periyodik sendromları

a. Siklik kusmalar

b. Abdominal migren

c. Çocukluk çağının benign paroksizmal vertigosu

4. Retinal migren

5. Migren komplikasyonları

a. Kronik migren

b. Migren statusu

c. İnfarksız inatçı aura

d. Migrenöz infarkt

e. Migrenin tetiklediği nöbet

6. Olası migren

- a. Olası aurasız migren
- b. Olası auralı migren
- c. Olası kronik migren

Başka yerde kodlanmış olan:

Başka bir bozukluğa ikincil migren benzeri baş ağrıları, semptomatik migren olarak isimlendirilir.

IHS tarafından migren, aurasız migren ve auralı migren başlığı altında iki ana alt gruba ayrılmış, auralı ve aurasız migren tanı kriterleri ayrı olarak belirlenmiştir:

Aurasız Migren (yaygın migren): IHS kriterlerine göre aurasız migren tanısı; 4-72 saat süren, ataklar halinde ortaya çıkan, genelde tek taraflı, orta veya şiddetli, zonklayıcı nitelikte olan, günlük fiziksel aktivite ile artan, bulantı ve/veya fotofobi ve fonofobi ile birlikte en az 5 atağın olduğu bir baş ağrısı sendromudur. %80-85 oranla migrenin en sık görülen tipidir (18).

Aurasız migren tanı kriterleri:

A. B ve D'ye uyan en az 5 atak

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

C. Aşağıdakilerden en az ikisinin bulunduğu baş ağrısı

Tek taraflı yerleşim

Zonklayıcı nitelik

Orta veya şiddetli ağrı

Günlük fiziksel aktivitelerle ağrıda artma ya da bunlardan kaçmaya

neden olma

D. Baş ağrısı sırasında aşağıdakilerden en az biri bulunur.

Bulantı ve/veya kusma

Fotofobi ve fonofobi

E. Başka bir bozukluğa bağlı olmaması

Auralı Migren (klasik migren): Geri dönebilen, sıklıkla yavaş yavaş 5-20 dakikanın üzerinde gelişen ve 60 dakikadan kısa sürede sonlanan fokal nörolojik belirtilerle seyreden tekrarlayıcı bozukluktur. Genellikle aura dönemini aurasız migren kriterlerine uygun baş ağrısı atağı izler. Daha seyrek olarak baş ağrısı migren özelliklerini taşımaz ya da hiç olmaz. Aura büyük oranda baş ağrısı öncesi olmakla birlikte nadiren baş ağrısı sırasında da görülebilir. Auralı migren tüm migrenlilerin yaklaşık %20'sini içerir (41). Tüm auranın yaklaşık %90'ını vizüel, kalanını da duysal, motor veya konuşma bozuklukları oluşturur (42). Tanı kriterleri:

A. B-D ölçütlerini karşılayan en az 2 atak

B. Aşağıdakilerden en az birisini içeren fakat motor kuvvetsizliğin olmadığı aura:

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

2. Pozitif özellikleri (iğnelenme gibi) ve/veya negatif özellikleri (uyuşukluk gibi) içeren tümüyle geri dönebilen duysal belirtiler

3. Tümüyle geri dönebilen disfazik konuşma bozukluğu

C. Aşağıdakilerden en az ikisi:

1. Homonim görsel belirtiler ve/veya tek yanlı duysal 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 ardına oluşur

3. Her bir belirti 5 dakika veya üzerinde ve 60 dakika veya altında devam eder

D. Aurasız migrenin B-D ölçütlerini karşılayan baş ağrısı, aura sırasında veya sonra 60 dakika içinde başlar

E. Başka bir bozukluğa bağlanamaz.

Famlyal Hemiplejik Migren (FHM): Motor kuvvetsizlik ile birlikte olan, birinci dereceden en az bir akrabada benzer atakların bulunduğu migren tipidir. FHM tek bir gen defekti ile ilişkili bulunan, otozomal dominant geçiş gösteren ilk migren sendromudur. Tanı kriterleri:

A. B ve C ölçütlerini karşılayan en az 2 atak

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

1. pozitif özellikleri (parlak ışıklar, noktalar veya çizgiler gibi) ve/veya negatif özellikleri (görme yitimi gibi) içeren tümüyle geri dönebilen görsel belirtiler

2. pozitif özellikleri (iğnelenme gibi) ve/veya negatif özellikleri (uyuşma gibi) içeren tümüyle geri dönebilen duyuşal belirtiler

3. tümüyle geri dönebilen disfazik konuşma bozukluğu

C. Aşağıdakilerden en az ikisi:

1. 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 ardına oluşur

2. her bir belirti 5 dakika veya daha uzun ve 24 saatten kısa sürer

3. aurasız migrenin B-D ölçütlerini karşılayan baş ağrısı, aura sırasında veya aura başlangıcından sonra 60 dakika içinde başlar

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

E. Başka bir bozukluğa bağlanamaz.

Sporadik hemiplejik migren: Motor kuvvetsizlik içeren auralı migrendir. Fakat birinci ve ikinci derece akrabalarında motor kuvvetsizliği içeren aura yoktur. FHM'den bu özelliği ile ayrılır.

Baziler migren: Beyin sapı ve/veya her iki hemisferin aynı zamanda etkilenmesi ile ortaya çıkan auralı migren belirtilerinin olmasıdır. Fakat kuvvet kaybı yoktur. Tanı kriterleri:

A. B ve D ölçütlerini karşılayan en az 2 atak

B. Aura aşağıdaki tümüyle düzelen belirtilerin en az ikisini içerir, fakat motor kuvvetsizlik yoktur:

1. dizartri

2. vertigo

3. tinnitus

4. hipoakuzi

5. diplopi

6. her iki gözün temporal ve nazal alanlarında aynı anda oluşan görsel belirtiler

7. ataksi

8. bilinç değişikliği

9. eş zamanlı bilateral parestezi

C. Aşağıdakilerden en az ikisi:

1.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 ardına oluşur

2.her bir belirti 5 dakika veya daha uzun ve 60 dakika veya daha kısa süre devam eder

D. Aurasız migrenin B-D ölçütlerini karşılayan baş ağrısı, aura sırasında veya aura başlangıcından sonra 60 dakika içinde başlar

E. Başka bir bozukluğa bağlanamaz.

Retinal migren: Migren baş ağrısı, birlikte parlak ve dalgalanan ışıklar, skotomlar veya körlüğü içeren tek gözde yineleyici görsel bozukluk ataklarını içerir.

Tanı kriterleri:

A. B ve C ölçütlerini karşılayan en az 2 atak

B. Atak sırasında muayene ile tespit edilen veya hasta tarafından çizilen tek gözde atak sırasında görme alanı defekti ile desteklenen tek gözde tümüyle geri dönebilen pozitif ve/veya negatif görsel fenomen (parlak ve dalgalanan ışıklar, skotomlar veya körlük)

C. Aurasız migrenin B-D ölçütlerini karşılayan baş ağrısı, görsel belirtiler sırasında başlar veya bunları 60 dakika içerisinde izler

D. Ataklar arasında normal oftalmolojik muayene

E. Başka bir bozukluğa bağlanamaz.

Kronik migren: İlaç aşırı kullanımı olmaksızın 3 aydan uzun süreli, ayda 15 gün veya daha fazla ortaya çıkan migren baş ağrısıdır.

Migren statusu: 72 saatten uzun süren migren atağıdır. Uyku ile ağrının kesintiye uğraması hesap edilmez.

İnfarktsız auralı migren: İnfarktın radyografik kanıtları olmaksızın 1 haftadan uzun süren auradır.

Migrenöz infarkt: Nörogörüntüleme ile gösterilmiş uygun alanlarda iskemik beyin lezyonlarının eşlik ettiği, bir veya daha fazla migrenöz aura belirtileridir.

Migrenin tetiklediği nöbet: Migren aurası sırasında veya auradan sonraki 1 saat içinde oluşan nöbet olarak tanımlanır.

1.5. Patofizyoloji

Migren patofizyolojisine başlamadan önce ağrının nörofizyolojisi, başta ağrıya duyarlı yapılar ve asendan ve desenden ağrı kontrol sistemlerini gözden geçirmek yararlı olacaktır.

Beyinde ağrıya duyarlı yapılar venöz sinüsler, dural arterler, Willis poligonunu yapan büyük arterlerin %20 proksimalleri, 5, 9, 10. kranial sinirler ve üst servikal sinirlerin ağrıya duyarlı lifleri ile kafa tabanındaki dura mater parçalarıdır. İntrakranial arterlerin dilatasyonu ya da beyin omurilik sıvısı (BOS) yollarının tıkanması nedeniyle artan kafa içi basıncı ya da ağrıya duyarlı yapıların inflamasyonu, gerilmesi ağrı başlatır (25).

İnen ve çıkan ağrı kontrol sistemleri primer duysal nöronlar, enkefalin reseptörleri içerir ve P maddesi (SP) gibi nörotransmitterleri kullanır. Spinal internöronlar, primer duysal nöronlardan farklı enkefalinleri içerir. Beyin sapı, kan damarlarını innerve eden çıkan serotonerjik sistemi içerir ve talamus, hipotalamus ve kortekse doğru yayılır. İnen serotonerjik sistem, beyin sapının periaquaduktal gri maddesinden (PAG) başlar, medullanın rafe magnusuna ulaşır ve spinal kordun dorsal boynuzunda sonlanır. 5-Hidroksi triptamin (5-HT) enkefalin nöronlarıyla etkileşir. Noradrenerjik ağrı kontrol sistemi ponsun lokus seruleusundan kaynaklanır. İnen nöronlar spinal kordda sonlanır. Çıkan sistem, mikrosirkülasyonu inerve ederek serebral kortekse yayılır. GABA içeren ara nöronlar kullanır. Merkezi sinir sistemi periferik ağrı reseptörlerinden inen ağrıyı modüle eden sistemler yoluyla gelen uyarıları kontrol eder. İntrakranial damarlardan gelen ağrının iletilmesinde trigeminal sinir rol oynar. Trigeminal duysal C lifleri P maddesi, calcitonin gene ilişkili peptid (CGRP), vasoaktif intestinal polipeptit (VIP) gibi nöropeptitleri içerir. Migren baş ağrısı trigeminovasküler sistemin hassasiyet ve aktivasyonuna neden olan primer beyin disfonksiyonundan kaynaklanır. Migren nörobiyolojisinde beyin fonkison bozukluğuna

neden olan moleküler ve hücrel mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu mekanizmalar migren baş ağrısını başlatmakta ve sürdürmektedir (25,43).

Migren patogenezi hakkındaki temel özellikler:

A. Beynin aşırı uyarılabilirliği veya uyarılma eşiğinde düşme (nöronal hipereksitabilite)

B. Auranın temeli olarak kortikal yayılan depresyon (CSD)

C. Hastalığın fenotipik ortaya çıkışında santral hassasiyetin bazı kısımlarını açıklayan periakvaduktal gri cevherdeki (PAG) progresif hasar

D. Nörojenik inflamasyon ve buna bağlı trigeminovasküler sistem aktivasyonu

A. Nöronal hipereksitabilite: Serebral kan akımı ve beyin metabolizma çalışmalarında, migren atakları arasında nöronal ve nörovasküler disfonksiyonun geliştiği gösterilmiştir. Ataklar arasında nöron duyarlılığındaki artış nöronal fonksiyonlarda anormalliğe ve sonuçta migren atağına neden olur (44,45). Nöronal eksitabiliteye neden olan defektler tanımlanmıştır (45):

Mitekondrial defekt: Mitekondrial ensefalopati (Mitokondrial miyopati, ensefalopati, laktik asidoz ve strok benzeri sendrom (MELAS) olan kişilerde migren benzeri ataklar görülmesi üzerine mitokondrial metabolizma defektine bağlı hücrel enerji metabolizma bozukluğu olabileceği öne sürülmüştür (46,47). Fosfor 31 (31P) Manyetik rezonans (MR) spektroskopisi kullanılarak yapılan çalışmalarda kas ve plateletlerde mitokondrial anormallik saptanmış ve auralı migrenlilerde daha belirgin olmak üzere, hem auralı hem aurasız migrende serebral korteksin enerji metabolizmasında bozukluk gösterilmiştir (48,49). Welch ve arkadaşları (50) 31P MR spektroskopisini kullanarak migrenlilerin beyin parankiminde organik fosfatların inorganik fosfatlara göre rölaf azalma gösterdiğini ilk kez bildirmiştir. Son MR spektroskopisi çalışmaları ile desteklenen bu bilgi oksipital kortekste interiktal

mitokondrial enerji rezervinin önemli derecede azaldığını göstermektedir. Mitokondrial metabolik defekt primer ve sekonder olabilir. Mitokondrial primer bozukluk magnezyuma duyarlı Na/K ATPaz bağımlı Ca pompası disfonksiyonudur. Hücreye Ca, Na ve daha az da olsa K ve P girişi ile hücre membranı depolarize olur. Böylece nöronların depolarizasyonla tetiklenmesi ile yayılan depresyon ve migren aurası başlayabilir (51). Migrenlilerde mitokondriyal oksidatif fosforilasyon bozukluğu ve beyin ve/veya dokulardaki intrasellüler serbest magnezyum düzeylerinde azalma olduğu saptanarak bu değişikliklerin nöronal disfonksiyon ve kortikal aşırı uyarılabilirliğe neden olabileceği savunulmuştur (44,52)

Kanalopatiler: Migrenin özellikle auralı migrende daha fazla olmak üzere yaklaşık %50 kadar genetik yapısı vardır. Muhtemelen multifaktoriyel poligenik kalıtımla iletilmektedir (53). Genetik epidemiyoloji çalışmalarında, auralı migrenlilerin birinci derece akrabalarında 4 kat, aurasız migrenlilerin birinci derece akrabalarında ise 1,9 kat daha fazla migrene rastlanılmıştır. Hastalığa neden olan genler tam olarak tanımlanmamıştır. En iyi tanımlanmış olan auralı migrenin ender görülen bir alt tipi olan familyal hemiplejik migren (FHM)'dir. FHM'nin üç alt biriminden FHM1'de kromozom 19p13 üzerinde CACNA1A geninde, FHM2'de kromozom 1q 21-23 üzerinde ATP1A2 geninde, FHM3'de SCN1A mutasyon tespit edilmiştir. FHM1'deki CACNA1A anormal mutasyonu voltaja bağımlı P/Q kalsiyum kanalındadır. Kalsiyum kanal defekti, nörotransmitterlerin (glutamat, K, serotonin gibi) salınım ve geri alımında bozukluğa ve beyin enerji metabolizmasında değişikliğe neden olmaktadır. Bunların hepsi santral nöronal aşırı uyarılabilirlik durumuna yol açmaktadır (54).

B. Kortikal yayılan depresyon:

1941 yılında Lashley kendi görsel aurasını değerlendirerek, skotomun vizüel serebral korteksde bir bölgedeki deprese nöronal aktiviteye, çakan şimşeklerin de

alanın sınırlarındaki yoğun kortikal uyarılmaya bağlı olduğunu ileri sürmüş ve bu nöronal bozukluğun kortekse doğru 3 mm/dk hızla ilerlediğini hesaplamıştır. Birkaç yıl sonra, Leao tavşan serebral korteksinde bu bulgu ile uyumlu elektrofizyolojik değişikliğin CSD olduğu hipotezini öne sürmüştür (55). Migren vizüel aurası ile CSD arasındaki benzerlikler aura semptomlarının CSD ile ilişkili olabileceği hipotezini doğurmuştur (56). Bir zamanlar kabul edilen migrenin vasküler teorisine göre, migren aurasının CSD'si vazokonstriksiyona bağlı geçici iskemiye bağlı olabilirdi. Ağrı ise intrakranial arterlerin rebound anormal dilatasyonuna ve sonuçta perivasküler duyuşal liflerin mekanik aktivasyonuna sekonder ortaya çıkmaktaydı (57). Günümüzde migren başağrısının trigeminovasküler sistemi aktive ve sensitize eden primer beyin disfonksiyonu sonucu ortaya çıktığı düşünölmektedir.

CSD'yi başlatan ayrıntılı moleküler mekanizmalar henüz anlaşılmamıştır. Deneysel hayvan çalışmalarında potasyum iyonu, pin-prick (iğne batırma), glutamat ve elektrik uyarısı CSD'ye neden olur. CSD yavaşça ve giderek artan dalga şeklinde (2-6 mm/dk) ilerleyerek güçlü nöronal depolarizasyona yol açar. Daha sonra bunu uzun süreli nöronal baskılanma izler. Depolarizasyon fazı bölgesel serebral kan akımında (rCBF) artış ile ilişkilidir. Buna karşın azalmış nöronal aktivite fazı ise rCBF'nin azalması nedeniyledir (57).

1981'de Olesen ve arkadaşları (58) migren aurasının, başlangıçtaki hiperemi fazı sonrasında bunu takip eden azalmış rCBF ile ilişkili olduğunu gösterdiler. Migren vizüel aurası ve CSD ile benzerlikler migren aurasının CSD ile olduğu hipotezini doğurdu (56,59). Parson 2004'de (60) hasarlı insan beyinde önceden düşünöldüğünden daha sık CSD olduğunu ispatladı. Fonksiyonel MRI ve magneto ensefalografi çalışmaları görşel migren aurası sırasında CSD oluşumunu kuvvetle desteklemektedir (30,61,62). Benzer şekilde duyuşal aura duyuşal kortekste CSD'ye

bağlı olaylarla ortaya çıkmaktadır. CSD'ye neden olan olay primer endotelial bir faktör (güçlü bir vazokonstriktör olan endotelin-1) olabileceği gibi astrositik kalsiyum da rol oynayabilir (63,64). Moskowitz 2004'te (65) CSD ile baş ağrısı arasında güçlü bir ilişki olduğunu hayvan deneyleriyle gösterdi. İğne veya elektriksel uyarılarla meningeal trigeminovasküler afferentler uyarılmakta bu da meninks ve beyin sapında bir dizi olaylara yol açarak trigeminal nosiseptif yolların aktivasyonuna neden olmaktadır ve sonuçta baş ağrısı ortaya çıkmaktadır (66).

CSD ile kortikal gri cevherde meningeal nosiseptörlerin nasıl aktive olduğunun mekanizması açık değildir. CSD rat korteksinde ekstrasellüler sıvı bölümünde dakikalar süren değişiklikler yapmaktadır. Glutamat, potasyum, hidrojen, NO, araşidonik asit ve prostoglandinlerde artış olmaktadır (67). Eksitatör aminoasit olan glutamat ve potasyum artışı nöronları depolarize ederek CSD'nin yayılımına neden olmaktadır. Glutamatla oluşan CSD magnezyum ve N-metil D-aspartat (NMDA) reseptör antagonistleri ile bloke edilebilir (68). Gürsoy ve arkadaşları (21) CSD'nin beyinde metalloproteinaz aktivasyonuna neden olduğunu ve kan-beyin bariyerinin bozulduğunu göstermişlerdir. Ayrıca CSD pek çok gen değişikliğine neden olmaktadır. Bunlar arasında siklooksijenaz 2, proinflamatuvar sitokinler (TNFalfa, interlekin 1-beta, nNOS), antioksidan bir enzim olan bakır-çinko süperoksit dismutaz sayılabilir (69). Bu bulgular CSD'nin meydana getirdiği indüklenmiş gen ekspresyonundan kısmen serbest radikallerin sorumlu olduğunu destekler bulgulardır. CSD sonrası vazokonstriktif nöropeptit Y mRNA azalmış, atrial natriüretik peptit (ANP) artmıştır (70). Bu vazoaktif peptitlerin artması CSD'nin kısa süreli kortikal hiperperfüzyonu ve bunu takip eden azalmış bölgesel kan akımını açıklayabilir. ANP gibi vazoaktif peptitler duramater damarlarında vazodilatasyona ve nörojenik enflamasyona neden olur.

CSD dural kan damarlarında plazma protein ekstravazasyonuna yol açmaktadır. İpsilateral trigeminal nukleus kaudalis (TNC) nöronlarında (özellikle lamina 1, 2) cfos ekspresyonuna neden olmaktadır (cfos, protein kinaz aktivasyonu ve serbest kalsiyum düzeyinin nükleusta gen ekspresyonu ve mRNA transkripsiyonuna yol açarak oluşturduğu genlerden biridir. Normal şartlarda olmayıp hipoksi, hipoglisemi gibi stres durumlarında sentezlenir). Tüm bu etkiler trigeminal sinir kesisi ile ortadan kalkmaktadır (71). Hayvan çalışmalarında TNC'nin veya üst servikal spinal kord nöronlarının uyarılması CSD'nin trigeminovasküler sistemi aktive edebileceğini göstermiştir. Bu da CSD'nin migren atağını başlatabileceğini düşündürmektedir. Meningeal nosiseptörlerin sensitizasyonu ile 2. sıra santral trigeminovasküler nöronlarda uyarılma ortaya çıkmakta dura ve derideki ısı uyarılarına artmış yanıt ortaya çıkmaktadır. Bu bulgular migren atağı sırasında kafa içi basıncı artıran aktiviteyle baş ağrısının kötüleşmesini ve allodini'yi açıklamaktadır (72).

Migren hastalarının çoğunda aurasız migren görüldüğüne ve CSD auralı migren patogenezinde primer olay olduğuna göre, aurasız migren hastalarındaki baş ağrısının patogenezi için iki görüş öne sürülmüştür. 1994'te Woods (73) aurasız migren hastalarında da baş ağrısına CSD'nin neden olduğunu ancak klinik olarak serebral korteksin daha sessiz bir alanından köken aldığını ileri sürmüştür. Alternatif bir görüşe göre de migren aurası ve baş ağrısı birbirini takip eden değil birbirine paralel olaylardır. Migren baş ağrısının primer nedeni nosisepsiyondan sorumlu beyin sapı çekirdeğindeki epizodik disfonksiyonudur (74).

C:PAG' daki hasar:

Çıkan ve inen ağrı yollarının parçaları olan beyin sapı çekirdeklerinin ve PAG'in migren patofizyolojisinde santral bir görevi vardır (75,76). Weiller ve arkadaşları (77) spontan migren atakları sırasında rCBF'ını ölçmek için pozitron

emisyona tomografi (PET) kullanarak serebral kortekste ve beyin sapında kan akımının artmış olduğunu saptamışlardır. Migren ataklarını tedavi etmek için kullanılan dihidroergotaminin, PAG alanındaki dorsal raphe çekirdeğine bağlandığı gösterilmiştir (76). Epizodik migren ve kronik günlük başağrısı hastalarında serbest radikal hasarına işaret edecek şekilde PAG'de demir homeostazının sürekli ve ilerleyici olarak bozulduğu bulunmuştur (78). Kedilerde trigeminal innervasyonu olan superior sagittal sinüsün uyarılmasının, kaudal PAG'ın lateral ventral bölgesinde c-fos ekspresyonunun artmasına neden olduğu gösterilmiştir (77).

D. Trigeminalvasküler teori

İlk olarak 1984 yılında Moskowitz tarafında öne sürülen trigeminalvasküler inflamasyon günümüzde geniş kabul gören bir teoridir (79). Bu teoriye göre meninksleri innerve eden duyuşal liflerin yakınına iyonlar ve kimyasal ajanlar salınması sonucunda meninkslerdeki periferik nosiseptörler aktive olur. Kimyasal ajanlara maruz kalan periferik nosiseptörler ağrı hissine neden olan ikincil stimulusu oluşturur (80).

Kafatası içindeki ağrı hassasiyeti öncelikle meningeal kan damarları ile sınırlıdır. Bu damarlar trigeminal sinirin oftalmik dalının nosiseptif duyuşal afferent lifleri ile yoğun olarak inervedir. Genel kabul migrendeki başağrısının bu afferentlerin aktivasyonuna bağlı olduğu şeklindedir. Ağrının taşınmasındaki ilk yol trigeminal sinirdir. İkinci alıcı nöron beyin sapındadır. Beyin sapı ve üst servikal spinal korddaki nöronlar, trigeminalvasküler sistemdeki myelinsiz C liflerinin aktivasyonu ile stimüle olur ve ağrı yayılır. Trigeminal sistemde gelişen aktivasyon ve sensitizasyon PAG, talamus ve kortekse iletilir (81). Trigeminalvasküler afferentlerin aktivasyonu periferik sinir uçlarındaki nöropeptitlerin salınımına neden olur. Bunlar arasında kalsitonin gen ilişkili peptit (CGRP) ve P maddesi (SP) vardır. Hayvan çalışmalarında trigeminal ganglion uyarısıyla salgılanan nöropeptitler (özellikle CGRP) meningeal damarlarda

vazodilatasyon oluşturur. Ek olarak plazma protein ekstravazasyonu, mast hücre degranülasyonu ile diğer proinflamatuvar maddelerin salgılanmasıyla nörojenik enflamasyon oluşur. İnsanlarda da trigeminovasküler sistemin migren sırasında aktivasyonu ile CGRP seviyesinin arttığına dair kanıtlar vardır. CGRP atak sırasında hem juguler venöz kanda saptanmış, hem de sumatriptan tedavisiyle salınımı engellenmiştir (82-84).

İnsan trigeminal ganglionunda CGRP içeren nöronlar (%40), SP (%18), nitrik oksit sentaz (NOS) (%15), pitüiter adenilat siklaz aktive eden peptit (PACAP) (%20), içeren nöronlara oranla daha fazladır (84). Trigeminal ganglionda CGRP ve SP immunreaktif olarak aynı lokalizasyonda görülür ve CGRP bilinen potent vazodilatatrlerdendir (85). SP öncelikle küçük çaplı duyuşal C liflerinin içeriğinde bulunur, buna karşın CGRP hem küçük hem de büyük çaplı nöronlarda (C ve A-delta lifleri) bulunur (86,87). A-delta lifleri C liflerinden daha düşük stimulus dereceleriyle uyarılır ve aktive olduklarında sadece CGRP salınır. Buna karşılık daha yüksek şiddette uyarılarla hem C hem de A-delta lifleri uyarılır ve sonucunda CGRP ile diğer nrokininler salınır (88). Williamson ve Hargreaves (5) in hipotezine göre migren ağrısı sırasında trigeminal sinirin aktivasyon seviyesi özellikle A-delta liflerini aktive eder ve selektif CGRP salınımı ile sonuçlanır.

Trigeminal sinir aktivasyonu superior salivatuvar nükleus seviyesinde parasempatik refleks aktivasyonu yoluyla meningeal kan damarlarında vasodilatasyona neden olur. Bu durum nörojenik enflamasyonla etkilenmiş olan ağrı reseptörlerinin daha da uyarılmasıyla sonuçlanır.

Özetle trigeminovasküler sistemin talamus ve kortekse etkisi, fotofobi, fonofobi, osmofobi, bulantı ve kusma, allodini, fiziksel aktivite ve hareketle ağrının şiddetlenmesi gibi migrenin major semptomlarına yol açarken, atak sırasında

gözlener konsantrasyon güçlüğü ve kognitif fonksiyonlarda bozulma beyin sapı merkezlerinin (Locus seruleus gibi) etkilenmesi sonucu olabilir (88).

KUTANÖZ SESSİZ PERİYOT

Kutanöz sessiz periyot (KSP) kuvvetli bir afferent stimulasyonu takiben ortaya çıkan güçlü bir kutenomuskuler refleks olarak ele alınır (89). Ekstremiteler ve kranial bazı kaslardan elde edilebilirler. Uyarım için saf duyusal sinirler veya perkütan deri uyarımı tercih edilir.

Daha önceki çalışmalarda KSP'de afferent uyarıların öncelikli olarak küçük çaplı yavaş ileten A-delta lifleri tarafından taşındığı öne sürülmüştür (13,14,90,91). Bunlar 1-6 µm çapında, iletim hızı yaklaşık 15-20 m/s olan ve Lloyd'un sınıflamasında Grup III'e uyan liflerdir (92). A-delta liflerinin uyarılma eşiği yüksektir ve impulslarını nosiseptif stimulus olarak taşırlar (93,94). Stimulus şiddeti arttıkça impuls taşıyan lif katılımı artar ve bu durum orataya çıkan KSP büyüklüğünde artışa yol açar (93,94). KSP ortaya çıkmasında A-delta liflerinin önemi Shefner'in yakın sinir çalışmasıyla da doğrulanmıştır (14). Bu çalışmada total spinal kord lezyonu olan hastalarda KSP'nin EMG baskılanması ile yakından ilişkili olduğu ve KSP'nin spinal inhibitör bir refleks mekanizma ile ortaya çıktığı gösterilmiştir (95). Spinal inhibisyonun hangi seviyede olduğunu açıklayan kesin fizyolojik mekanizmalar yoktur, ancak araştırmacılar çoğunlukla KSP'nin motor nöron havuzunda postsinaptik inhibisyon ile ortaya çıktığı görüşünü tercih etmektedirler (95-97). Daha az sayıda araştırmacı ise KSP'nin spinal ara nöronların, motor nöron havuzu tarafından kontrol edilen kortikomotonöronal inhibisyon sonucu ortaya çıkabileceğini düşünmektedir (98,99).

Kutanöz sessiz periyot ve eksteroseptif baskılanma olarak da adlandırılan Masseter inhibitör refleks (MIR), dilin elektrik stimulasyonu sonrası görülen dil-çene

refleksinin inhibitör komponenti olarak ilk kez Hoffman and Tonnie tarafından tanımlanmıştır (100) . Elektromyografik (EMG) sessiz periyot derken kontraksiyon sırasında, kuvvetli bir afferent stimülasyonu takiben, EMG aktivitesinde ortaya çıkan geçici, kısmi veya tam azalmadan bahsedilir (101,102).

Masseter EB de iki kısımdan oluşur (EB1 ve EB2). Bunlardan erken latanslı periyotun oluşmasından (EB1) geniş miyelinli liflerin; geç latanslı periyotun (EB2) oluşmasından daha küçük miyelinli ve nosiseptif afferentlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle sadece küçük çaplı miyelinli ve miyelinsiz (C) lifleri tarafından innerve edilen korneanın stimülasyonu, yine trigeminal siniri kullanmasına rağmen, baskılanma periyodu oluşturmaz.

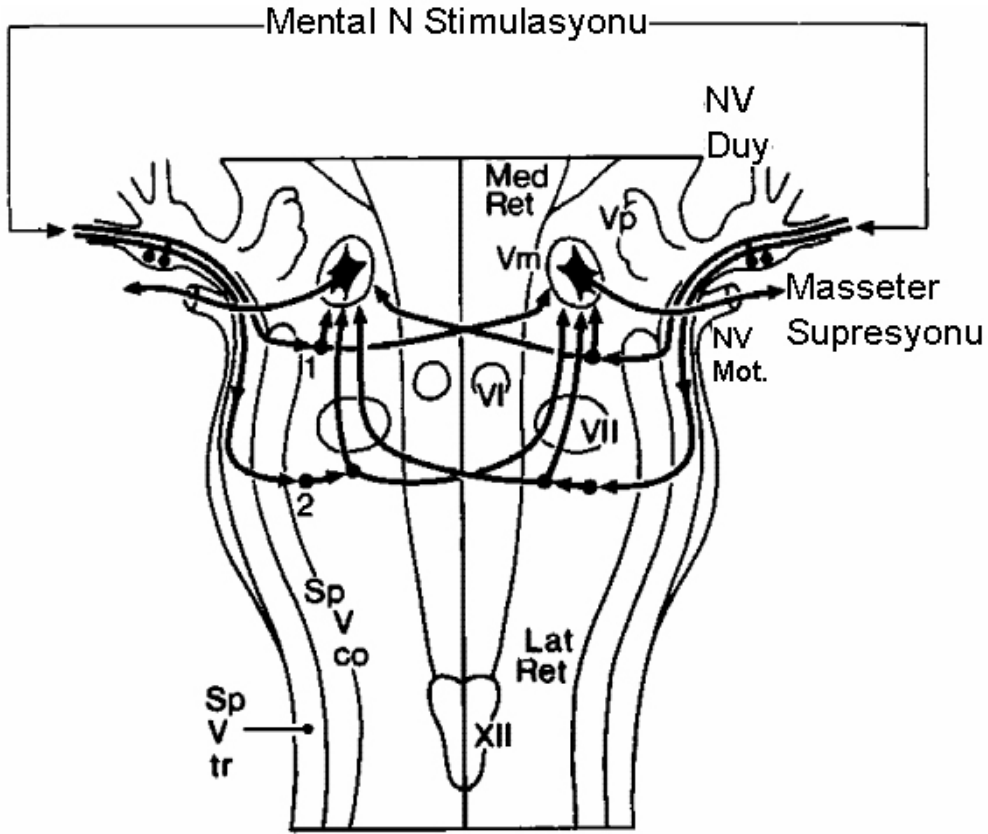
Trigeminal sinirin uyarılması ile masseter kastan motor cevap elde edilmesi, rutin laboratuvarlarda kullanılan EMG tekniklerinden değildir. Trigeminal sinirinin değerlendirilmesinde göz kırpma refleksi daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu teknikte trigeminal sinirin supraorbital dalı uyarılır ve orbikularis okuli kasından kayıt yapılır. Orbikularis okuli kasının motor cevabı iki komponentden (R1 ve R2) oluşur. Bunlardan ilkinin bir pontin refleksten, ikincinin ise pons ve lateral medulladan geçen polisınaptik yoldan oluştuğu varsayılmaktadır (103). EB1 ve EB2 periyotları göz kırpma reflekslerindeki fizyolojik özelliklere benzer özellikler gösterir. EB1 unilaterale, direkt ve hızlı bir sessiz periyottur. EB2 ise bilaterale polisınaptik, daha geç oluşan ve çoğu kez daha uzun süren bir inhibitör reflekstir.

Masseter inhibitör refleksinin erken periyodunun, EB1, ortalama latansı 10-15 ms; geç periyodunun, EB2, ortalama latansı 40-50 ms'dir. İki taraf arasında EB1 için 2ms, EB2 için 6ms'den fazla latans farkı anormal kabul edilir (9).

15-80 yaşları arasında 100 normal bireyin değerlendirilmesi ile EB1 ortalama latansı 11,8±0,8; EB2 ortalama latansı 45±5,2 ms; EB1 süresi 20±4; EB2 40±15 bulunmuştur (104).

Masseter sessiz periyot çalışmasında uygulanan elektrik stimulyasyon muhtemelen nosiseptif ve nonnosiseptif uyarıyı birlikte sağlar. Bu nedenle EB1 ve EB2 nin her ikisinin de sadece nosiseptif uyarı sonucu ortaya çıktığı tartışmalıdır (105,106). Yine de her iki yanıt zararsız mekanik stimulusla elde edilebilir ve bu indirekt yanıtın afferentinin orta çaplı myelinli A-delta lifleri olduğu ortak bir görüştür (107,108).

Masseter inhibitör reflekte bulunan EB1 periyodu, ipsilateral trigeminal motor nukleus içinde lokalize olan inhibitör motor nöronlar aracılığıyla meydana gelir. Buradaki inhibitör motor nöronlar bilateral çene kapama kaslarına projekte olurlar (110). EB2 periyodunun afferentleri spinal trigeminal traktus ile iner, pontomedüller bileşke seviyesinde lateral retiküler formasyonda lokalize olan eksitatör ara nöronlarla polisinyaptik bir halka oluştururlar. Halkanın sonraki nöronları inhibitördür ve sağ ve sol çıkan spinal trigeminal komplekslere zengin kollateraller verir. Son olarak trigeminal motor nöronlara ulaşır (109,110) (Şekil 1).



Şekil 1: Masseter inhibitör reflekte EB1 ve EB2 yanıtının muhtemel oluşum mekanizmaları

Masseter kas EMG'sinin klinikte ilk kullanımı diş hekimliğinde olmuştur. Daha sonraki çalışmalar, temporomandibuler eklem disfonksiyonunda, eksteroseptif baskılanma periyotlarındaki değişikliklere yöneltilmiş; disfonksiyonun şiddeti arttıkça, EB süresinin uzadığı gösterilmiştir (111-113). Ancak orta dereceli temporomandibuler eklem bozukluğu olanlarda, EB'lerin normal kişilerden çok farklı olmadığı bulunmuştur (114). Ayrıca EB sürelerine göre, miyojenik ve artrojenik temporomandibuler eklem bozukluğunun ayırt edilebileceği ileri sürülmüştür (115).

Çiğneme olayı, motor, propriyoseptif ve diğer duyu sinyallerinin birleşmesi ve çiğnemenin motor hareketinin başlamasıyla olur. Muhtemelen ponsun retiküler formasyonunda bulunan santral nöral merkez, çenenin açılıp kapanması için ardışık kasılmaları ve dil kaslarının koordinasyonunu sağlar (116-118).

EB'lar, çiğneme sırasında da fizyolojik olarak, çenenin kapanma hareketinden hemen sonra ortaya çıkar (119). İnhibisyonun, istenmeyen duyu inputunun baskılanması olduğu kabul edilerek; motor nöronların EB'lar ile aşırı refleks aktiviteye karşı koyduğu ileri sürülmüştür (120-123).

Trigeminal sinirin uyarılması ile hem temporal hem de masseter kasında kaydedilen motor cevapta ortaya çıkan ve "Eksteroseptif baskılanma 1 ve 2" adı verilen iki kesintinin fizyolojik bir olay olduğu açıktır. Ancak bunların bir savunma reaksiyonu mu yoksa çiğneme işleminin bir parçası mı olduğu konusu açık değildir. Ayrıca EB1 ve EB2 nin farklı nöronal ağlar ile oluşmasının yanısıra, farklı fonksiyonlarının da olduğu ileri sürülmektedir (124).

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma 2008 Şubat ve Ağustos ayları arasında Cumhuriyet Üniversitesi Nöroloji polikliniğine baş ağrısı yakınması ile başvuran hastalardan IHS 2004 tanı kriterlerine göre migren tanısı alan 60 hasta ve herhangi bir nörolojik yakınması olmayan 30 sağlıklı olgu üzerinde yapılmıştır. Çalışmaya katılan bireyler C.Ü.T.F. Nöroloji A.D. elektrofizyoloji laboratuvarında test edilmiştir. Çalışmaya başlamadan önce Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 06.11.2007 tarih ve B.30,2.CUM.O.1H.OO. OO-07/102 sayı ile onay alınmıştır.

Hasta grubu

Hasta grubu bireyleri 17-49 yaş arası bayanlardan oluşturuldu.

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Polikliniği'ne baş ağrısı yakınması ile başvuran ve IHS 2004 kriterlerine göre migren tanısı konulan bireylerden 22 auralı, 38 aurasız migrenli birey çalışmaya dahil edildi. Çalışma öncesi hastalar bilgilendirilerek onamları alındı.

Dışlama kriterleri:

- Hipertansiyon, diabetes mellitus, kalp hastalığı olanlar,
- Menopozda olanlar, gebe ve emziren kadınlar,
- Son bir ay içerisinde migren profilaksisine yönelik ilaç kullananlar,
- Migren dışında epizodik baş ağrısı olanlar,
- Kronik gerilim tipi baş ağrısı olanlar,
- Her iki tarafta molar dişlerinde çürük veya kaybı olanlar.

Hasta uyumsuzluğu nedeniyle çalışmaya alınan bireylerin hepsine hem ağrılı hemde ağrısız dönemde MIR çalışması yapılamadı. Auralı migren tanılı 22 hastanın 5'ine sadece ağrılı dönemde; 8'ine sadece ağrısız dönemde; 9'una ise hem ağrılı

hem de ağrısız dönemde elektrofizyolojik çalışma yapıldı. Aurasız migrenli 38 hastanın 8'inde sadece ağrılı dönemde; 19'una sadece ağrısız dönemde 11'inde ise hem ağrılı hem ağrısız dönemde elektrofizyolojik çalışma yapıldı.

Kontrol grubu hiçbir nörolojik yakınması olmayan 30 sağlıklı bireyden oluşturuldu.

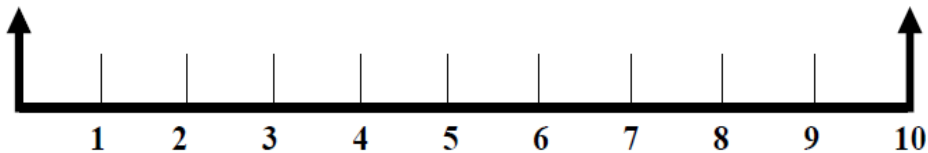
Test Yöntemi

1.Ağrının değerlendirilmesi

Çalışmaya katılan bireylerden test öncesi baş ağrılarını değerlendirmeleri istendi. Bu değerlendirme için Vizüel Analog Skala (VAS) kullanıldı.

VAS sayısal olarak ölçülemeyen bazı değerleri sayısal hale çevirmek için kullanılır. 100 mm lik bir çizginin iki ucuna değerlendirilecek parametrenin iki uç tanımı yazılır ve hastadan bu çizgi üzerinde kendi durumunun nereye uygun olduğunu bir çizgi çizerek veya nokta koyarak veya işaret ederek belirtmesi istenir. Mesela ağrı için bir uca hiç ağrı yok, diğer uca çok şiddetli ağrı yazılır ve hasta o anki durumunu bu çizgi üzerinde işaretler. Ağrının hiç olmadığı yerden hastanın işaretlediği yere kadar olan mesafenin uzunluğu hastanın ağrısını belirtir.

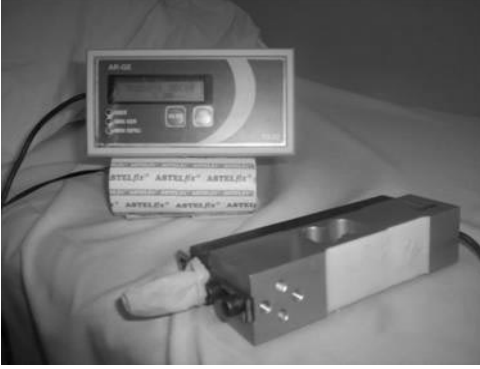
Çizgi üzerindeki değerleri saptamak için aşağıdaki şablon kullanıldı.



Testin bir dili olmaması ve uygulama kolaylığı önemli avantajıdır. Testin uygulandığı çizginin yatay veya dikey olmasından, uzunluğundan etkilenmediği gösterilmiştir. Testin kısa süre aralıkları ile tekrarı sonrası verilen cevaplarda anlamlı fark bulunmamıştır (125-128).

2. Çene kapama kuvvetinin ölçümü

Çalışmaya katılan bireylerde test sırasında çene kapanma kuvvetini standardize etmek için Isırma Kuvveti Transduceri (IKT) kullanıldı (Şekil 2). Cihaz Cumhuriyet Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Elektrik Elektronik bölümü tarafından bu çalışma için tasarlandı.



Şekil 2. Isırma kuvveti transduceri

IKT için 200 kg yük hücresi kullanıldı. Yük hücresinden alınan elektriksel analog işaret 10 bit veriye dönüştürülerek kg cinsinden sayısal olarak gösterilmiştir. Bunun için 16x2'lik sayısal gösterge kullanılmıştır. Test öncesinde IKT bireylerin her iki azı dişlerinin arasına yerleştirilerek maksimum ısırma kuvveti ölçülüp kayıt edildi. İkinci ölçümde, ilk ölçümün %70'i değere ulaşıldığında devre bir LED (Light emitting Diode) gösterge yardımıyla uyarı verdi. Mental sinire elektrik stimülasyon, uyarı lambası yandığı sırada uygulandı (Şekil 3).



Şekil 3. MIR çalışması öncesinde maksimum çene kapanma kuvveti ölçümü

3. Masseter Eksteroseptif baskılanma değerlendirilmesi

Migren tanısı alan hastalarda ağrı skorlaması yapıldıktan sonra masseter kasında sessiz periyot çalışması yapıldı. Migren baş ağrısı olan (VAS>6) hastalarda ağrı olan taraftan; ağrısı olmayan (VAS=0) hastalarda sağ masseter kasından kayıt alındı. EMG için sağ masseter kasının tercih edilmesinin nedeni, hastalar arasında ve önceki literatür bilgileri ile benzerlik sağlamaktı.(123,133)

Ağrısız dönemde elektrofizyolojik çalışma en son ağrı atağından 72 saat geçtikten sonra yapıldı.

Elektrofizyolojik çalışma için tüm bireylerde Nihon-Kohden Neuropack 8 (MEM/MEB-4104) EMG/EP cihazı kullanıldı. Kayıt için 10 mm. çapında, AgCl kaplamalı yüzeysel disk elektrotlar kullanıldı. Osiloskop süpürme zamanı, 500ms; filtreleme 30-10000 Hz olarak ayarlandı.

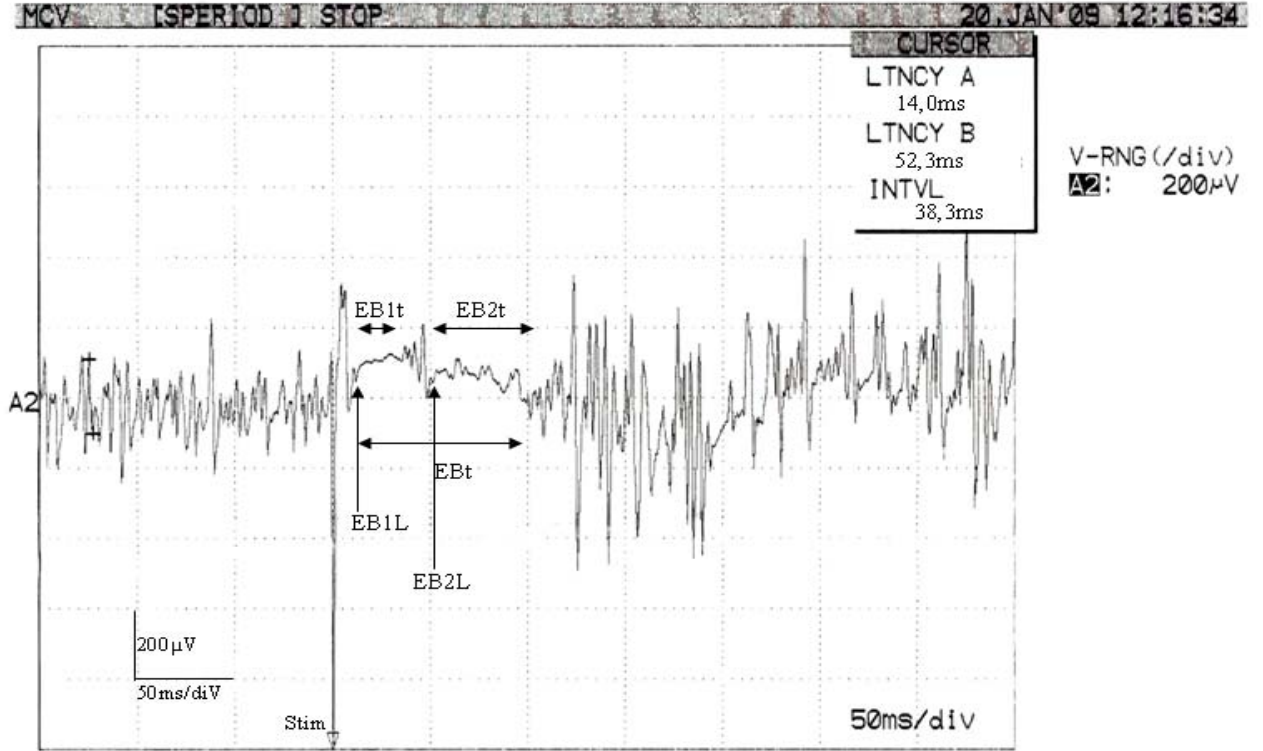
Kayıt sırasında bireyin sessiz bir odada sakin olması sağlandı. Kayıt yapılan yerin karşı tarafında her iki azı diş arasına ısırma kuvveti transduseri yerleştirildi. Hastadan İKT'yi kuvvetle ısırması istenerek maksimum çene kapanma kuvveti tespit edildi. Stimulus verilecek ve kayıt yapılacak alanlar alkol ile temizlendi ve stimülatör saf su ile ıslatıldı. Elektrotlar ile temizlenmiş cilt arasına iletken jel sürüldü. Uyarı ile aynı taraf masseter kasa aktif (negatif) elektrot, nazolabial sulkus orta kısmına ise referans (pozitif) elektrodu yerleştirildi. Uyarı için stimulatör mental kas üzerine yerleştirildi (Şekil 4).



Şekil 4. MIR çalışması sırasında uyarı ve kayıt yerleri

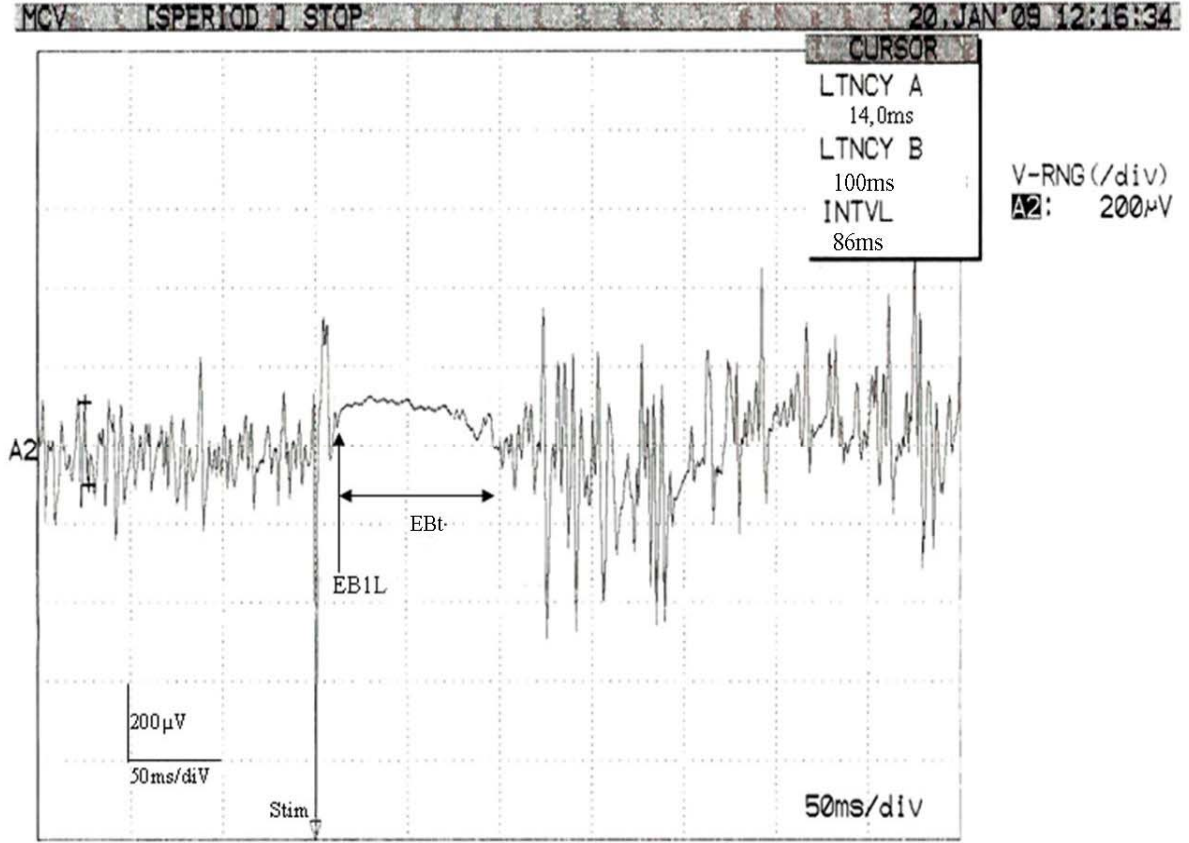
Kayıt elektrotları ve stimulatör yerleştirildikten sonra hastaya kuvvetli diş sıkma hareketi yaptırıldı. Daha önce IKT'nin aynı hasta için kaydettiği maksimum çene kapama kuvvetinin %70'i oranında güç uygulandığında digital göstergenin kırmızı uyarı lambası yandı. Lamba sinyal verdiği anda 10 miliamper şiddetindeki elektrik stimulusu 0,2 milisaniye süreyle mental sinire uygulandı (129). Habitasyonu engellemek için tekrarlayan uyarılardan kaçınıldı (130). En iyi cevabı almak için stimulusun tekrarlanması gerektiğinde, stimulusların arasında en az 30 sn beklenildi (131).

Stimulus öncesinde 100 ms süresince oluşan EMG aktivitesinin stimulus sonrasında %80 azaldığı yer EB'nin başlangıç latansı (EBL) olarak tanımlandı (129). İstemli EMG aktivitesinin baskılanan bazal aktivitenin %80'i oranında artarak geri döndüğü bölüm ise EB süresinin sonu olarak kabul edildi. EB başlangıcı ile bitişi arasındaki fark EB süresi olarak kayıt edildi. EB'nin her iki periyodu da elde edilen hastalar için ortaya çıkan baskılanma periyodlarının ilki EB1; ikincisi EB2 olarak tanımlandı (Şekil 5). Her iki baskılanma periyodunda, istemli EMG aktivitesinin amplitüdünün %80 azaldığı yer EB başlangıç latansı (EB1L, EB2L); EMG aktivitesinin geri döndüğü yer ile başlangıç latansı arasındaki fark EB süresi (EB1t, EB2t) olarak tanımlandı (Şekil 5).



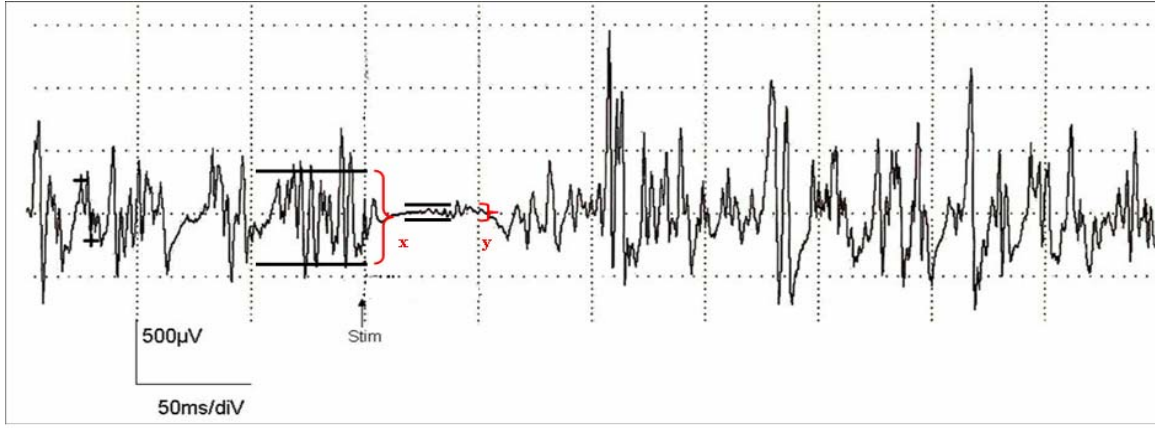
Şekil 5: Normal masseter eksteroseptif baskılanma, EB1, EB2 periyotları

Yapılan kayıtlarda hem kontrol grubu hem de hasta grubundaki bireylerin bir kısmında refleks yanıt iki periyottan oluşmamıştır. EB'nin tek baskılanma periyodu (muhtemelen EB2) olarak oluştuğu bireylerde EB'nin başlangıç latansı (EBL), EB başlangıcı ile bitişi arasındaki fark EB süresi (EBt) olarak kayıt edildi (Şekil6). EB süresi 11 ms.'den kısa olanlar çalışmaya alınmadı.



Şekil 6 : Tek baskılanma periyodu oluşan bireylerde EB latans (EBL) ve EB süresinin (EBt) değerlendirilmesi

EMG baskılanma sadece horizontal (zaman) düzlemde değil vertikal (voltaj) boyutta da mevcuttu. EB sırasında ortaya çıkan voltaj azalması: EB sırasında oluşan amplitüdün stimulus öncesinde oluşan bazal EMG amplitüdüne oranının yüzdesi şeklinde hesaplandı. Hesaplanan değer baskılanma indeksi (bas.index.) olarak ifade edildi (132) (Şekil 7).



$$\text{Baskılanma indeksi} = \frac{y}{x} \times 100$$

Şekil 7: EB öncesi ve EB sırasında EMG amplitüdü ölçümü ve baskılanma indeksi hesaplanması

Alınan en iyi cevapta EB1 ve EB2 süre ve latansları, toplam EB süresi (EBt), baskılanma indeksi ölçüldü ve kaydedildi. EB latansı olarak stimulus artefaktından EB ortaya çıkmadan önceki son aktivitenin pikine kadar olan zaman, EB süresi olarak bu pik ile elektromiyografik baskılanma takiben ortaya çıkan ilk pik arasındaki süre alındı. Baskılanma indeksi, EB süresince oluşan EMG aktivitesindeki motor ünit potansiyellerinin (MÜP) amplitüdüleri ile EB ortaya çıkmadan önce 50 ms süresince oluşan MÜP'lerin amplitüd ortalaması birbirine oranlanıp 100 ile çarpılarak elde edildi (şekil 6,7) (129,134).

İstatistiksel analiz

Çalışmamızın verileri "SPSS (ver. 13.0) programına yüklendi. Çalışma sonucu elde edilen sayısal veriler ortalama±standart sapma olarak verildi. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığını saptamak için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Verilerin değerlendirilmesinde; ikili karşılaştırmada, normal dağılıma uyan veriler için Student-T testi; normal dağılıma uymayanlar için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Üçlü grupların karşılaştırılmasında; normal dağılıma uyan veriler için Varyans analizi; normal dağılıma uymayan veriler için Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Tekrarlayan veriler Wilcoxon işaretli sıralar testi; sayımla elde edilen verilerin Chi-square testi kullanılarak karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p<0.05$ alındı.

BULGULAR

Çalışmaya aldığımız 60 hastanın yaşları minimum 17, maksimum 49 olup yaş ortalaması $34,00 \pm 7,34$ 'dir. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin tamamı kadındı. Çalışmaya alınan 60 hastanın 22'si auralı migren, 38'i aurasız migren tanısı aldı. Auralı ve aurasız migren alt grupları yaş açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark yoktu ($p=0,27$) (Tablo 1).

Tablo 1. Çalışma grubunun yaş ortalamaları, minimum ve maksimum değerleri

Tanı	Ortalama yaş	Minimum	Maximum
Kontrol (n=30)	$31,90 \pm 7,43$	19,00	45,00
Auralı migren (n=22)	$31,13 \pm 7,59$	21,00	49,00
Aurasız migren (n=38)	$29,15 \pm 8,89$	17,00	48,00
Toplam (n=90)	$30,55 \pm 8,12$	17,00	49,00

Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubu bireylerin hepsinde her iki baskılanma periyodu saptanamadı. Auralı migrenli 22 bireyin 12'sinde; aurasız migrenli 38 bireyin 14'ünde; kontrol grubundaki 30 bireyin 16'sında her iki periyot da elde edildi. Auralı* ve aurasız* migrenli bireyler ve kontrol grubu* arasında, dönemlerde her iki periyodun tespit edilme oranı arasında anlamlı fark bulunmadı (* $p>0,05$)(Tablo 2).

Tablo 2: Migren subgrupları ve kontrol grubunda tek ve iki sessiz periyot elde edilen hasta sayıları.

	Auralı migren (n=22)	Aurasız migren (n=38)	Kontrol (n=30)	p
Tek sessiz periyot	n=10	n=16	n=14	>0,05
İki sessiz periyot	n=12	n=22	n=16	>0,05

Auralı migrenli 22 hastanın 5'ine ağrılı dönemde, 8'ine ağrısız dönemde, 9'una hem ağrılı hem de ağrısız dönemde refleks çalışması yapıldı. Aurasız migrenli 38 hastanın 9'una ağrılı dönemde, 18'ine ağrısız dönemde, 11'ine hem ağrılı hem de ağrısız dönemde refleks çalışması yapıldı (Tablo 3).

Tablo 3: Migren altgruplarında sadece ağrılı, sadece ağrısız dönemde ve her iki dönemde refleks çalışması yapılan hasta sayıları

	Auralı migren (n=22)	Aurasız migren (n=38)
Ağrılı dönem	n=5	n=9
Ağrısız dönem	n=8	n=18
Her ikisi	n=9	n=11

Çalışmaya alınan bireylerde migren subgrupları ve kontrol grubunun sessiz periyot parametreleri ağrılı ve ağrısız dönemde karşılaştırıldı (tablo 4).

Tablo 4: Auralı migren, aurasız migren ve kontrol gruplarının sessiz periyot parametrelerinin ağrılı ve ağrısız dönemde karşılaştırılması.

		Auralı migren (n=22)	Aurasız migren (n=38)	Kontrol (n=30)	p
Ağrılı	EB1L (ms)	(n=12)16,5±0,8	(n=14)16,1±0,9	(n=16)19,9±0,4	p>0,05
	EB1t (ms)	(n=12)36,6±1,6	(n=14)32,7±2,1	(n=16)33,3±1,3	p>0,05
	EB2L (ms)	(n=12)56,0±3,2	(n=14)50,5±2,4	(n=16)53,2±2,5	p>0,05
	EB2t (ms)	(n=12)38,8±3,9	(n=14)49,2±5,1	(n=16)39,1±3,1	p>0,05
	EBL (ms)	(n=2)16,5 ±3,5	(n=6)18,3±1,9	(n=14)20,0±0,7	
	EBt (ms)	(n=2)93,1 ±4,0	(n=6)103,4± 4,6	(n=14)89,7±6,5	
	Bas.index	(n=14)16,4±1,6	(n=20)17,8±1,8	(n=30)18,1±1,3	p>0,05
Ağrısız	EB1L (ms)	(n=9)19,3 ±1,6	(n=19)16,6±0,9	(n=16)19,9±0,4	p<0,05*
	EB1t (ms)	(n=9)44,1± 6,0	(n=19)34,6±1,5	(n=16)33,3±1,3	p>0,05
	EB2L (ms)	(n=9)65,1± 5,8	(n=19)56,0±2,1	(n=16)53,2±2,5	p>0,05
	EB2t (ms)	(n=9)42,0± 4,3	(n=19)49,2±4,0	(n=16)39,1±3,1	p>0,05
	EBL (ms)	(n=8)16,6±1,3	(n=10)15,3 ±1,2	(n=14)20,0±0,7	p<0,05**
	EBt (ms)	(n=8)103,5±5,6	(n=10)98,2± 3,2	(n=14)89,7±6,5	p>0,05
	Bas.index	(n=17)15,4±1,1	(n=29)15,4 ±1,0	(n=30)18,1±1,3	p>0,05

EBL: Eksteroseptif baskılanma latansı, EBt: Eksteroseptif baskılanma süresi, Bas.index:

Baskılanma indeksi

*kontrol-aurasız: p=0,044; kontrol-auralı: p=0,925; auralı-aurasız: p= 0,212

** kontrol-aurasız: p=0,006; kontrol-auralı: p=0,077; auralı-aurasız: p= 0,687

Auralı migren alt grubunda EBt veEBL için n=2 olduğu için istatistiksel analiz yapılamadı

Ağrısız dönemde EB1 latansı açısından karşılaştırıldığında gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,042$). Gruplar kendi aralarında ikili olarak karşılaştırıldığında aurasız migren alt grubunun EB1 latansı ($16,6\pm 0,9\text{ms}$) kontrol grubunun EB1 latansına ($19,9\pm 0,4\text{ms}$) kıyasla anlamlı oranda kısa bulundu ($p=0,044$). EB1 latansı açısından ağrısız dönemde kontrol grubu ve auralı migren*, auralı ve aurasız migren** grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (* $p=0,925$, ** $p=0,218$).

Ağrısız dönemde EB latansı açısından karşılaştırıldığında gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,006$). Gruplar kendi aralarında ikili olarak karşılaştırıldığında aurasız migren alt grubunun EB latansı ($15,3\pm 1,2\text{ms}$) kontrol grubunun EB latansına ($20,0\pm 0,7\text{ms}$) kıyasla anlamlı oranda kısa bulundu ($p=0,006$). EB1 latansı açısından ağrısız dönemde kontrol grubu ve auralı migren*, auralı ve aurasız migren** grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (* $p=0,077$, ** $p=0,687$).

Hasta grubu subgruplarına ayrılmadan ağrılı ve ağrısız dönemde kontrol grubu ile karşılaştırıldı.(Tablo 5)

Tablo 5: Ağrılı ve ağrısız dönemde hasta ve kontrol grubunun sessiz periyot parametrelerinin karşılaştırılması.

		Hasta (n=34)	Kontrol (n=30)	p
		Ağrılı	EB1 latansı	(n=26)16,3 ±0,6
EB1 süresi	(n=26)34,7±1,3		(n=16)33,3±1,3	p>0,05
EB2 latansı	(n=26)53,8±1,9		(n=16)53,2±2,5	p>0,05
EB2 süresi	(n=26)45,1±3,5		(n=16)39,1±3,1	p>0,05
EB latansı	(n=8)17,8 1,5		(n=14)20,0±0,7	p>0,05
EB süresi	(n=8)102,5±6,2		(n=14)89,7±6,5	p<0,05
Baskılanma indeksi	(n=34)17,3±1,4		(n=30)18,1±1,3	p>0,05
Ağrısız			Hasta (n=46)	Kontrol (n=30)
	EB1 latansı	(n=28)16,5±0,8	(n=16)19,9±0,4	p>0,05
	EB1 süresi	(n=28)37,6±2,3	(n=16)33,3±1,3	p>0,05
	EB2 latansı	(n=28)58,9±2,4	(n=16)53,2±2,5	p>0,05
	EB2 süresi	(n=28)46,9±3,0	(n=16)39,1±3,1	p>0,05
	EB latansı	(n=18)15,8± 0,8	(n=14)20,0±0,7	p<0,05
	EB süresi	(n=18)99,2±4,2	(n=14)89,7±6,5	p<0,05
	Baskılanma indeksi	(n=46)13,7±1,0	(n=30)18,1±1,3	p>0,05

EBL: Eksteroseptif baskılanma latansı, EBt: Eksteroseptif baskılanma süresi, Bas.index: Baskılanma indeksi

Ağrılı dönemde hasta grubunun EB1 süresi, EB2 latansı, EB2 süresi, EB süresi, EB latansı ve baskılanma indeksi açısından kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 5).

Ağrılı dönemde hasta grubundan elde edilen EB1 latansların ortalaması ($16,3\pm 0,6\text{ms}$) kontrol grubundan ($18,7\pm 0,6\text{ms}$) istatistiksel olarak anlamlı oranda kısalmış bulundu ($p=0,015$). Gruplar kendi aralarında ikili olarak karşılaştırıldığında ağrılı dönemde kontrol grubunun EB1 latansı ($18,7\pm 0,6\text{ms}$), hem auralı migrenli bireylerin EB1 latansından* ($16,5\pm 0,8\text{ms}$), hem de aurasız migrenli bireylerin EB1 latansından** ($16,1\pm 0,9\text{ms}$), anlamlı oranda uzun bulunmuştur (* $p=0,041$, ** $p=0,027$).

Ağrılı dönemde hasta grubundan elde edilen EB süresi ($102,5\pm 6,2\text{ms}$) kontrol grubundan ($91,1\pm 6,3\text{ms}$) istatistiksel olarak anlamlı oranda uzun bulundu ($p=0,03$). Ancak alt grup sayıları düşük olduğundan gruplar kendi aralarında ikili olarak karşılaştırılmadı.

Ağrısız dönemde hasta grubunun EB1 latansı, EB1 süresi, EB2 latansı, EB2 süresi ve baskılanma indeksi açısından kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Ağrısız dönemde hasta grubundan elde edilen EB latansı ($15,8\pm 0,8\text{ms}$) kontrol grubundan ($20,0\pm 0,7\text{ms}$) istatistiksel olarak anlamlı oranda kısalmış bulundu ($p=0,002$). Gruplar kendi aralarında ikili olarak karşılaştırıldığında farkın aurasız migren alt grubunun EB latansı ($15,3\pm 1,2\text{ms}$) kontrol grubunun EB latansına ($20,0\pm 0,7\text{ms}$) kıyasla anlamlı oranda kısa olmasına bağlı bulundu ($p=0,006$).

Ağrısız dönemde hasta grubundan elde edilen EB süresi ($99,2\pm 4,2\text{ms}$) kontrol grubundan ($89,7\pm 6,5\text{ms}$) istatistiksel olarak anlamlı oranda uzun bulundu ($p=0,044$) (Tablo 5). Gruplar kendi aralarında ikili olarak karşılaştırıldığında ağrısız dönemde kontrol grubunun EB süresi ($89,7\pm 6,5$), hem auralı migrenli bireylerin EB süresi*

(103,5 5,6), hem de aurasız migrenli bireylerin EB süresinden** (98,2 3,2) anlamlı oranda uzun bulunmuştur (*p=0,047 **p=0,037).

Hem ağrılı hemde ağrısız dönemde ölçüm yapılan migrenli bireylerin (denek sayısı yeterli olmadığından alt grup analizi yapılamadı) ortalamaları arasındaki fark karşılaştırıldığında; EB1 latans ve süreleri, EB2 latans ve süreleri arasında anlamlı fark saptanmadı (tablo 6). Bu gruptaki bireylerde hem ağrılı hemde ağrısız dönemde iki supresyon periyodu da oluşan hastalar karşılaştırıldı (n=9). Hem ağrılı hemde ağrısız dönemde ölçüm yapılan bireylerin sadece birinde hem ağrılı hem ağrısız dönemde tek periyottan oluşan refleks yanıt elde edildiğinden EB latansı ve EB süresi parametreleri açısından iki grup arasında istatistiksel karşılaştırma yapılamadı. Hem ağrılı hemde ağrısız dönemde ölçüm yapılan bireyler baskılanma indeksi açısından karşılaştırıldığında ağrılı dönem (13,7±1,0) ile ağrısız dönem (17,3±1,4) değerleri arasındaki fark anlamlı bulundu (p=0,037) (Tablo 6).

Tablo 6. Hem ağrılı hem de ağrısız dönemde ölçüm yapılan bireylerin ortalamaları arasındaki farkın karşılaştırılması

	Ağrılı dönem (n=20)	Ağrısız dönem (n=20)	p
EB1 latansı	(n=9) 15,5±1,2	(n=9) 14,8±1,8	>0,05
EB1 süresi	(n=9) 35,7±2,9	(n=9) 35,4±2,2	>0,05
EB2 latansı	(n=9) 53,7±4,7	(n=9) 61,4±2,8	>0,05
EB2 süresi	(n=9) 41,8±5,6	(n=9) 44,4±4,6	>0,05
EB latansı	(n=1) 13,0	(n=1) 13,0	
EB süresi	(n=1) 81,0	(n=1) 95,0	
Baskılanma indeksi	(n=20) 17,3±1,4	(n=20) 13,7±1,0	<0,05

Migren alt grupları ağrılı (tablo 7) ve ağrısız (Tablo 8) dönemde baskılanma periyodu parametreleri açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Bireylerden sadece ikisine auralı dönemde tek periyottan oluşan refleks yanıt elde edildiğinden EB latansı ve EB süresi parametreleri açısından iki grup arasında istatistiksel karşılaştırma yapılamadı.

Tablo7: Ağrılı dönemde migren subgrupları arasında eksteroseptif baskılanma değerlerinin karşılaştırılması.

	Auralı migren (n=14)	Aurasız migren (n=20)	p
EB1 latansı (ms)	(n=12)16,5±0,8	(n=14)16,1± 0,9	>0,05
EB1 süresi (ms)	(n=12)36,6±1,6	(n=14)32,7 ±2,1	>0,05
EB2 latansı (ms)	(n=12)56,0±3,2	(n=14)50,5 ±2,4	>0,05
EB2 süresi (ms)	(n=12)38,8±3,9	(n=14)52,2± 5,1	>0,05
EB latansı (ms)	(n=2)16,5± 3,5	(n=6)18,3 ±1,9	
EB süresi (ms)	(n=2)93,1± 4,0	(n=6)103,4± 4,6	
Baskılanma indeksi	(n=14)16,4±1,6	(n=20)17,8± 1,8	>0,05

Tablo 8: Ağrısız dönemde migren subgrupları arasında eksteroseptif baskılanma değerlerinin karşılaştırılması.

	Auralı migren (n=17)	Aurasız migren (n=29)	p
EB1 latansı (ms)	(n=9)19,3± 1,6	(n=19)16,6± 0,9	>0,05
Eb1 süresi (ms)	(n=9)44,1± 6,0	(n=19)34,6± 1,5	>0,05
EB2 latansı (ms)	(n=9)65,1± 5,8	(n=19)56,0± 2,1	>0,05
EB2 süresi (ms)	(n=9)42,0± 4,3	(n=19)49,2 ±4,0	>0,05
EB latansı (ms)	(n=8)16,6± 1,3	(n=10)15,3± 1,2	>0,05
EB süresi (ms)	(n=8)103,5± 5,6	(n=10)98,2 ±3,2	>0,05
Baskılanma indeksi	(n=17)15,4± 1,1	(n=29)15,4± 1,0	>0,05

TARTIŞMA

İnsanda perioral ya da intraoral ağrılı bir uyarın, temporal ve masseter kas aktivitesinde iki baskılanmaya yol açar (10). Bunlara çeşitli yazarlar tarafından, eksteroseptif baskılanmalar (10), kutanöz sessiz periyotlar (135), inhibitör periyotlar (136), adları verilmiştir. Ancak ekstremitelerde kaslarında ortaya çıkan “propriyoseptif sessiz periyotlar” ile kavram kargaşalığını önlemek için eksteroseptif baskılanma terimi tercih edilmektedir (10).

Masseter kas EMG'sinde ortaya çıkan eksteroseptif baskılanmalar, baş ağrısının patofizyolojik mekanizmalarını araştırmada kullanılan değerli bir yöntemdir. Temporal kasta ortaya çıkan baskılanma periyotlarının, sadece periferik uyarım ile değil, kortikal uyarım ile de oluştuğu gösterilmiştir (137). Ancak kortikal uyarım ile ortaya çıkan baskılanma periyodu, sadece bir tanedir ve bunun da latansı periferik sinir stimülasyonu ile oluşan EB2'ye uyar. Yani kortikal stimülasyon ile EB1'e uyarın baskılanma periyodu oluşmaz. Bu bulgu, EB1'in beyin sapı mekanizmaları ile oluştuğunu düşündürür. Nitekim 1973'de Nakamura, kedilerde EB1'in ortaya çıkmasında rol oynayan inhibitör nöronların, ponsta trigeminal motor nükleusun dorsomedialinde, nukleus supratrigeminalisde bulunduğunu göstermiştir (138). 1966'da Clemente, yine kedilerde 43. kortikal alanın stimülasyonunun, masseter aktivitesini baskıladığını göstermiştir (139). İnsan beyninde de, kedinin bu bölgesine analog bir alan vardır. İşte bu alanın stimülasyonu, baskılanma periyodunu oluşturur. Schoenen, bu alandan inen yolların medullar inhibisyon merkezinde sonlandığını ileri sürmüştür (140). İnsanda ayrıca, serebral korteksin, periakuaduktal gri maddenin, nukleus raphe magnusun, lateral retikuler nukleusun uyarılmasıyla masseter ve temporal kasta baskılanma periyodu elde edilmiştir (141). Beyin sapında, EB2'nin oluşumunda rol oynadığı var sayılan ara nöronların bulunduğu bulber retiküler

formasyon, periferden olduğu kadar limbik yapılardan, orbitofrontal korteksten, nukleus raphe magnustan ve periaquaduktal gri maddeden afferent lifler alır (134). Bu yapılardan çoğunun da ağrının endojen kontrolünde rol aldığı unutulmamalıdır.

Bu internöronal ağdaki nörotransmitterler hakkında çok az şey bilinmektedir. 5 Hidroksitriptamin (5HT) antagonisti olan metiserjidin ve 5HT geri alımını inhibe eden fluoksetin'in EB2 süresinde değişiklik yaptığı rapor edilmiştir (137). Metiserjid ile EB2 süresi %30'dan fazla uzarken, fluoksetin EB2 süresini %60 kısaltmıştır. Sumatriptanın ise sağlıklı gönüllüler üzerine etkisi olmamıştır (140). Ancak bunlar çok küçük hasta gruplarında yapılan çalışmalardır. Yine de serotoninin, EB2 oluşumunda önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Nukleus rafe magnus'un, EB2 inhibitör internöronların kontrolünde merkezi rol oynaması bu nukleusun serotonerjik olması, 5HT'e (serotonin) ilgiyi arttırmıştır. Medullar inhibitör ara nöronların, serotonerjik yollar ile inhibe olduğuna ve bu inhibisyonu sağlayan reseptörlerin 5HT1 tipinde olduğuna inanılmaktadır (134) . Menstruel siklusun çeşitli dönemlerinde olan EB2 değişiklikleri de (142), östrojenin presinaptik 5HT reseptörlerine uyarıcı etkisinden dolayı olabilir. Buna karşılık 5 HT2 reseptörlerinin selektif blokörü olan ritanserinin, EB2 üzerine etkisi olmamıştır (134).

Masseter kasta oluşan eksteroseptif sessiz periyotlar, migren dışındaki ağrı sendromlarında da çalışılmıştır. Paulus, post lumbar ponksiyon baş ağrısında, ağrı sırasında EB1 ve EB2'yi normal bulmuştur (143). Yine aynı çalışmada Paulus, menenjite, HIV enfeksiyonuna, subaraknoid kanamaya, subdural kanamaya, pseudotumor serebriye ve servikal patolojilere bağlı semptomatik baş ağrılarında, eksteroseptif sessiz periyotları normal değerlerde bulmuştur. Wallasch ise, mekanik bel ağrısı ve torasik nevralji gibi kronik ağrı sendromlarında EB2 süresinde kısalma rapor etmiştir (137).

Temporal ve masseter kasta ortaya çıkan EB1 ve EB2, trigeminal sinirin ikinci ve üçüncü dallarının innerve ettiği dermatomların uyarılması ile elde edilir. Trigeminal sinirin oftalmik kısmının bir dalı olan supraorbital sinirin uyarılmasının eksteroseptif baskılanma ortaya çıkarmayacağı düşünülürken (10), bu sinirin uyarılmasının sadece EB2 oluşturduğu ancak EB1 üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir (144). Kornea stimülasyonu EB1 ve EB2 oluşturmaz. Buna karşılık, mental sinir (10,145) mandibular sinir (10) infraorbital sinir, dişeti (136), dudak veya damak mukozası (10) ve trigeminal sinir direkt (124) uyarıldığında eksteroseptif baskılanma periyotları ortaya çıkar. Bu çalışmada stimulus yeri olarak diğer araştırmacıların en çok önerdikleri yer olan labial komissürü seçtik (131).

Deneklerin bir kısmında her iki baskılanma periyodu elde edilemedi. Daha önce yapılan çalışmalarda EB1 in sadece düşük şiddette uyarıyla ortaya çıktığı; EB2 nin ise daha düşük şiddette uyarılarda ortaya çıktığı ve belli uyarı şiddetlerinden sonra sabit yanıt alındığı gösterilmiştir (133). Komiyama ve arkadaşları EB1'in ortalama $9,0 \pm 2,8$ mA ve EB2'nin ortalama $4,6 \pm 2,6$ mA uyarı ile ortaya çıktığını gösterdiler (146). EB2 ortaya çıkmasını sağlayan uyarı şiddetinin limitleri 5-35 mA olarak tespit edilmiştir (133). Stimulus şiddeti ve uyarı eşiği ile EB1 ve EB2 nin süresi veya supresyon derinliği arasındaki ilişki açık değildir (147). Desment ve Godaux (150) EB1 ve EB2 nin ortaya çıkma eşiğinin eşit olduğunu ancak stimulus şiddeti arttıkça yanıtın derinliği ve uzunluğunun arttığından bahsetmişlerdir. Aksine Yu ve arkadaşları, Miles ve arkadaşları ve Ellrich ve arkadaşları EB1'in uyarılma eşiğinin EB2'den daha düşük olduğunu buldular (105,148,149,150). Bendsten ve arkadaşları tüm hastalarında her iki EB yanıtını da buldular, fakat onlar stimülasyon elektrodunu labial kommissürün hem alt hem üst kısmına yerleştirdiler. Buna ek olarak onların stimulus şiddeti 20 mA'di. Muhtemelen bu çalışmada bireylerin hepsine yüksek stimulus şiddeti uygulaması tüm deneklerde neden iki inhibisyonun da ortaya çıktığını

açıklıyor. Wang ve arkadaşları (151) araştırmalarında, stimulus şiddetleri 20-40 mA arasında olduğundan, MIR alışması yaptıkları tüm bireylerde EB'nin her iki periyodunu da tespit ettiler. Ellrich ve arkadaşlarından beri tüm raporlarda ardı sıra iki ağrılı uyaran şeklindeki stimulus şiddetleriyle EB1 ve EB2 nin tüm deneklerde ortaya çıktığı gösterildi (105). Çalışmamızda tüm deneklerde her iki baskılanma yanıtının elde edilememesi, 10 mA olan stimulus şiddetinin bazı bireylerde ağrı eşik değerinin altında kalması ile açıklanabilir.

Stimulus frekansı da önemli bir noktadır. Stimulus frekansı saniyede 1'den büyük olduğunda EB yanıtında tolerans gelişmektedir (150). Çalışmamızda en iyi yanıtı elde etmek için yapılan tekrarlayan uyarılarda stimulus en az 30 saniye aralar ile verilmiştir. Bu şekilde yapılan uyarılarla hastalarda tolerans gözlenmemiştir (130).

Normal bireylerde EB st ve alt limitleri çalışmalar arasında değişiklikler göstermektedir ve birçok çalışmada EB değerlerini standardize etmek amacıyla farklı yöntemler denenmektedir. Bunun sonucu olarak farklı araştırmacıların EMG kayıt teknikleri ve sağlıklı bireylerdeki normal değerler açısından çalışmalar arasında önemli farklılıklar vardır (152).

Literatürdeki masseter inhibitör refleks çalışmalarında, sağlıklı bireylerde EB1 latansı 11-13 ms arasında iken, bizim çalışmamızda ortalama $19,9\pm 0,4$ ms tespit edilmiştir. Hasta grubunda da EB1 latansı benzer şekilde diğer çalışmalardaki ortalama değerden uzun tespit edildi. Bizim alışmamızda elektrofizyolojik ölçümler ham EMG kaydı üzerinden yapıldı. EB1 latansının diğer çalışmalarda kısa olmasının nedeni, bu çalışmalarda ölçümlerin düzletilmiş veya averajlanmış EMG kayıtları üzerinde yapılıyor olması olabilir.

Çeşitli baş ağrısı hastalıklarında beyin sapı reflekslerini değerlendiren çok sayıda çalışma bulunmaktadır (153). Farklı tipte (primer veya periferel) başağrılarında eksteroseptif baskılanma değerlerini karşılaştıran birkaç çalışma

mevcuttur (153). 1987 yılında Schoenen, kronik gerilim tipi baş ağrısında temporal kastaki eksteroseptif baskılanma anormal olduğunu bildiren ilk çalışmayı yayınlamıştır (154). Schoenen bu çalışmasında kronik gerilim tipi baş ağrısında, EB2 süresinin kısaldığını, migrenlilerde ise EB2 süresinin, istatistiksel olarak fark olmamakla birlikte normalden uzun olduğunu bildirmiştir (154). Ebinger, çocuk ve adolesan migrenlilerde yaptığı bir çalışmada EB2 süresini kontrol grubuna göre anlamlı oranda uzun bulmuştur. Çalışmasında kontrol grubunda EB2 süresinin diğer çalışmalardaki ortalama süreden daha kısa olması, stimülasyon şiddeti ve sıklığının benzer çalışmalardan farklı olmasına bağlanmıştır (155). Bazı araştırmacılar kronik gerilim tipi baş ağrısında EB2'nin azaldığını veya kaybolduğunu tespit etmişlerdir (134). Bu bulgu limbik sistemin raphe magnus çekirdeği üzerine kontrolünün disfonksiyonu sonucunda inhibitör ara nöronların yetersiz aktivasyonu hipotezinin ortaya atılmasını sağlamıştır.

Çalışmamızda da EB2 süresi açısından karşılaştırıldığında hasta grubu ve kontrol grubu arasında ikili karşılaştırmada farklılık saptanmamıştır. Bu bulgu daha önce yapılmış birçok çalışma ile uyumlu bulunmuştur (154,156-161).

EB1 latansını ağırlı dönemde hem auralı migrenli bireylerde, hem de aurasız migrenli bireylerde kontrol grubuna kıyasla kısalmış bulduk. Elimizdeki güncel veriler EB1'in trigeminal nukleustaki ara nöronların düşük uyarı eşiği ile oligosinaptik aktivasyonu sonucunda miyelinli trigeminal afferentlerin, motor nöron ve mastikatör kas üzerine inhibitör etki oluşturması ile ortaya çıktığını kuvvetle gösteriyor (162). Benzer çalışmalarda migren ve diğer primer baş ağrısı hastalıklarında trigeminal eksteroseptif baskılanma EB1 periyodu ile sağlıklı bireyler arasında fark saptanmamıştır (137,153,157,163-166). Çalışmamızda trigeminal sistemin periferik kısmının fonksiyonunu yansıtan EB1 latansının kısa olmasının nedenini; migrenli bireylerde ağrının transmisyonu veya spinal modülasyonunun sağlıklı bireylerden

farklı olabileceği şeklinde yorumladık. Bu bulgunun migren patogenezinde 'trigeminal sistemin merkezi duyarlanması' teorisini desteklediğini düşünmekteyiz. Benzer çalışmalarda hasta ve kontrol grubu bireyler arasında EB1 latansı açısından fark bulunmamasının nedeni bu çalışmalarda kullanılan metodolojide tekrarlayan yüksek şiddette stimulus verilmesi olabilir. Bu nedenle bundan sonra yapılacak çalışmalarda farklı mekanizmaları ortaya koyabilecek standart yöntemlerin oluşturulması gerektiğine inanıyoruz.

Hem ağrılı hemde ağrısız dönemde ölçüm yapılan bireylerin ortalamaları arasındaki fark karşılaştırıldığında ağrılı dönemde hesaplanan baskılanma indeksi ağrısız döneme kıyasla anlamlı oranda azalmıştı. Daha önce yapılan çalışmalarda migrenli veya diğer primer baş ağrılı hastalarda yapılan elektrofizyolojik çalışmalarda baskılanma indeksi hesaplaması kullanılmamıştır. Çalışmamızda ilk kez primer baş ağrısı hastalarına KSP çalışmasında baskılanma indeksini değerlendirdik. Elde edilen sonuçlarda kontrol grubu veya migrenli hasta subgrupları arasında baskılanma indeksi açısından anlamlı fark saptanmazken; hem ağrılı hemde ağrısız dönemde ölçüm yapılan bireylerin ortalamaları arasındaki fark karşılaştırıldığında ağrı sırasında hesaplanan baskılanma indeksi ağrısız döneme kıyasla anlamlı oranda azalmış bulundu. Bireyde istemli kas aktivitesinin ağrı sırasında daha fazla suprese olması, şiddetli ağrı sırasında trigeminal inhibitör ara nöronların duyarlılığının artması ile açıklanabilir. Bundan sonraki çalışmalarda migrenli bireylerde elde edilen baskılanma indeksinin, atak sırasında ağrının şiddeti ile birlikte değerlendirilirse, migren patogenezinin açıklamakta daha değerli bir parametre olabileceğini düşünüyoruz.

EB süresi açısından karşılaştırıldığında ağrılı dönemde aurasız migrenli bireylerde, ağrısız dönemde ise hem auralı hem de aurasız migrenli bireylerde kontrol grubuna oranla uzun buldu. İnsanlarda da trigeminovasküler sistemin migren sırasında aktivasyonu ile CGRP seviyesinin arttığına dair kanıtlar vardır.

CGRP atak sırasında hem juguler venöz kanda saptanmış, hem de sumatriptan tedavisiyle salınımı engellenmiştir (81,83,84). Williamson ve Hargreaves (5) in hipotezine göre migren ağrısı sırasında trigeminal sinirin aktivasyon seviyesi özellikle A-delta liflerini aktive eder ve selektif CGRP salınımı ile sonuçlanır. Bu bulguların ışığında migrende özellikle ağrı atağı sırasında A-delta lif aktivitesinin arttığı sonucuna varılabilir. EB süresindeki uzama, KSP oluşumunda önemli rol oynayan A-delta lif aktivitesindeki artış ile açıklanabilir. Bu bulgunun pratik sonucu ise migrenlilerde bu yöntemin, günümüzde klinik bir tanı olan migreni destekleyebilecek elektrofizyolojik bir yöntem olabileceğidir. Bu bulgu tekrarlanan çalışmalar ile kanıtlanabilirse migren proflaksisinde halen kullanılan veya kullanılabilecek ilaçların etkinliği elektrofizyolojik olarak da test edilebilir.

SONUÇLAR

- 1-** Ağrılı dönemde migren alt grupları EB1 süresi, EB1 latansı, EB2 süresi, EB2 latansı, EB latansı ve baskılanma indeksi açısından kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark saptamadık.
- 2-** Ağrısız dönemde migren alt grupları EB1 süresi, EB2 süresi, EB2 latansı ve baskılanma indeksi açısından kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark saptamadık.
- 3-** Her iki baskılanma periyodunun ortaya çıkma sıklığı açısından migren alt grupları ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptamadık.
- 4-** EB süresi açısından karşılaştırıldığında ağrısız dönemde hem auralı hem de aurasız migrenli bireylerde kontrol grubuna oranla uzun bulduk.
- 5-** EB1 latansı açısından karşılaştırıldığında ağrılı dönemde hem auralı hem de aurasız migren gruplarında kontrol grubuna göre kısa bulduk.
- 6-** EB latansı açısından karşılaştırıldığında ağrısız dönemde aurasız migren gruplarında kontrol grubuna göre kısa bulduk.
- 7-** Hem ağrılı hemde ağrısız dönemde ölçüm yapılan bireylerin ortalamaları arasındaki fark karşılaştırıldığında; EB1 latans ve süreleri, EB2 latans ve süreleri, EB süresi arasında anlamlı fark saptamadık; ancak baskılanma indeksinin ağrılı dönemde, ağrısız dönemden daha küçük olduğunu tespit ettik.

KAYNAKLAR

1. Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD et al. Prevalence of migraine headache in the United States. Relation to age, income, race and other sociodemographic factors. *J Am Med Assoc* 1992; 267:64-69.
2. Rasmussen BK, Olesen J. Symptomatic and nonsymptomatic headaches in a general population. *Neurology* 1992; 42:1225-1231
3. Silberstein WF, Lipton RB. Overview of diagnosis and treatment of migraine. *Neurology* 1994; 44:6-16.
4. Moskowitz MA. Neurogenic versus vascular mechanisms of sumatriptan and ergot alkaloids in migraine. *Trends Pharmacol Sci* 1992;13:307–311.
5. Williamson D.J. ; Hargreaves R.J. Neurogenic Inflammation in the Context of Migraine; *Microsc. Res. Tech.* 2001; 53:167–178.
6. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol.*1990; 28:183–187.
- 7- Friberg L, Sandrini G, Jänig W et al. Instrumental investigations in primary headache. An updated review and new perspectives. *Funct Neurol* 2003; 18:127–44.
- 8- Berardelli A, Cruccu G, Kimura J et al: The orbicularis oculi reflexes. *Clin Physiol.*1999; 52(2) 249–53.
- 9- Aramideh M, Ongerboer de Visser BW. Brainstem reflexes: electrodiagnostic techniques, physiology, normative data, and clinical applications. *Muscle Nerve* 2002; 26:14–30.
- 10- Godaux E, Desmedt JE. Exteroceptive suppression and motor control of the masseter and temporalis muscles in normal man. *Brain Res* 1975; 85:447–58.
- 11- Cruccu G, Ongerboer de Visser BW. The jaw reflexes. *Clin Physiol.* 1999; 52(2) 243–7.

- 12-** Uncini A, Kujirai T, Gluck B. et al. Silent period induced by cutaneous stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991;81:344–52.
- 13-** Leis AA, Kofler M, Ross MA. The silent period in pure sensory neuronopathy. *Muscle Nerve* 1992; 15:1345– 8.
- 14-** Shefner JM, Logigian EL. Relationship between stimulus strength and the cutaneous silent period. *Muscle Nerve* 1993;16:278–82.
- 15-**M. Kofler, Functional organization of exteroceptive inhibition following nociceptive electrical fingertip stimulation in humans. *Clin Neurophysiol*. 2003; 114 973–980.
- 16-**Silberstein Stephen D, Lipton Richard B, Goadsby Peter J: Headache in Clinical Practice. 1998; 35: 387- 396.
- 17-**Goadsby PJ. Advances in the understanding of headache. *Br Med Bull*. 2005; 5: 73-74
- 18-** Yaltkaya K, Balkan S, Oğuz Y. *Nöroloji Ders Kitabı*, Ankara, Palme Yayıncılık; 1996; 263-283.
- 19-**Shonen J. Clinical neurophysiology of headache. *Neurologic Clinics* 1997; 1: 85-106.
- 20-**Goadsby PJ. Current concepts of the pathophysiology of migraine. *Neurol Clin*. 1997; 1:27-42.
- 21-**Lance JW. Mechanisms and management of headache. Butterworth Scientific,London 1982; 4th edn:147
- 22-**Edmeads J. The treatment of headache: a historical perspective. In: Gallagher RM, ed. *Therapy for headache*. New York: Marcel Dekker Inc. 1990; 1-8.
- 23-** Smith R, ed.:*Background to migraine*. London: Heinemann, 1967
- 24-**Saper JR. Diagnosis and symptomatic treatment of migraine. *Headache* 1997; 37(1):1-14.

- 25-** İdiman E :santral sinir sisteminin myelin hastalıkları, Oğul E.(ed) Temel ve Klinik Nöroloji. Uludağ Üniversitesi Yayınları, Bursa 1996; 161-171.
- 26-** Lipton RB, Stewart WF, Diamond S. et al. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. Headache 2001; 41:646-57.
- 27-** Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M. et al. Epidemiology of headache in a general population-a prevalence study. J Clin Epidemiol 1991; 44:1147-1157.
- 28-** Türk Başağrısı Epidemiyoloji Çalışma Grubu: Türkiye’de başağrısı ile ilgili epidemiyoloji çalışması 1997-1998:34. Ulusal Nöroloji Kongresi 1998.
- 29-**Rasmussen B.K: Epidemiology and socio-economic impact of headache. Cephalalgia 1999; 19 (Suppl)25:20-3
- 30-** Margarita Sanchez-del-Rio, Uwe Reuter. Migraine aura: new information on underlying mechanisms. Curr Opin Neurol 2004; 17:289-293
- 31-** Gursoy-Ozdemir Y, Qiu J, Matsuoka N, et al. Cortical spreading depression activates and upregulates MMP-9. J Clin Invest. 2004; 113(10):1447-1455.
- 32-**Breslau N, Rasmussen BK, The impact of migraine Epidemiology, risk factors, and co-morbidities. Neurology 2001; 56:4-12.
- 33-** Rasmussen BK, Olesen J. Migraine with aura and migraine without aura: an epidemiological study. Cephalalgia 1992; 12:221-228.
- 34-** Isler H, Rose FC. Historical Background. In Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA eds. The Headaches, Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins 2000; 1-7.
- 35-** Billie B. Migraine in children: prevalence, clinical features, and a 30 year followup. Acta. Paediatr Scand. 1962; 51(suppl 136) :1-141
- 36-** Lipton RB, Diamond S, Reed M et al. Migraine diagnosis and treatment: results from the American Migraine Study II. Headache 2001; 41:638-645..
- 37-** Adams RD, Victor M. Headache and other craniofacial pains. In principles of

neurology. 5th ed. New York: Mc Graw-Hill. 1993; 148-170.

38- Rasmussen BK, Olesen J. Migraine epidemiology. *Cephalalgia* 1993; 13(3):216-217.

39- Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA eds. *The Headaches*, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2000; 227-233.

40- Headache Classification Committee of the International Headache Disorders, Cranial Neuralgias and Facial pain. *Cephalalgia* 2004; 24 (Suppl 1):8-151.

41- Headache classification committee of the international headache disorders, cranial neuralgias and pain. *Cephalalgia* 1988; 7:1-96.

42- Rasmussen BK. Epidemiology of headache. *Cephalalgia* 2001; 21(7):774-777

43- Gilroy J: Başağrısı, Karabudak R (ed): *Basic Neurology*, Güneş Kitabevi Ankara,2002; 123-148.

44- Welch KMA: Pathogenesis of migraine. *Semin Neurol* 1997; 17(4):335-341.

45- Mauskop A, Altura MB: Role of magnesium in the pathogenesis and treatment of migraines. *Clin Neurosci* 1998; 5:24-27.

46- Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA. *The Headaches*. Raven Press in New York 1993; 165-508.

47- Silestein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. *Headache in Clinical Practice*. Isis Medical Ltd in Oxford 1998; 41-114.

48- Montagna P, Cortelli P, Monari L, et al. 31P-magnetic resonance spectroscopy in migraine without aura. *Neurology* 1994; 44:666-668.

49- Wray GH, Mijovic-Prelec D, Kosslyn SM. Visual processing in migraineurs. *Brain* 1994; 118:25-35.

50- Welch KMA, Levine SR, D'Andrea G et al. Preliminary observations on brain energy metabolism in migraine by in vivo 31 phosphorus

NMR spectroscopy. *Neurology* 1989; 39:538

51- Ferrari MD. Biochemistry of migraine. *Path Biol* 1992; 40: 284- 292.

52- Mauskop A, Altura MB: Role of magnesium in the pathogenesis and treatment of migraine. *Clin Neurosci* 1998; 5: 24- 27.

53- Karss EE, Vanmolkot RR, Hoan J, et al. Recent findings in headache genetics. *Curr Opin Neurol* 2004; 17(3): 283- 288.

54- Vagenes H, Schaible H. Effects of antagonist to high-threshold calcium channels upon spinal mechanism of pain, hyperalgesia and allodynia. *Pain* 2000; 85(1- 2): 9- 18.

55-Leao AAP. Spreading depression of activity in cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1944; 7:379-390.

56- Lauritzen M. Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory. *Brain* 1994; 117(Pt 1): 199- 210.

57- Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine-current understanding and treatment. *N Eng J Med* 2002; 46(4):257-270.

58- Olesen J, Larsen B, Lauritzen M. Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classical migraine. *Ann Neurol* 1981; 9: 344- 352.

59- Smith JM, Bradley DP, James MF, et al. Physiological studies of cortical spreading depression. *Biol Rev Camb Philos Soc.* 2006; 19:1- 25.

60- Parson AA. Cortical spreading depression: its role in migraine pathogenesis and possible therapeutic intervention strategies. *Curr Pain Headache Rep* 2004; 8(5):410- 416.

61- Bowyer SM, Aurora KS, Moran JE, et al. Magnetoencephalographic fields from patients with spontaneous and induced migraine aura. *Ann Neurol* 2001; 50(5):582- 587.

- 62-** Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, et al. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 4687- 4692.
- 63-** Kleeberg J, Petzold GC, Boutelle MG, et al. Endotelin-1 induces cortical spreading depression via activation of the ETA receptor/phospholipase C pathway in vivo. *Am J Physiol* 2003; 125: 102- 112.
- 64-** Choudhuri R, Cui L. Cortical spreading depression and gene regulation: relevance to migraine. *Ann Neurol* 2002; 51: 499- 506.
- 65-** Moskowitz MA, Bolay H, Dalkara T. Deciphering migraine mechanisms: clues from familial hemiplegic migraine genotypes. *Ann Neurol* 2004; 5(2): 276- 280
- 66-** Weiller C, May A, Limmroth V, et al. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med* 1995; 1: 658- 660.
- 67-** Somjen GG. Ion regulation in the brain: Implications for pathophysiology. *Neuroscientist* 2002; 8(3): 1065- 1096
- 68-** Marcus DA, Sojo MJ. Migraine and strip induced visual discomfort. *Arch Neurol* 1989; 46: 1129- 1132.
- 69-** Parsons AA, Stribos PJ. The neuronal versus vascular hypothesis of migraine and cortical spreading depression. *Curr Opin Pharmacol.* 2003; 3(1): 73- 77.
- 70-** Wiggins AK, Shen PJ, Gundlach AL. Atrial natriuretic peptide expression is increased in rat cerebral cortex following spreading depression: *Nroscience* 2003 118(3): 715-726.
- 71-** Bolay H, Reuter U, Dunn AK, et al. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med* 2002; 8(2): 136- 142.
- 72-** Burstein R, Yarnitsky D, Goor- Arygh I, et al. An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann Neurol* 2000; 47: 614- 624.
- 73-** Woods RP, Iacoboni M, Mazziotta JC. Brief report: bilateral spreading cerebral

hypoperfusion during spontaneous migraine headache. *N Eng J Med* 1994; 331(25): 1689-1692.

74- May A, Goadsby PJ. The trigeminovascular system in humans: pathophysiologic implications for primary headache syndromes of the neural influences on the cerebral circulation. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999; 19(2):115- 127.

75- Weiller C, May A, Limmroth V, et al. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med* 1995; 1: 658- 660.

76- Welch KM, Nagesh V, Aurora S, et al. Periaqueductal grey matter dysfunction in migraine cause or burden of illness? *Headache* 2001; 41: 629- 637.

77- Goadsby PJ, Gundlach AL. Localisation of 3H-dihydroergotamine binding sites in the cat central nervous system: relevance to migraine. *Ann Neurol* 1991; 29: 91- 94.

78- Night YE, Kaube H, Bartsch T, et al. Effect on trigeminal firing PQ-type calcium channels in the periaqueductal grey. *Cephalalgia* 2001; 21:285.

79- Moskowitz MA. The neurobiology of vascular head pain. *Ann Neurol* 1984;16:157–68.

80- Burstein R, Yamamura H, Malick A, et al. Chemical stimulation of the intracranial dura induces enhanced responses to facial stimulation in brain stem trigeminal neurons. *J Neurophysiol* 1998;79: 964–982.

81- Goadsby PJ, Edvinson L. The trigeminovascular system and migraine: Studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Ann Neurol* 1993; 33:48-58.

82- Goadsby PJ, Edmondson L, Ekman R. Vasoactive peptide release extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol* 1990; 28: 183- 187.

- 83-** Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Release of vasoactive peptides in the extracerebral circulation of humans and the cat during activation of the trigeminovascular system. *Ann Neurol* 1988; 23:193–196.
- 84-** Edvinsson L. Sensory nerves in man and their role in primary headaches. *Cephalalgia* 2001; 21: 761–764.
- 85-** Markowitz S, Saito K, Moskowitz MA. Neurogenically mediated leakage of plasma protein occurs from blood vessels in dura mater but not brain. *J Neurosci* 1987;7: 4129–4136.
- 86-** Lee Y, Kawai Y, Shiosaka S, et al. Coexistence of calcitonin gene-related peptide and substance P-like peptide in single cells of the trigeminal ganglion of the rat: immunohistochemical analysis. *Brain Res* 1985;330:194–196.
- 87-** Ogawa T, Kanazawa I, Kimura S. Regional distribution of substance P, neurokinin alpha and neurokinin beta in rat spinal cord, nerve roots and dorsal root ganglia, and the effects of dorsal root section or spinal transection. *Brain Res* 1985; 359:130–157.
- 88-** Waeber C, Moskowitz MA; Migraine as an inflammatory disorder. *Neurology* May 2005,64: 12- 15
- 89-** Bahra A, Matharu MS, Buchel C, et al. Brain stem activations specific to migraine headache. *Lancet* 2001; 357:1016- 1017.
- 90-** Uncini A, Kujirai T, Gluck B, et al. Silent period induced by cutaneous stimulation. *Electroencephalogr clin Neurophysiol* 1991; 81: 344-52.
- 91-** Erlanger J, Gasser HS. Electrical signs of nervous activity. Philadelphia, PA: University of Pennsylvania Press, 1937.
- 92-** Lloyd DPC. Neuron patterns controlling transmission of ipsilateral hindlimb reflexes in cat. *J Neurophysiol* 1943;6:293-315.
- 93-** Collins WF, Nulsen FE, Randt CT. Relation of peripheral nerve fiber size and sensation in man. *Arch Neurol* 1960;3:381-5.

- 94-** Burgess PR, Perl ER. Myelinated afferent fibers responding specifically to noxious stimulation of the skin. *J Physiol* 1967;190:541–62.
- 95-** Logigian EL, Plotkin GM, Shefner JM. The cutaneous silent period is mediated by spinal inhibitory reflex. *Muscle Nerve* 1999;22:467-72.
- 96-** Inghilleri M, Berardelli A, Cruccu G, et al. Inhibition of hand muscle motoneurons by peripheral nerve stimulation in the relaxed human subject. Antidromic versus orthodromic input. *Electroencephalogr clin Neurophysiol* 1995;97:63–8.
- 97-** Manconi FM, Syed NA, Floeter MK. Mechanisms underlying spinal motor neuron excitability during the cutaneous silent period in humans. *Muscle Nerve* 1998; 21: 1256-64.
- 98-** Leis AA, Stetkaroval I, Beric A, Stokic DS: Spinal motor neuron excitability during the cutaneous silent period. *Muscle Nerve* 1995;18:1464–70.
- 99-** Leis AA, Stetkaroval I, Beric A, Stokic DS. The relative sensitivity of F wave and H reflex to changes in motoneuronal excitability. *Muscle Nerve* 1996; 19: 1342– 4.
- 100-** Hoffman P, Tonnies JF. Nachweis des vollig konstanten vorkommens des Zungen-Kiefer-Reflexes bei Menschen. *Pflugers Archiv*. 1948; 250: 103–108.
- 101-** Shahani BT, Young RR: Human orbicularis oculi reflexes. *Neurology* 1972; 22: 149–154.
- 102-** Floeter MK: Cutaneous silent periods. *Muscle Nerve* 2003;28: 391– 401
- 103-**Hubbell SL: Special techniques in electrodiagnosis. In Johnson EW (ed): *Practical Electromyography*. Williams and Wilkins, Baltimore 1988, pp 208- 209.
- 104-**Cruccu G, Leandri MG, Ferracuti S, et al. Corneal reflex responses to mechanical and electrical stimuli in coma and narcotic analgesia in humans. *Neurosci Lett* 1997; 222: 33– 36.

- 105-** Ellrich J, Hopf HC, Treede RD. Nociceptive masseter inhibitory reflexes evoked by laser radiant heat and electrical stimuli. *Brain Res* 1997; 764: 214– 220.
- 106-** Miles TS, Turker KS. Decomposition of the human electromyogramme in an inhibitory reflex. *Exp Brain Res* 1987; 65: 337– 342.
- 107-** Cruccu G, Agostino R, Inghilleri M, et al. The masseter inhibitory reflex is evoked by innocuous stimuli and mediated by A beta afferent fibers. *Exp Brain Res* 1989; 77: 447– 450.
- 108-** Shahani BT. The human blink reflex. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1970;33: 792- 800.
- 109-** Ongerboer de Visser BW, Goor C. Jaw reflexes and masseteric electromyograms in mesencephalic and pontine lesions. An electrophysiologic study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1976; 39: 90– 92.
- 110-** Ongerboer de Visser BW, Cruccu G, Manfredi M, et al. Effects of brainstem lesions on the masseter inhibitory reflex. Functional mechanisms of reflex pathways. *Brain* 1990;113: 781- 792.
- 111-** Chong-Shan S, Hui-Yun W. Value of EMG analysis of mandibular elevators in open-close clench cycle to diagnosing TMJ disturbance syndrome. *J Oral Rehabil.* 1989 16: 101- 107.
- 112-** Furuya R, Zulqarnain BJ, Hedegard B: The silent period in masseter and anterior temporalis muscles in young adult subjects unaware of mandibular dysfunction symptoms. *J Oral Rehabil.* 1988; 15: 77- 90.
- 113-** Mc Carroll RS, Honee JM, Naeije M: Relationship of electromyographic parameters in jaw dysfunction patients classified according to Helkimo's index. *J Oral Rehabil.* 1984; 11: 521- 527.

- 114-** Zulqarnain BJ, Furuya R, Hedegard B et al: The silent period in the masseter and the anterior temporalis muscles in adult patients with mild or moderate mandibular dysfunction symptoms. *J Oral Rehabil.* 1989; 16:127- 137.
- 115-** Naeije M, Hansson TL: Electromyographic screening of myogenous and arthrogeous TMJ dysfunction patients. *J Oral Rehabil.* 1986; 13: 433- 441.
- 116-** Dellow PG, Lund JP: Evidence for central timing of rhythmical mastication. *J Oral Rehabil.* 1971; 215: 1- 11.
- 117-**Finger M, Stohler CS, Ash MM. The effect of acrylic bite plane splints and their vertical dimension on jaw muscle silent period in healthy young adults. *J Oral Rehabil.* 1985;12:381- 388.
- 118-** Nagasawa T, Tamura H, Tsuru H: The effects of muscle fatigue on the silent period of the masticatory muscles. *J Oral Rehabil.* 1988; 15:531- 535.
- 119-**Owall B, Elmquist D. Motor pauses in EMG activity during chewing and biting. *Odontology Review* 1975; 26:17- 24.
- 120-** Bratzlavsky M, De Boever J, Vandeer Eeken H. Toothpulpal reflexes in jaw musculature in man. *Arch Oral Biol.* 1976; 21:491- 493.
- 121-** Erkelens CJ, Bomsan F: Reflex sensitivity of human jaw closing muscles during the silent period following a jaw jerk. *Arc Oral Biol.* 1983; 28: 1059- 1065
- 122-** Stohler CS, Ash MM: Silent period in jaw elevator muscle activity during mastication. *J Prosthet Dent* 1984; 52: 729- 735.
- 123-** Yemm R. The response of the masseter and temporal muscles following electrical stimulation of oral mucous membrane in man. *Arch Oral Biol.* 1972;17: 28- 38.
- 124-** Cruccu G, Bowsher D: Intracranial stimulation of the trigeminal nerve in man. II. Reflex responses. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1986; 49: 419 427.
- 125-**Fredy M: The graphic rating scale. *J Educ Psychol* 1923; 14: 83- 102.

- 126**-Clarke MA.: Reliability and sensibility in the self-assessment of well-being. *Bul Br Psy Soc.* 1964; 17;18A.
- 127**-Downie WW, Leatham PA, et al: Studies with pain rating scales. *Ann Rheum Dis.* 1978; 37: 378- 381.
- 128**-Wewers ME, Lowe NK.: A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena. *Research in Nursing & Health* 1990; 13: 227-236.
- 129**- Kofler M, Poustka K: Interside comparison of cutaneous silent periods in the thenar muscles of healthy male and female subjects. *Clin Neurophysiol.* 2004; 115(9): 2123-2127.
- 130**- Coppola, G., et al. Habituation and migraine. *Neurobiol Learn Mem.* 2008;10: 1-11.
- 131**- Göbel H, Schoenen J: Exteroceptive suppression in headache research. *Cephalalgia.* 1993; 13: 20.
- 132**- Kofler M, Kronenberg MF, Brenneis C, et al. Cutaneous silent periods in intramedullary spinal cord lesions. *J Neurol Sci* 2003; 216: 67–79.
- 133**- Komiyama O, Wang K, Svensson P, et al. Gender difference in masseteric exteroceptive suppression period and pain perception. *Clin Neurophysiol* 2005;116:2599–605.
- 134**- Schoenen J. Exteroceptive suppression of temporalis muscle activity: Methodological and physiological aspects. *Cephalalgia.* 1993;13: 3- 10.
- 135**- Ongerboer de Visser BW, Goor C. Cutaneous silent period in masseter muscles. Electrophysiological and anatomical data. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1976; 39: 674 -679.

- 136-** Mc Grath PA, Sharav Y, Dubner R, et al. Masseter inhibitory period and sensations evoked by electrical tooth pulp stimulation. *Pain* 1986; 10: 1 -17.
- 137-** Göbel H, Dworschac M, Wallasch TM. Exteroceptive suppression of temporalis muscle activity: Perspectives in headache and pain research. *Cephalalgia*. 1993; 13: 15- 19.
- 138-** Nakamura Y, Mori S, Nagashima H. Origin and central pathways of crossed inhibitory effects of afferents from the masseteric muscle on masseteric motoneuron of cat. *Brain Res*. 1973; 57: 29- 42.
- 139-** Clemente CD, Chase MH, Knauss TK, et al: Inhibition of monosynaptic reflex by electrical stimulation of the basal forebrain or the orbital gyrus in the cat. *Experientia*. 1966; 22: 844- 845.
- 140-** Schoenen J, Raubüschl O, Sianard J. Pharmacological modulation of temporalis exteroceptive silent period in healthy volunteers. *Cephalalgia*. 1991; 11: 16- 17.
- 141-** Dostrovsky JO, Hu JW, Selse BJ, et al: Stimulation sites in periaqueductal gray, nucleus raphe magnus and adjacent regions effective in suppressing oral-facial reflexes. *Brain Res*. 1982; 252:287- 297.
- 142-** Schoenen J, Bottin D, Sulon J, et al. Exteroceptive silent period of temporalis muscle in menstrual headaches. *Cephalalgia*. 1991;11:87- 91.
- 143-** Paulus W, Raubüchl O, Strabue A, et al. Exteroceptive suppression of temporalis muscle activity in various types of headache. *Headache*. 1992; 32: 41- 44.
- 144-** Cruccu G, Bowsher D: Intracranial stimulation of the trigeminal nerve in man. *Brain Res*. 1986; 371: 298 -304.
- 145-** Nakashima K, Takahashi K: Exteroceptive suppression of the masseter, temporalis and trapezius muscles produced by mental nerve stimulation in patients with chronic headaches. *Cephalalgia*. 1991; 11:23-28.

- 146-** Komiyama O, Wang K, Svensson P: Relation between electrical stimulus intensity, masseteric exteroceptive reflex and sensory perception. *J Prosthodontic Res.* 2008; 17: 1-6.
- 147-** Komiyama O, Wang K, Svensson P, et al. Exteroceptive suppression periods in masseteric EMG: use of stimulus–response curves. *Arch Oral Biol* 2005; 50: 994 - 1004.
- 148-** Yu SK, Schmitt A, Sessle BJ.: Inhibitory effects on jaw muscle activity of innocuous and noxious stimulation of facial and intraoral sites in man. *Arch Oral Biol* 1973;18:861- 70.
- 149-** Miles TS, Turker KS: Does reflex inhibition of motor units follow the “size principle”? *Exp Brain Res* .1986; 62: 443- 5.
- 150-** Desmedt JE, Godaux E: Habituation of exteroceptive suppression and of exteroceptive reflexes in man as influenced by voluntary contraction. *Brain Res.* 1976;106:21-29.
- 151-** Wang K, Svensson P, Arendt-Nielsen L. Modulation of exteroceptive suppression periods in human jaw-closing muscles by local and remote experimental muscle pain. *Pain.* 1999; 82: 253-62.
- 152-** Lavigne G, Frysinger R, Lund JP. Human factors in the measurement of the masseteric silent period. *J Dent Res* 1983;62(9):985-8.
- 153-**Tataroglu C, Kanik A, Sahin G, et al. Exteroceptive suppression patterns of masseter and temporalis muscles in central and peripheral headache disorders. *Cephalalgia.* 2002; 22: 444-452.
- 154-** Schoenen J, Jamart B, Gerard P,et al: Exteroceptive suppression of temporalis muscle activity in chronic headache. *Neurology.* 1987; 1834-1836.
- 155-** Ebinger F: Exteroceptive suppression of masseter muscle activity in juvenile migraineurs. *Cephalalgia.*2006; 26: 722–730.

- 156-** Dawans A, Schoenen J, Timsit M, et al. Correlative study of psychopathological features and temporalis second exteroceptive silent period in chronic tension-type headache. *Cephalalgia* 1991; 11 (11):310–1.
- 157-** Wang W, Schoenen J. Reduction of temporalis exteroceptive suppression by peripheral electrical stimulation in migraine and tension-type headaches. *Pain* 1994; 59: 327– 34.
- 158-** Zwart JA, Sand T. Exteroceptive suppression of temporalis muscle activity: a blind study of tension-type headache, migraine, and cervicogenic headache. *Headache* 1995; 35: 338–43.
- 159-** Lipchik GL, Holroyd KA, Talbot F, et al. Pericranial muscle tenderness and exteroceptive suppression of temporalis muscle activity: a blind study of chronic tension-type headache. *Headache* 1997; 37: 368–76.
- 160-** Bendtsen L, Jensen R, Brennum J, et al. Exteroceptive suppression of temporal muscle activity is normal in chronic tension-type headache and not related to actual headache state. *Cephalalgia*. 1996; 16: 251–6.
- 161-** Wallasch TM, Lindner V, Soyka D. Temporalis-inhibitory reflex in the assessment of the functional state of the pain control system in chronic headache sufferers. *Headache* 1992; 3: 431–3.
- 162-** Andersen O.K, Svensson P, Ellrich J, et al. Conditioning of the masseter inhibitory reflex by homotopically applied painful heat in humans. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 1998; 508- 514.
- 163-** Nakashima K , Takahashi K: Exteroceptive suppression of the masseter, temporalis and trapezius muscles produced by mental nerve stimulation in patients with chronic headaches. *Cephalalgia*.1991; 11(1): 23-8.

164-Wallasch T.M, Reinecke M, Langohr H.D: EMG analysis of the late exteroceptive suppression period of temporal muscle activity in episodic and chronic tension-type headaches. *Cephalalgia*. 1991;11(2): 59-112.

165- Göbel H, Krapat S, Dworschak M, et al. Exteroceptive suppression of temporalis muscle activity during migraine attack and migraine interval before and after treatment with sumatriptan. *Cephalalgia*. 1994; 14(2): 143-8.

166- Aktekin B, Yaltkaya K, Ozkaynak S, et al. Recovery cycle of the blink reflex and exteroceptive suppression of temporalis muscle activity in migraine and tension-type headache. *Headache*. 2001; 41(2): 142-149.