

T.C
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**MİGREN VE GERİLİM TİPİ BAŞAĞRILI HASTALARDA RANDOMİZE
KONTROLLÜ BLİNK REFLEKS**

Dr. Gökhan YILDIRIM

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Refah SAYIN

VAN-2010

T.C
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**MİGREN VE GERİLİM TİPİ BAŞAĞRILI HASTALARDA RANDOMİZE
KONTROLLÜ BLİNK REFLEKS**

Dr. Gökhan YILDIRIM

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Refah SAYIN

VAN-2010

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	SAYFA II
KISALTMALAR	III-IV
ÖZET	V-VI
SUMMARY	VII-VII
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2-40
6.1 MİGREN	2-27
6.2 BLİNK REFLEKS	27-40
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	41-43
4. BULGULAR	44-52
5. TARTIŞMA	53-59
6. SONUÇLAR	60
7. KAYNAKLAR	61-71
8. ÖZGEÇMİŞ	72

1.TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sırasında aktardıkları bilgi ve deneyimleriyle yetişmemde emeği geçen hocalarım Doç. Dr. Temel TOMBUL ve Yard. Doç. Dr. Refah SAYIN'a,

Tezimin hazırlanması sırasında çok büyük destek ve yardımlarını gördüğüm Uzm. Dr. Etem Emre ÇÖĞEN ve Uzm.Dr. Faruk Ömer ODABAŞ'a,

İhtisasım süresince Psikiyatri, Dahiliye ve Çocuk Nörolojisi bölümlerinde engin tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarıma,

Birlikte çalıştığım asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

İstatistik çalışmalarında tecrübelerinden yararlandığım Doç. Dr. Sıddık KESKİN'e,

Ayrıca canım annem, babam ve ablama,

Teşekkürlerimi sunarım.

2. KISALTMALAR

- MİDAS:** Migrene bağlı kayıp değerlendirme ölçeği
M.Ö: Milattan önce
M.S: Milattan sonra
İHS: Uluslararası baş ağrısı derneği
AHM: Ailesel hemiplejik migren
EGTBA: Epizodik gerilim baş ağrıları
SGTBA: Süreğen gerilim baş ağrısı
KGTBA: Süreğen gerilim baş ağrısı
GİS: Gastrointestinal sistem
EEG: Elektroensefalografi
CSD: Yayılan kortikal depresyon
TNC: Trigeminal nucleus kaudalis
CGRP: Kalsitonin gen related peptid
NO: Nitrik oksit
VİP: Vazoaktif intestinal peptid
PET: Pozisyon emisyon tomografisi
fMRG: Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme
5-HT: 5-Hidroksi triptamin
SOS: Supraorbital sinir
GKR: Göz kırpma refleksi
EMG: Elektromiyelografi
SSS: Santral sinir sistemi
KİDP: Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati
PNP: Polinöropati
MS: Multipl skleroz
GBS: Guillain barre sendromu
HSMN: Herediter sensorimotor nöropati
PH: Parkinson hastalığı
HH: Huntington hastalığı
GBA: Gerilim baş ağrısı

LR2i: Sol ipsilateral R2

LR2k: Sol kontrilateral R2

RR2i: Sağ ipsilateral R2

RR2k: Sağ kontrilateral R2

Ort: Ortalama

Min: Minimum

Mak: Maksimum

St. Sap: Standart sapma

Lat: Latans

Amp: Amplitüd

ms: Milisaniye

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

3.ÖZET

Yıldırım G., Migren ve Gerilim Tipi Başağrılı Hastalarda Randomize Kontrollü Blink Refleks, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Van, 2010.

Amaç: Migren ve gerilim tipi baş ağrısı (GBA) patogenezi tam olarak bilinmemesine rağmen çeşitli patofizyolojik mekanizmalar öne sürülmektedir. Çalışmamızın amacı; Migren ve GBA grubu hastalarda göz kırpma refleksinin (GKR) R1, R2i ve R2k cevaplarının latansları, amplitüdü ve R2 habituasyonuna bakmak, grupları kendi içinde ve kontrol grubu ile karşılaştırmak ve migren ile GBA mekanizmaları üzerine yeni kanıtlar sunmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, Mayıs 2009-Aralık 2009 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Nöroloji Polikliniği'ne başvuran 40 migren, 40 GBA hastası ve 40 sağlıklı kontrol grubu alındı. GKR yanıtları sağ ve sol taraf olarak yapıldı. İstatistiksel analiz SPSS paket programı ile yürütüldü.

Bulgular: Çalışmaya alınan grupların yaş aralığı 18-64 yıl iken ortalama yaş $33,04 \pm 9,07$ yılıdır. RR2 latans ortalaması, migren grubunda GBA ve kontrole göre, GBA grubunda ise kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. RR2k latans ortalaması, migren grubunda GBA ve kontrole göre, GBA grubunda ise kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Yine LR2k latans ortalaması, migren grubunda, GBA ve kontrole göre, GBA grubunda ise kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu.

Sonuç: Migren patogenezinde beyin sapı ve trigeminovasküler bağlantılarının önemli olduğu, GBA'da merkezi mekanizmaların rol oynamasının muhtemel olduğu ve bu iki hastalıkla ilgili olarak tedavi ve fizyopatoloji ile ilgili çalışmaların bu bağlamda yapılmasının faydalı olacağı kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: Migren, Göz kırpma, Gerilim, Gerilin baş ağrısı, Blink refleks

4. SUMMARY

Yildirim G, Randomized Controlled Blink Reflex in Migraine and Tension Headache Patients, Yuzuncu Yil University Medical Faculty, Neurology Department, Specialty Thesis, Van,2010.

Aim: Several pathophysiological mechanisms suggested for pathogenesis of migraine and tension headache but it's not fully understood yet. Aim of our study is to investigate the latencies and amplitudes of R1, R2i and R2k responses of blink reflex and R2 habituation responses in migraine and tension headache patients, to compare within two groups and with control group and to present new evidence for mechanisms of migraine and tension headache.

Material and methods: In this study, 40 migraine, 40 tension headache patients and 40 healthy control who admitted to Neurology department of Yuzuncu Yil University Medical Faculty Hospital, between 2009 May- 2009 December were included. Blink reflex study were done for both right and left sides. Statistical analyse conducted with SPSS software.

Results: For the groups in this study, the range of ages were 18-64 years and the average $33,04 \pm 9,07$ years. Mean RR2 latency was significantly high in migraine group than tension headache and control groups while it was significantly high in tension headache group than controls. Mean RR2k latency was significantly high in migraine group than tension headache and control groups while it was significantly high in tension headache group than controls. Also, mean LR2k latency was significantly high in migraine group than tension headache and control groups while it was significantly high in tension headache group than controls.

Conclusion: We concluded that brainstem and trigeminovascular connections are important for migraine pathogenesis as well as possible central mechanisms for tension headache and it is necessitated to conduct further studies for pathophysiology and therapy of both diseases, in this context.

Keywords: Migraine, Blinking, Tension, Tension headache, Blink reflex

5. GİRİŞ VE AMAÇ

Migren ve GBA patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Fakat bu kompleks klinik fenomenleri açıklamada çeşitli patofizyolojik mekanizmalar öne sürülmektedir. Trigeminal sistem migren patogenezinde önemli bir yer tutmaktadır (Buzzi MG 1992, Moskowitz MA 1993). Merkezi ve periferik sinir sistemi trigeminovasküler sistemi uyarabilmekte; ağrıya ve sekonder olarak kan damarlarında değişikliklere neden olmaktadır (Lance JW 1978, Buzzi MG 1992, Silberstein SD 1992).

Trigeminal sistemin aktivasyonu ve beyin sapı trigeminal nükleusunun hassaslaşmasının migrende önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. GBA'da ise merkezi mekanizmalar etkindir (Schoenen J 1991, Schoenen J 1997).GKR trigeminal sistem, fasiyal sinir ve lateral medulla durumunu değerlendirmede objektif bir nörofizyolojik yöntemdir. GKR supraorbital sinirin elektriksel veya mekanik uyarılması ile ortaya çıkar ve üç cevabı içerir: Erken cevap, uyarıma ipsilateral cevaptır (R1), iki geç cevap ise uyarıma ipsilateral ve kontrateral cevaplardır (R2i ve R2k). R1 pons aracılığı ile meydana gelen oligosinaptik refleks cevaptır. R2i ve R2k pons ve lateral medulla aracılığı ile oluşan polisinaptik refleks cevaplardır (Kimura J 1983).

Literatürlerde GKR veya temporalis eksteroseptif supresyon gibi migrendeki trigeminal reflekslerle ilgili az sayıda çalışma rapor edilmiştir. Çalışmamızın amacı; Migren ve GBA grubu hastalarda GKR'nin R1, R2i ve R2k cevaplarının latansları, amplitüdüleri ve R2 habituasyonuna bakılarak, bunları kendi grupları içinde farklı kriterlere göre ve normal sağlıklı kontrol grubu bireylerle karşılaştırmak, bunların sonuçlarına göre migrenin merkezi ve periferik trigeminovasküler hipotezi ile gerilim baş ağrısındaki merkezi mekanizmalar üzerine yeni kanıtlar sunmaktır. Bütün veriler sağlıklı bireylerle karşılaştırılmıştır. Öte yandan migrenli hastalarda triptan kullanımı, profilaktik tedavi kullanımı, atak sıklığı, hastalık süresi, hastaların MİDAS soru formuna göre evresi, aura varlığı, bulantı-kusma ve fotofobi-fonofobi semptomlarının varlığı ile GBA olan hastalarda atak sıklığı, atakların şiddeti, profilaktik tedavi kullanımı, hastalık süresi, fotofobi-fonofobi semptomlarının varlığı gibi etkenlerin GKR üzerine olan etkileri incelenmiştir.

Çalışmamızın diğer amaçları ise, çalışmadan elde edilen GKR değerlerinin latans ve amplitüdüleri, sağlıklı bireylerle ve ayrıca grupların kendi içinde farklı kriterlere ve farklı klinik semptomların varlığına göre değerlendirmesi; migren hastaları, GBA hastaları ile

kontrol grubundaki bireylerde trigeminal sistem, fasiyal sinir ve lateral medulla durumunu değerlendirmek ve bu yapılarda etkilenme olup olmadığını saptamak, etkilenme varsa etkilenme olan grup içinde hastalık ile ilgili farklı kriterlere göre ve farklı klinik semptomlara göre bu yapıların etkilenme oranı hakkında fikir sahibi olabilmek, migrendeki muhtemel merkezi-periferik trigeminovasküler hipotez ile GBA'daki merkezi hipotez üzerine katkılar sağlayabilmektir.

6. GENEL BİLGİLER

6.1. BAŞ AĞRISI

6.1.1. Tarihçe

Günümüzde baş ağrısı hem temel tıpta hem de nöroloji pratiğinde karşılaştığımız en sık şikâyetlerdendir. Baş ağrısı önemli bir konudur, zira toplumda çok sık görülür, toplumun çok geniş bir kısmını etkiler, ciddi iş gücü kayıpları yaratabilir ve tabî ki baş ağrısı olan kişi için en önemlisi ise hayati tehlike yaratabilecek bir hastalığın belirtisi olabilir (Türkiye Klinikleri Ağustos 2003). Günümüze dek, geçen bin yıllar süresince baş ağrısının tanısı ve tedavisinde pek çok ilerleme kaydedilmiştir. Tıbbi ve güncel yayınlarda baş ağrısı tetikleyicileri, baş ağrısını rahatlatan etkenler, migren ve bileşenlerini oluşturan baş ağrısı, aura dönemi ve semptomları, bulantı, kusma, fotofobi, fonofobi gibi eşlik eden belirtiler ve ailevi eğilim tanımlanmıştır. Ailevi eğilimle ilgili olarak da baş ağrısı ve özellikle de migrende genetik araştırmalar yoğun bir şekilde devam etmektedir.

Migren ve diğer baş ağrısı ile ilişkili yazıların ilkinde Mezopotamya'daki Leyden papirüslerinde rastlanmakta ve tedavi için doğa üstü güçlerden yararlanıldığı öğrenilmektedir. Kapadokyalı Areteaus'un eserlerinde ve Mısır papirüslerinde (M.Ö 1550) başın ve yüzün bir yarısında terleme, bulantı ve kusma ile birlikte olan ağrı için heterokrania terimi kullanılarak migrenin ilk tanımı yapılmıştır. Hipokrat M.Ö. 460'da migren ile ilgili bazı semptomları tarif etmiştir. M.S. II. yüzyılda yaşamış Efesli Saranos'un eserlerinde benzer tanımlamalar yapılmıştır. M.S. 129'da doğan Galenus Bergamada, heterokrania kelimesine eşanlamlı olarak hemikrania kelimesini kullanmıştır. Galenus'un baş ağrısı tanımlamaları ve tedavi şekilleri Avrupa tıbbının gelişmesinde önemli rol oynamıştır. İbni Sina ise 10. yüzyılda baş ağrılarının değişik nedenleri olabileceğini, bazı duyuların patolojik nedenler ile tıkanmadığını, tersine algıların daha fazla arttığını ve bu nedenle koku, ses ve ışığın migren oluşumuna neden olabileceğini ifade etmiştir.

Avrupa'da orta çağın sonunda Reform ve Rönesans ile birlikte diğer alanlarda olduğu gibi tıp alanında da önemli gelişmeler yaşanmış ve eski öğretilerin yardımı ile baş ağrısı etiyojileri aydınlatılmaya başlamıştır. O dönemde yapılan anatomik çalışmalarda falx cerebri'nin beyni ikiye ayırdığı görülüp migrenin tek taraflı olabileceği

düşünülmüştür. Ayrıca arterden gelen ağrının zonklayıcı, sinirden gelen ağrının sıkıştırıcı tipte algılandığı ileri sürülmüştür. Onyedinci yüzyılda Le Pois isimli doktor, kendi migrenine dayanarak başka hiçbir doktorun yapmadığı ayrıntılı auralı migren atağını tasvir etmiştir. Migrenin sık görülen diğer baş ağrılarından ayrımı ise ilk olarak 1783 yılında Tisso tarafından yapılmıştır. Tisso, migreni supraorbital nevralsi olarak isimlendirmiştir. İzleyen yüzyılda DuBois Reymond, Mollendorf ve Eulenburg migren için farklı vasküler teoriler ileri sürmüşlerdir.

Liveing 1783 yılında “Migren, Hasta Edici Baş Ağrısı Ve İlişkili Bozukluklar Üzerine; Sinir Fırtınalarının Patolojisine Bir Katkı” isimli yazısını kaleme almış ve bu monograf ile migrenin nöral teorisini ortaya koymuştur. Liveing bu makalesinde otonom sinir sistemindeki bozuklukları sinir fırtınaları olarak adlandırmakta ve temel sorunu buna bağlamaktadır.(Silberstein SD 1998) Deyl, Spitzer ise (Türkiye Klinikleri Ağustos 2003) 1900 yılında baş ağrısının etiolojisine yönelik bazı hipotezler öne sürmüştür. John Graham ve Harold Wolf tarafından 1930 yılında “Vasküler Teori” tanımlanmıştır.

Vasküler teoriye göre aura intrakraniyal arterlerde vazokonstriksiyona; baş ağrısı ise eksternal ve internal karotis arterlerinin dallarında aşırı genişlemeye bağlı olarak oluşmaktadır (Rowland LP 1995). Yine aynı yazarlar 1938 yılında ergotamin isimli ilacın kan damarlarını daraltarak etki ettiğini göstermişler ve bunu da vasküler teoriye kanıt olarak sunmuşlardır (Silberstein SD 1998). Graham ve Wolf ergotaminlerin dilate temporal arter üzerine olan vazokonstriktör etkilerini göstermişlerdir. Wolf, migren ve diğer baş ağrısı tiplerini ayrıntılı olarak inceleyen ilk araştırmacıdır. Wolf diğer araştırmacılar ile bir araya gelerek Ad Hoc komitesini oluşturup baş ağrılarının sınıflandırılmasında öncü olmuştur (Berkson J.1946). Leao 1944 yılında ve geçtiğimiz dekatta da Lauritzen ve Olesen migren için nörojenik teoriyi öne sürmüşlerdir. Nörojenik teoriye göre; aura döneminden raphe nükleusunda ve lokus seruleusta başlayan deşarjlar sorumludur. Bu deşarjlar bölgesel bir kan akımı azalmasına neden olurlar. Bölgesel kan akımı azalması nöronal depresyona sebep olur ve bu nöronal depresyonda öne doğru yayılarak “Yayılan Depresyon Dalgasını” (spreading depression) oluşturur (Adams R.D. 2001)

Migren tedavisinde ergot kullanımı uzunca bir dönem kurtarıcı olmuştur. Ergot kullanımına dair tıbbi literatürdeki ilk yayınlar; 1883 yılında Almanya’da Eulenberg, 1894 yılında Amerika Birleşik Devletleri’nden Thompson ve yine aynı yılda İngiltere’den Campell tarafından bildirilmiştir. Stoll ve Hoffmann ise 1943 yılında dihidroergotamini

sentezlemişlerdir. Horton, Peters ve Blumenthal ise Mayo Clinic'de dihidroergotamini migren tedavisinde başarılı bir şekilde kullanmışlardır. Pot Humphrey ve arkadaşları tarafından sumatriptanın geliştirilmesiyle migren tedavisindeki modern yaklaşım başlamıştır (Silberstein SD 1998). Pot Humphrey ve arkadaşları serotoninin baş ağrısını giderebileceği kavramına dayanarak serotonine benzeyen yapıda ancak daha az yan etkili ve daha dayanıklı bir kimyasal bileşik oluşturdu. Bu gelişme ile akut migren tedavisi çalışmaları yeni bir boyut kazandı ve bugün triptanlar olarak bildiğimiz ilaçların etki mekanizmalarının açığa çıkmasını sağladı.

Migrenin önleyici tedavisi için modern yaklaşım ise migrenin aşırı serotonine bağlı olduğu inancı ile başladı. Sicuteri, migren ve küme baş ağrılarında profilaktik tedavi için bir serotonin antagonisti olan metiserjidin geliştirilmesine katkıda bulundu. Uzun bir aradan sonra migrenin önleyici tedavisinde yeni ilaçlar denenmekte ve geliştirilmektedir. Bazı antiepileptik ilaçların migrende etkili olduğunun bulunması bu yeni çalışmaların sonuçlarındandır.

Yeni tedavilerin geliştirilmesi ile birlikte, baş ağrısına ilişkin temel bilimlerde gelişmekte, klinisyenlerin baş ağrısı tedavisi ve eğitimine ilgileri de artmaktadır (Silberstein SD 1998). Baş ağrısı ile ilgili bilimsel çalışmalar özellikle 19. yüzyıldan sonra çok hızlanmıştır. Son yıllarda ailevi hemiplejik migrenin geni bulunmuş, migren ve küme baş ağrısında sorumlu olabilecek beyin sapı merkezleri belirlenmiştir. Bütün bu gelişmelerin sonucu olarak da özellikle son 20 yılda baş ağrısı için tanı kriterleri geliştirilmiş ve farklı sınıflamalar yapılmıştır (International Headache Society 1988, Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society 2004).

6.1.2. Birincil Baş Ağrılarının Sınıflandırılması ve Tanı Ölçütleri

Baş ağrısı toplumda en sık görülen şikâyetlerin başında gelir. Rey ve Wolf'un yaptığı anatomik araştırmalarda; baş ağrısının intra ve ekstrakranial ağrıya duyarlı yapıların çeşitli nedenler ile etkilenmeleri sonucu ortaya çıktığı anlaşılmıştır.

Başta ağrıya duyarlı yapılar;

1-Ekstrakranial yapılar: Saçlı deri, deri altı yağ dokusu ve arterleri, baş ve boyun kasları, periost, göz, kulak, burun yapıları, sinüsler, dişler, 5.9.10. kafa çiftleri ve ilk üç servikal spinal sinirin ekstrakranial kısımları.

2-İntrakraniyal yapılar: İntrakranial arterlerin proksimal kısımları (Willis poligonu çevresi), meningial arterler, venöz sinüsler, büyük venler, kaide durası, tentorium serebelli, falks serebri, 5. 9. 10. kranial sinirler ve ilk üç servikal spinal sinirin intrakranial kısımları.

Bunlardan anlaşılacağı gibi beyin parankimi, duranın ve pianın büyük bölümü, kemik yapı, epandim ve koroid pleksuslar ağrıya duyarlı değildir.

Birincil baş ağrılarının tanımlanması çalışmaları zaman içinde bazı güçlükleri de ortaya çıkarmıştır. Epidemiyolojik çalışmaları güçleştiren en önemli etkenlerden birisi tanıya ilişkin tek bir standart ölçütün olmamasıdır. Bu sebeple olsa gerek ki birincil baş ağrılarının prevalans ve insidanslarıyla ilişkili yapılan farklı çalışmalarda farklı sonuçların ortaya çıktığı gözlenmektedir (Olesen J 1995). Baş ağrısının aralıklı ve tekrarlayıcı olabilen seyirlerinden dolayı, hastalar iyilik dönemlerinde baş ağrılarının özellikleriyle ilgili ayrıntıları tam olarak hatırlayamayabilirler. Bu hastalara baş ağrılarının olduğu dönemde ya da hemen akabinde baş ağrılarının özelliklerini not etmeleri istenerek çalışmalardaki tanı yöntemlerinde önemli iyileşmeler sağlanabilmektedir (Johansen C.B. 1995, Russel M.B. 1994).

Birincil baş ağrılarının ayırımında sınırların çok keskin olmayışı da önemli bir zorluktur. Örneğin, migren baş ağrısı ve GBA ayrı hastalıklardır, ancak her iki tip ağrının birlikte bir sürekliliği de söz konusu olabilmektedir. Bu durum bu iki ağrının ayırımını bazen güçleştirebilmektedir. Migren baş ağrısı her zaman tek bir klinik formda ortaya çıkmamaktadır. Farklı özellikler ve eşlik eden farklı belirtiler nedeniyle, hastalar arasında değişkenlik gösterebildiği gibi bazen aynı kişide bile zaman içinde migren belirtileri değişkenlik gösterebilmektedir. (Russel M.B. 1994)

Diğer önemli bir nokta, klinisyenlerin ve epidemiyologların hastalık belirtilerini sınıflarken, hastanın ya da hasta bir çocuksa, çocuğun bakımıyla ilgili kişilerin hafızasına güvenmek zorunda kalıyor olmalarıdır. Bu durum hastaların ya da yakınlarının ancak daha şiddetli, daha sık ve daha çarpıcı baş ağrısı ataklarını daha iyi hatırlamaya eğilimli oluşlarından dolayı çalışmalarda zorluk yaratabilir. Birçok migren hastasında birden fazla baş ağrısı tipi görülebilir ve hasta hangi baş ağrısı tipinin hangi belirtilerle birlikte olduğunu karıştırabilir. Bütün bu nedenlerden dolayı temel ve klinik bilimlere ilişkin araştırma çalışmalarında standart bir kavram bütünlüğü oluşturmak amacıyla çeşitli baş ağrısı sınıflamaları yapılmıştır (Mortimer MJ 1992, Ad-Hoc Committee 1962, International

Headache Society 1988, Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society 2004) .

İlk baş ağrısı sınıflaması Ad-Hoc Committee tarafından 1962 yılında yapılmıştır. Bu sınıflamanın yetersizliği nedeniyle Olesen'in başkanlığında oluşturulan "Uluslararası Baş Ağrısı Derneği" (IHS) 1988 yılında tüm baş ağrılarını içeren sınıflamayı ve tanı ölçütlerini yayınlamıştır. IHS 1988 sınıflamasının özellikle yeni tanımlanan bazı baş ağrılarını içermemesi ve yetersiz kalması nedeniyle 2004 yılında IHS yeni bir sınıflama ve tanı ölçütleri kılavuzu yayınlamıştır. Bu son sınıflamada baş ağrıları toplam üç kategoriye ayrılmış ve 14 başlık altında toplanmıştır:

6.1.3. Uluslararası Baş Ağrısı Sınıflandırması

[International Classification Of Headache Disorders-ICHD-II] (2004)

A. BİRİNCİL BAŞ AĞRILARI

1. MİGREN

1.1. Aurasız Migren

1.2. Auralı Migren

1.2.1 Özgün Auralı Migren

1.2.2 Özgün Auralı, Migrene Benzemeyen Baş Ağrısı

1.2.3 Baş Ağrısız Özgün Aura

1.2.4 Ailesel Hemiplejik Migren (AHM)

1.2.5 Sporadik Hemiplejik Migren

1.2.6 Baziler Migren

1.3. Migrenin Yaygın Öncülleri Olabilecek Çocukluk Çağının Periyodik Sendromları

1.3.1 Tekrarlayıcı Kusma

1.3.2 Abdominal Migren

1.3.3 Çocukluk Çağının İyi Huylu, Ataklarla Giden Baş Dönmesi

1.4. Retinal Migren

1.5. Migren Komplikasyonları

- 1.5.1 Süreğen Migren
- 1.5.2 Migren Statusu
- 1.5.3 İskemi Olmaksızın Dirençli Aura
- 1.5.4 Migrene Bağlı İnfarktlar
- 1.5.5 Migrene Bağlı Epileptik Nöbetler

1.6. Olası Migren

- 1.6.1 Olası Aurasız Migren
- 1.6.2 Olası Auralı Migren
- 1.6.3 Olası Süreğen Migren

2. GERİLİM BAŞ AĞRISI

2.1. Sık Olmayan Epizodik Gerilim Baş Ağrıları (EGTBA)

- 2.1.1 Perikraniyal Kasların Bozukluğu ile ilişkili Sık Olmayan EGTBA
- 2.1.2 Perikraniyal Kasların Bozukluğu Olmaksızın Sık Olmayan EGTBA

2.2. Sık EGTBA

- 2.2.1 Perikraniyal Kasların Bozukluğu ile ilişkili Sık EGTBA
- 2.2.2 Perikraniyal Kasların Bozukluğu Olmaksızın Sık EGTBA

2.3. Süreğen Gerilim Baş Ağrısı (SGTBA)

- 2.3.1 Perikraniyal Kasların Bozukluğu ile ilişkili SGTBA
- 2.3.2 Perikraniyal Kasların Bozukluğu Olmaksızın SGTBA

2.4. Olası Gerilim Baş Ağrısı

- 2.4.1 Olası Sık Olmayan Epizodik GTBA
- 2.4.2 Olası Sık Olan Epizodik GTBA
- 2.4.3 Olası Süreğen GTBA

III. KÜME VE DİĞER TRİGEMİNAL OTONOMİK BAŞ AĞRILARI

IV. DİĞER BİRİNCİL BAŞ AĞRILARI

B. İKİNCİL BAŞ AĞRILARI

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

6.1.4. MİGREN

6.1.4.1. Aurasız Migren (Yaygın Migren, Hemikrania Simpleks)

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

Tanı Ölçütleri:

- A. B-D ölçütlerine uyan en az 5 atak varlığı
- B. 4–72 saat süren baş ağrısı atakları (tedavi edilmiş olsun ya da olmasın)
(*erken çocukluk döneminde 1–72 saat süren baş ağrısı atakları, 15 yaş üstü çocuklarda süre için erişkindeki gibi 4–72 saat geçerli)
- C. Baş ağrısı atakları aşağıdaki özelliklerden en az ikisini taşımalıdır:
1. Tek taraflı (* tek taraflı veya iki taraflı frontotemporal yerleşim)
 2. Zonklayıcı özellikte
 3. Orta ya da ağır şiddetli
 4. Günlük bedensel hareketlerle şiddetlenme (yürümek, merdiven çıkmak gibi)
- D. Baş ağrısı sırasında aşağıdakilerden en az birisi bulunmalıdır: (* bu durum, çocuğun ifadesi şart olmaksızın, davranışlarından da anlaşılabilir)
1. Bulantı ve /veya kusma
 2. Fotofobi ve fonofobi
- E. Başka bir organik hastalık işareti olmamalı

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

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

Tanı Ölçütleri

A. B ölçütlerini dolduran en az 2 atak olmalı

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

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

C. Organik hastalık işareti olmamalı

6.1.4.2.1. Özgün Auralı Migren

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

Tanı Ölçütleri

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

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

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

C. Aşağıdakilerden en az iki tanesi olmalı:

1. Homonim görsel belirtiler veya tek yanlı duysal belirtiler
2. Beş dakika veya daha fazla sürede gelişen en az bir aura belirtisi veya daha fazla sürede ardı ardına gelişen farklı aura belirtileri
3. Her belirti 5–60 dakika sürmeli

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

E. Başka bir organik hastalık işareti olmamalı

6.1.4.2.2. Özgün Auralı, Migrene Benzemeyen Baş Ağrısı

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

Tanı Ölçütleri

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

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

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

C. Aşağıdakilerden en az iki tanesi olmalı:

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

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

E. Başka bir organik hastalık işareti olmamalı

6.1.4.2.3. Baş Ağrısız Özgün Aura

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

6.1.4.2.4. Ailesel Hemiplejik Migren (AHM)

Tanım: Kas gücü kaybı şeklinde aurası olan migren baş ağrısıdır. En az bir tane birinci veya ikinci derece yakınlarında motor güçsüzlük şeklinde aurası olan migren baş ağrısının bulunması bu tanıyı düşündürmelidir. AHM'de ataklarda bilinç bozukluğu, konfüzyon, ateş, BOS'da pleositoz bulunabilir. Hafif bir kafa travmasıyla tetiklenebilir. % 50' sinde süreğen ilerleyici serebellar ataksi migren ataklarından bağımsız olarak görülebilir.

Tanı Ölçütleri

A. B-C' yi karşılayan en az 2 atak

B. Aura olarak tamamen düzelen motor güçsüzlüğün ve aşağıdakilerden en az birinin olması

1. Tamamen geri dönüşümlü görsel bulgular
2. Tamamen geri dönüşümlü duysal belirtiler
3. Tamamen geri dönüşümlü disfazik konuşma bozukluğu

C. Aşağıdakilerden en az 2'si:

1. En az bir aura belirtisinin 5 dakikadan uzun sürede gelişmesi ve/veya farklı aura belirtilerinin 5 dakikada gelişmesi
2. Her bir aura belirtisi 5 dakika ile 24 saat içinde sonlanır.
3. Aurasız migren ölçütlerini karşılayan baş ağrısının aura sırasında ya da auradan sonraki 60 dakika içinde başlaması

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

E. Diğer bir hastalıkla ilişkili olmaması

Not: AHM sıklıkla baziler tipte belirti verir

6.1.4.2.5. Sporadik Hemiplejik Migren

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

Tanı Ölçütleri

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

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

1. Tamamen geri dönüşümlü pozitif belirtileri (ışık titremeleri, noktalar ya da çizgiler) veya negatif belirtileri (görme kaybı) içeren görsel belirtiler
 2. Tamamen geri dönüşümlü pozitif özellikleri (toplu iğne ve iğne) veya negatif özellikleri (uyuşukluk) kapsayan duysal belirtiler
 3. Tamamen geri dönüşümlü disfazik konuşma bozukluğu
- C. Aşağıdakilerden en az iki tanesi olmalı:**
1. Beş dakika veya daha fazla sürede gelişen en az bir aura belirtisi veya 5 dakika veya daha fazla sürede ard arda gelişen farklı aura belirtileri
 2. Her belirti 5 dakikadan uzun, 24 saatten kısa sürmeli
 3. Aura sırasında veya aurayı izleyen 60 dakika içinde aurasız migren için olan tüm B-D ölçütlerini taşıyan baş ağrısı
- D. Birinci ya da ikinci derece akrabalarda A-E ölçütlerinin tamamını taşıyan ataklar olmamalı**
- E. Başka bir organik hastalık işareti olmamalı**

6.1.4.2.6. Baziler Tip Migren (Baziler Arter Migreni, Baziler Migren)

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

Tanı Ölçütleri

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

C. Aşağıdakilerden en az bir tanesi olmalı:

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

2. Her belirti 5–60 dakika sürmeli

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

E. Başka bir organik hastalık işareti olmamalı

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

6.1.4.3.1. Tekrarlayıcı Kusmalar

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

Tanı Ölçütleri

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

B. Tekrarlayan ataklar, yoğun bulantı ve kusma 1 saat – 5 gün devam eder,

C. Ataklardaki kusma en az saatte 4 kez olur ve 1 saat sürer,

D. Ataksız dönemde normaldir,

E. Başka bir hastalığa bağlı değildir.

6.1.4.3.2. Abdominal Migren

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

Tanı Ölçütleri

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

B. 1–72 saat süren karın ağrısı,

C. Karın ağrısı aşağıdaki özelliklerden tümünü karşılamalı:

1. Orta hatta göbek etrafında yerleşim,

2. Künt vasıflı,

3. Orta-ağır Şiddetli,

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

1. İŐtahsızlık,

2. Bulantı,

3. Kusma,

4. Solukluk,

E. Başka bir hastalığa bağlı olmamalı.

6.1.4.3.3. Çocukluk Döneminin İyi Huylu, Ataklarla Giden Baş Dönmesi

Tanım: Kısa süreli baş dönmesi atakları olur. Uyarıcı belirtiler yoktur. Kendiliğinden geçer. Bazı ataklarda baş ağrısı ile birlikte ilişkili olarak nistagmus veya kusma görülebilir.

Tanı Ölçütleri

A. B-D' yi karşılayan en az 5 atak

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

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

D. EEG normaldir.

6.1.4.4. Retinal Migren

Tanım: Tekrarlayan ataklar Şeklinde monooküler görsel bozukluk (skotom, körlük) ve eşlik eden migren baş ağrısı vardır.

Tanı Ölçütleri

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

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

C. 1.1. Aurasız migren ölçütlerini karşılayan baş ağrısının aura sırasında ya da 60 dakika içinde başlaması,

D. Normal oftalmolojik muayene,

E. Başka bir hastalığa bağlı değildir.

6.1.4.5. Migren Komplikasyonları

6.1.4.5.1. Süreğen Migren

Tanım: İlaç aşırı kullanımının bulunmadığı, ayda 15 ya da daha fazla gün olan, toplam 3 aydan fazla olan migren baş ağrısı.

Tanı Ölçütleri

Son 3 ay için ayda 15 gün veya daha fazla süre için 1,1 aurasız migren ölçütlerinden C ve D' nin karşılanması, başka bir hastalığa bağlı olmaması.

6.1.4.5.2. Migren Statusu

Tanım: 72 saatten uzun süren ve işten düşüren migren atağının olması.

Tanı Ölçütleri

- A. Hastadaki mevcut baş ağrısı atağı 1.1. aurasız migren ölçütlerini süre haricinde karşılar.
- B. Baş ağrısında aşağıdakilerden ikisinin olması:
 - 1. 72 saatten uzun sürmesi.
 - 2. Ağır şiddette olması.
- C. Başka bir hastalığa bağlı değildir.

6.1.4.5.3. İskemi Olmaksızın Dirençli Aura

Tanım: 1 haftadan uzun süren aura belirtileri vardır.

6.1.4.5.4. Migrene Bağlı İnfarkt

Tanım: Bir ya da daha fazla migren aurası iskemik beyin lezyonu ile ilişkilidir. Görüntüleme ile ilgili bölgede infarkt alanı tespit edilir. 60 dakikanın üzerinde seyreden auralı tek atak dışında tüm ağrıları auralı migrene uyar.

6.1.4.5.5. Migrene Bağlı Epileptik Nöbet

Tanım: Migren aurası tarafından tetiklenen nöbettir. Burada migren aurası sırasında ya da sonraki 1 saat içinde nöbet vardır.

6.1.4.6. Olası Migren (Migrenöz Bozukluk)

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

6.1.4.6.1. Olası Aurasız Migren

Tanı Ölçütleri

- A. 1.1. Aurasız migren için A-D tanı ölçütlerinden biri dışında tümünü karşılayan ataklar
- B. Başka bir organik bozuklukla ilişkili olmamalı

6.1.4.6.2. Olası Auralı Migren

Tanı Ölçütleri

- A. 1.2. Auralı migren veya onun herhangi bir alt formu için A-D tanı ölçütlerinden biri dışında tümünü karşılayan ataklar
- B. Başka bir organik bozuklukla ilişkili olmamalı.

6.1.5. Migren Baş ağrısının Fiziopatolojisi

Birincil baş ağrıları arasında migren patogenezinin yönelik uzun yıllardır araştırmalar yapılmaktadır. Bu çalışmaların sonucu olarak baş ağrısının temel mekanizmaları aydınlatılabilmiş ve trigeminovasküler sistem ile ağrıya eşlik eden periferik mekanizmalar büyük ölçüde tanımlanmıştır. Fonksiyonel görüntüleme yöntemleri ile migren baş ağrısı sırasındaki beyin sapı aktivasyonu gösterilmiştir. Genetik ve nörofizyolojik inceleme ile migrenin bir alt grubunda nörotransmitter salınımında kritik rol alan iyon kanalı mutasyonları saptanmıştır. Migrenin birincil nöronal bir süreç olduğu düşünülmektedir (Levis D.W. 2004, Silberstein S. 2004).

Esas itibariyle migrenin altında yatan, aşırı uyarılabilir bir serebral korteksin varlığıdır. Muhtemelen birçok gen üzerindeki etkiler de nöronal iyon kanallarında (özellikle de kalsiyum iyon kanalları) bozukluklara sebep olmaktadır. Serebral korteksin aşırı uyarılabilirliği ile birlikte iç veya dış etkenlerle tetiklenen nöronal depolarizasyon ve sonuçta oluşan “Yayılan Kortikal Depresyon” (CSD) dalgası, migrendeki aura ve trigeminovasküler sistemin aktivasyonundan sorumlu tutulmaktadır.

Özellikle son yıllarda elde edilen bilgiler doğrultusunda, migren fiziopatolojisinde vasküler teoriden uzaklaşmış ve entegre nörovasküler teori kabul görmüştür. Vasküler

teori, kranial damarlardaki vazospazm ve vazodilatasyon ile migren belirtilerinin ortaya çıktığını öne sürer. Entegre nörovasküler teoriye göre ise migren baş ağrısında nöronal aktivasyona ikincil olarak vasküler değişiklikler gerçekleşmektedir. Nöral olaylar sonucunda ağrıya duyarlı yapılardaki kan damarları genişlemekte, bu durum trigeminal sinir aktivasyonuna ve ağrıya yol açmaktadır. Bu mekanizmanın anlaşılması yeni tedavi seçeneklerinin ve trigeminal sinirden nöropeptid salınımını önleyecek yeni anti-migren ilaçların geliştirilmesini sağlamıştır (Türkiye Klinikleri 2003). Birincil baş ağrıları ve özellikle de migren baş ağrısı patogenezini anlamak için başın ağrı duyusunu taşıyan trigeminal siniri ve vasküler innervasyonu iyi bilmek çok önemlidir.

Trigeminal sinir oftalmik dalı aracılığıyla pia, araknoid ve duramaterdeki damarları, intrakraniyal damarların proksimalini yoğun bir biçimde innerve etmektedir. Trigeminal aksonların ve ağrı duyusunu algılayan reseptörlerin damar çevresindeki yerleşimi nedeniyle meninksler ve büyük damarlar ağrıya duyarlı olduğu halde trigeminal innervasyondan yoksun olan beyin parankimi ağrı duyusuna hassas değildir. Küçük çaplı trigeminal sinir liflerinin bir kısmı aksonal dallanma nedeniyle hem pia-araknoid (orta serebral arter) hem de dural damarları (orta meningeal arter) innerve etmektedir.

Trigeminal sinirin periferik aksonlarının aktivasyonu ağrı duyusunu trigeminal ganglionla ulaştırır. Trigeminal ganglionlara ulaşan ağrı duyusu da trigeminal sinirin santral aksonları aracılığıyla, sinirin ikinci nöronlarının bulunduğu ve C2 seviyesinden bulbusa kadar uzanan trigeminal nucleus kaudalise (TNC) iletilir. Periferik trigeminal aksonların aktivasyonu bir yandan da antidromik olarak içerdiği nöropeptitlerin (CGRP, substance P, nörokinin A) perivasküler alana salınmasıyla vazodilatasyon, kan akımı artışı ve protein ekstrasvazasyonuna, yani nörojenik inflamasyona neden olur. Bu vazodilatasyon ve ödem perivasküler trigeminal aksonların daha fazla uyarılmasına ve beyin sapındaki trigeminal nükleusta çfös ekspresyonuna yol açarak daha fazla ağrıya yol açmaktadır. Günümüzde migren modellerinde nörojenik inflamasyonun varlığı gösterilmiştir. Etkili bir tedavi edici ilaç olan triptanlarla nörojenik inflamasyon bloke edilebilmektedir.

Ataklar arasında CGRP düzeylerinin yüksek bulunması da periferik trigeminal aktivasyonun bir göstergesidir. Ağrının TNC'den ön beyin bölgelerine iletilmesi sırasında beyin sapındaki çoklu sinaptik bağlantıları nedeniyle superior salivator nükleus uyarılmakta, ganglion pterigopalatinum ve ganglion oticum aracılığı ile parasempatik aktivasyonla NO ve VIP salınmakta ve bu yolla da vazodilatasyona neden olmaktadır

(Türkiye Klinikleri Ağustos 2003, Bolay H 2002) Ağrı duyusu TNC'den çıkarak beyin sapında orta hattı çaprazlayıp trigeminal lemniskus içinde talamusa ulaşır. Buradan da kortekse, birincil duyu merkezine (3.1.2 Brodman alanı) ve singulat kortekse ulaşır. Ağrıya eşlik eden affektif ve emosyonel durumdan ise parabrakial nükleus, talamusun intralaminar nükleusu, amigdala ve insüler korteksi içine alan farklı bir yolağın aktivasyonu sorumludur (Jensen R 1999).

Beyin sapı yapılarının migren atakları sırasında aktive olduğu PET ve fMRG çalışmalarıyla gösterilmiş, bu bulgulara dayanarak beyin sapının migren ağrısının jeneratörü olabileceği de öne sürülmüştür. Trigemino-vasküler nosiseptif uyarıların akomodasyonunda lokus seruleus ve dorsal rafe çekirdekleri gibi aminerjik beyin sapı çekirdeklerinin önemli rol oynadığı görüntüleme çalışmalarıyla ortaya çıkarılmıştır. Bu yapılar serebral kan akımını düzenleyebilmekte ve kortikal nöronal uyarılabilirliği etkileyebilmektedir. Yine bu yapıların trigemino-vasküler sistemi dolaylı veya doğrudan etkilemesiyle de ağrının ortaya çıkabileceği bir ihtimal olarak görülmektedir. Ancak başka bazı ağrılı durumlarda da aynı beyin sapı bölgelerinde aktivasyonun gözlenmesi söz konusu bölgelerin migrene ne kadar özgül olduğunun sorgulanmasına neden olmaktadır. Görüntüleme yöntemleri ile saptanan beyin sapı aktivasyonu ağrının modülasyonu ile daha ilişkili gibi görünmektedir (Türkiye Klinikleri Ağustos 2003). Auralı migrenli hastaların yaklaşık %30'unda ağrıdan 20–40 dakika önce ortaya çıkan somatosensoryel belirtilere bir lobdan kaynaklanan, yayılan nöronal depolarizasyon sonucunda ortaya çıkan “Yayılan Kortikal Depresyon dalgası” (CSD) neden olmaktadır (Levis D.W. 2004).

Son zamanlarda fMRG ve PET çalışmaları ile görsel aura belirtilerinin altında yatan patofizyolojik mekanizmaların Leao'nun yayılan kortikal depresyon dalgaları olduğu gösterilmiştir. Bu durum yayılan kortikal potansiyelde ani azalma, ekstrasellüler iyon konsantrasyonunda ve nörotransmitterlerde geçici artış, buna eşlik eden hiperemiyi takip eden uzun süreli nöronal uyarılabilirlikte artma ve kan akımında azalmayla karakterize yavaş yayılan (2–6 mm/dakika arası, ortalama 3 mm/dakika) bir dalganın korteks boyunca ilerlemesidir. Migren ağrısı sırasında da oksipital korteksten başlayarak öne doğru yayılan hiperemi ve ardından oligemi dalgasının görsel belirtilerle bağlantılı olarak ortaya çıktığı gösterilmiştir. Daha ötesi kortekste oligemi migren ağrısı sırasında da sürmekte, bazı aurasız migren ağrılarında da gözlenebilmektedir. Migren ağrısının üretiminden temelde iki mekanizmanın sorumlu olduğu düşünülmektedir:

- 1) Meningeal damarlarda nörojenik inflamasyon,
- 2) Periferik ve santral trigeminal afferentlerin duyarlılaşması (Lewis D.W. 2004; Türkiye Klinikleri Ağustos 2003).

Migren patofizyolojisine açıklık getiren diğer bir gelişme de serotonin reseptörlerinin alt tiplerinin ve dağılımlarının keşfi ile birlikte vazokonstrüktör özellikleri nedeniyle kullanılan ergot alkaloidlerinin 5HT-1B/D reseptör agonisti olduğunun anlaşılmasıdır. Daha sonra bu reseptörlerin spesifik agonisti olan triptanlar etkin migren ilaçları olarak geliştirilmiştir. Bu 5HT-1B/D reseptörleri trigeminal akson uçlarında yoğun olarak bulunmakta ve trigeminal aktivasyonu ve dolaylı olarak nöropeptit salınımını ve nörojenik inflamasyonu inhibe etmektedir. Ergotamin, dihidroergotamin ve sumatriptan 5HT-1A reseptörü agonisti olup akut migren tedavisinde etkilidir. Migrende koruma tedavisinde kullanılan pizotifen, metiserjid ve siproheptadin de 5HT1 antagonisti olarak etkisini göstermektedir (Türkiye Klinikleri Ağustos 2003).

Migrenli insanların beyinlerinin nicelik ve nitelik açısından migrenli olmayan olgulardan farklı olduğu düşünülmektedir. Migrenli hastalarda transkranyal manyetik stimulasyonla yapılan çalışmalarda beynin uyarılma eşiğinin daha düşük olduğu ve antiepileptik ilaçlardan valproik asitle bunun normale çevrildiği gösterilmiştir. Bu değişiklikler özellikle auralı migrenlilerde daha belirgin saptanmıştır (Türkiye Klinikler Ağustos 2003). Migren genetik olarak multifaktöryel bir hastalık olarak ele alınmaktadır. Oldukça heterojen bir hasta grubunun olması da genetik çalışmaları güçleştirmektedir. Ancak auralı migrenin en ağır formunu oluşturan, otozomal dominant geçen ailesel hemiplejik migren hastaları gibi homojen alt grupların genetik incelemesi hastalığın patogenezeine ait çok önemli keşiflerin yapılmasını sağlamıştır.

Ailesel hemiplejik migren hastalarında yaklaşık ailenin yarısında 19. kromozomda yer alan nöronal P/Q tipi kalsiyum kanallarının alfa-1a alt ünitesini kodlayan CACNA1A genindeki missense mutasyon mevcuttur. Son zamanlarda ikinci AHM gen (AHM2) mutasyonu 1. kromozomda (1q23) Na/K-ATPaz geninde saptanmıştır. Diğer kanal patolojilerinin de migren patofizyolojisinde yer alması olasıdır. Aurasız migrende daha farklı genlerin etkilenebileceği düşünülmektedir. Özet olarak genetik yatkınlığı olan kişilerde iç ve dış uyaranların tetiklenmesiyle ve normalde duysal girdiyi düzenleyen beyin sapı mekanizmalarının fonksiyon bozukluğu ile birlikte migren baş ağrısının ortaya çıktığı kabul edilmektedir.

6.1.5.1. Migren ve Elektrofizyolojik Testler

Migren patofizyolojisinde, hem nöronal hem de vasküler komponentler yer almaktadır. Etkilenen nöronal yapılar; serebral korteks, beyin sapı, trigeminovasküler sistemin hem periferel hem de santral komponentleridir. Son otuz yılda migrenli hastalarda görsel ve işitsel uyarılmış potansiyeller, P 300, blink refleksi, sempatik deri cevabı, kalp hızı değişkenliği, elektromiyografik ve elektroensefalografik teknikler gibi pek çok elektrofizyolojik testler uygulanmıştır. Migrenli hastalarda kontrollere göre görsel uyarılmış potansiyellerde daha yüksek amplitüdü P 100 dalgası elde edilmiş olup bazı çalışmalara latansında uzadığı görülmüştür. İşitsel uyarılmış potansiyeller, migrenli hastalarda çoğunlukla normal bulunmuştur. Sadece birkaç çalışmada, özellikle atak döneminde 5. dalga latansının uzadığı kayıt edilmiştir. P 300 çalışmalarında ise, P 300 amplitüdünün azaldığı ve latansının uzadığı gösterilmiştir. Kortikal uyarılmış potansiyellerdeki amplitüdlere artışı, ataklar arasındaki migrenlilerdeki kortikal hipereksitabilite hipotezini ortaya koymaktadır. Hipereksitabilite; cevap için gerekli eşğin azalmasına ve çok yüksek amplitüdü cevapların ortaya konulmasına neden olmaktadır. Elektromiyografik teknikler kullanılarak bakılan ve trigeminovasküler sistemin değerlendirildiği blink refleksinde, bazı araştırmacılar R2 komponentinin latansında uzama bulmuştur ki bu durum beyin sapı disfonksiyonunu yansıtmaktadır. Korneanın elektriksel stimülasyonu ile yapılan diğer blink refleksi metodunda, kontrol grubundakilere göre migrenlilerde interiktal dönemlerde daha düşük kornea refleksi eşği bulunmuştur.

Sonuç olarak migren hastalarında, trigeminal sistemin elektrofizyolojik incelemeleri segmental hipersensitivite veya inhibitör yolakların kontrolündeki azalmayı ortaya koymuştur. FHM'lilerde, P/Q tipi kalsiyum kanallarının disfonksiyonu, nöromusküler kavşakta asetilkolinin serbest bırakılmasında önemli bir soruna neden olmaktadır. Son yıllardaki çalışmalarda, özellikle auralı migrenlilerde tek lif elektromiyografisinde nöromusküler transmisyunun subklinik bozulduğu gösterilmiştir.

Elektroensefalografide ise, bazı migren hastalarında başağrısı ile aynı taraftaki hemisfer üzerinde fokal yavaşlamadan veya idiopatik nöbet geçiren hastalarda olduğu gibi fokal diken, keskin dalgalar veya daha yaygın diken dalga deşarjları görülmüştür (Ambrosini A ve ark, 2003).

6.1.6. Migren Baş ağrısının Kliniği

Migren öyküye dayanarak konan bir tanımdır. Fizik muayene, nörolojik muayene, laboratuvar ve görüntüleme incelemeleri normaldir. Muayene ve diğer incelemeler başka bir hastalığı dışlamak için yapılır (Winner P. 2004). Migren ataklar şeklinde gelen baş ağrılarıyla karakterize bir hastalık olmakla beraber nadiren başlangıcından itibaren her gün ağrısı olan hastalar da bildirilmiştir. Migrenli hastaların dörtte birindeyse ataklar halinde gelen baş ağrısı, aşırı ilaç kullanımı, artırıcı diğer etkenler veya eşlik eden diğer durumlar nedeniyle zaman içinde sıklaşıp günlük veya günaşırı gelen baş ağrısı karakterine bürünür.

Migren tanısı konurken öyküde baş ağrısı atağının özellikleriyle birlikte bu atakların zamansal seyri bilgi vericidir. Migren ataklarının sıklığı migrenli kişi için zamanla değişiklik göstermekle birlikte genellikle birkaç aylık zaman dilimleri içinde belirgin değişimler göstermez. Migreni olan hastanın %60 kadarında baş ağrısı atakları ayda bir ya da daha seyrek olurken %10 hastada ise ayda 5 veya daha fazladır. En sık görülen migren formu aurasız migren olup migren vakalarının %90'ını oluşturur. Geri kalan %10 olguda ise "auralı migren" atakları tek başına ya da aurasız migren atakları ile birlikte dir. Özgün bir migren atağı yalnızca baş ağrısı ile sınırlı değildir. Klasik bir migren atağı başlıca 4 evrede gerçekleşir:

- 1) **Öncü evre**
- 2) **Aura evresi**
- 3) **Baş ağrısı evresi**
- 4) **Ağrı sonrası evre**

1) Öncü Evre: Baş ağrısından saatler hatta bazen günler öncesinden başlayabilir. Belirtilerinden hipotalamusun sorumlu olduğu düşünülür. Bu evre migrenlilerin yarısından fazlasında görülür (Silberstein S.D. 2004, Türkiye Klinikleri Ağustos 2003, Silberstein S.D. 1998). Bu dönemin başlangıcı hasta tarafından net bir şekilde hatırlanmaz ancak iştah değişikliği (acıkma, susama, canı bir şey istememe), duyu durum değişikliği (huzursuzluk, depresyon, öfori), bilişsel bozukluk belirtileri (unutkanlık, beceriksizlik) ortaya çıkabilir.

2) Aura Evresi: Auralı migren atakları migrenlilerin %10 kadarında görülür. Bu evre sıklıkla baş ağrısından önce başlar ve hastalar öncü evreye göre daha açık bir şekilde

ifade edebilir. Aura evresi 4 dakikadan uzun ve 60 dakikadan kısa sürer ve aura evresini takiben en çok 1 saat içinde ağrı başlar (International Headache Society 1998, Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society). Nadir olarak aura evresi baş ağrılarıyla birlikte başlar. Az bir hastada aura evresi 1 saatten fazla sürebilir.

Aura evresini bazen baş ağrısı izlemeyebilir. Aura evresindeki bulgular çoğu kez görseldir ve bunlar çoğunlukla yarı alanı görmeme (hemianopi), yarım görme alanında bazen de bütün görme alanında parlak ışıklar veya karanlık noktalar görme, zigzag çizgiler görme şeklindedir. Seyrek olarak aura bulguları duysal (hemihipoestezi veya parestezi), motor (hemiparezi veya pleji), afazi, oftalmopleji, beyinsapı işlev bozukluğu (baziler belirtiler; çift görme, bulantı, kusma, baş dönmesi, motor veya duysal kusurlar, dizatri gibi bulguların biri, birkaçı ya da tümü) şeklinde olabilir ve bunlara görsel bulgular eşlik edebilir veya etmeyebilir. (Türkiye Klinikleri Ağustos 2003).

3) Baş ağrısı Evresi: Baş ağrısının şekli, süresi, şiddeti ve eşlik eden bulguları hastadan hastaya veya ataktan atağa değişebilir. Bununla birlikte çoğunlukla ağrı başlangıçta tek yanlı olup ilerleyen saatlerde diğer yana da yayılabilir ya da aynı yanda devam edebilir. Hastaların %30'unda ise başlangıçtan itibaren iki yanlı başlar. Ağrı zonklayıcı özelliktedir. Şakak ve göze yayılım gösterir. Ağrı çoğu zaman ensede de hissedilir. Ağrılar çoğunlukla orta ve ileri derecededir. Hafif ağrılar seyrek görülür.

Migren ağrısı tipik olarak günlük bedensel hareketlerle (merdiven çıkmak v.b.) artış gösterir. Ağrı sırasında çoğunlukla ışığa duyarlılık (fotofobi) ve sese duyarlılık (fonofobi) vardır. Ağrılı kişi loş ve sessiz bir ortam arayışındadır. Sıklıkla kokuya artmış duyarlılık (osmofobi) bulunur. Genellikle ağrı başladıktan bir süre sonra bulantı hissi olur ve bazen kusma da gerçekleşir. Ağrı çoğunlukla 4 saatten uzun sürer ve ilaç kullanılmasa dahi genellikle 72 saat içinde sonlanır. 4 saatten kısa süren ya da 72 saatten uzun süren ağrı atakları olan migren hastaları da vardır ama bunlar az sayıdadır. Uyku çoğunlukla ağrıyı dindiricidir (Türkiye Klinikleri Ağustos 2003).

4) Ağrı Sonrası Evre: Ağrının geçmesinden sonraki evredir. Ağrı geçtikten sonra çoğu zaman atak bitmez. Bu evrede hasta yorgunluk, bitkinlik, tedirginlik hisseder. Bazen de aşırı iyilik hissi olabilir. Ağrı sonrası evre saatler veya gün boyu sürebilir. Migren atağı sırasında baş ağrısının neden olduğu yetersizlikler hesaplanırken ağrıdan sonraki bu dönemde göz önünde bulundurulmalıdır. Çünkü ağrısız olan bu dönemde hasta bahsedilen

belirtiler nedeniyle hala günlük işlevlerine dönemeyebilir (Türkiye Klinikleri Ağustos 2003).

6.1.7. Migrenin Tetikleyicileri

Bazı migrenli hastalar baş ağrısı ataklarının nedensiz bir şekilde başladığını ifade ederler, ancak çoğunlukla hormonal değişimler gibi içsel ya da hava değişimi, bazı kokular vb. gibi bir dışsal tetikleyici ya da tetikleyiciler birlikteliği ağrıyı başlatır. Her migreni olan kişi tetikleyici bu etkenlere aynı duyarlılıkta olmayabilir. Bazılarında tek bir tetikleyici faktör ağrıyı başlatabilirken bazılarında da birkaç tanesinin birlikte olması ancak ağrıyı başlatabilir. Örneğin tek başına bilgisayar başında çok çalışmak ağrıyı başlatmazken, çalışma sonrasında alkol alımı, geç yatmak ve sabah da kahvaltayı geciktirmek atağı başlatabilir.

Migreni en sık olarak tetikleyenler stres, menstruasyon, az uyumak, fazla uyumak, öğün atlamak, yorgunluk, hava değişimleri (nem, basınç, rüzgâr), alkol (özellikle şarap, bira), koku (parfüm ya da keskin kokulu kimyasallar), parlak ışık, sigara dumanı, yüksek rakım, öksürük, bazı gıdalardır. Bu tetikleyicilerin çoğu migren dışı baş ağrılarında da tetikleyici özelliğe sahiptirler. Koku, sigara dumanı, hava değişikliği ve parlak ışık diğerlerine göre daha çok migrene özgü tetikleyicilerdir. Gıdalar içinde de peynir, alkol (özellikle kırmızı şarap), nitratlı besinler sayılabilir. Az sayıda hastaya özgü başka gıdalar da bildirilmiştir.

6.1.8. GERİLİM TİPİ BAŞ AĞRISI

6.1.8.1. Gerilim Tipi Baş Ağrısının Tanımı ve Epidemiyolojisi

Birincil baş ağrıları içinde en sık görülen baş ağrısı tipidir. Görülme sıklığı %30–78 civarındadır (Ewans R.W. 2005). Diğer birincil baş ağrılarında olduğu gibi ortaya çıkma yaşı 20 yaş civarındadır, ancak her yaşta görülebileceğini unutmamak gerekir. Migrende olduğu gibi çok belirgin olmamakla birlikte, kadınlarda daha sık görülmektedir (Silberstein S.D. 2004). Kadın/Erkek oranları 1.04 ile 1.8 arasında değişebilmektedir (Türkiye Klinikleri 2003). Prevalansı 20 ile 50 yaşları arasında maksimum düzeydedir, daha ileri yaşlarda azalır.

Gerilim tipi baş ağrıları epizodik ve kronik olmak üzere iki tipe ayrılmaktadır. Epizodik baş ağrıları ise sık ve seyrek olarak sınıflandırılabilir (Ewans R.W. 2005) Sık karşılaşılan tip EGTBA olup görülme sıklığı yaklaşık %30 dur (İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp. Fak. Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri 2002) Fiziksel ve psikososyal stres, menstrüasyon, postür bozuklukları, anksiyete, depresyon ve somatoform bozukluklar tetikleyen faktörler arasında yer alır. IHS kriterlerine göre EGTBA tekrarlayıcı baş ağrısı epizodları olarak tanımlanır. Yaşam boyu prevalansı erkeklerde %65–69, kadınlarda ise %66-88'dir; bir yıllık prevalansı ise erkeklerde %63, kadınlarda %86'dır (Ewans R.W. 2005). Atak sıklığı ayda ortalama 2,9 gün veya yılda ortalama 35 gündür; bu kişilerin çoğu ayda birden az atak geçirirken, yaklaşık üçte ikisinde ayda ikiden fazla atak olabilir (Türkiye Klinikleri Nöroloji 2003).

GTBA nedeni ile hastaların %18'i normal aktiviteyi bırakmak zorunda kalırken, %44'ü aktivitelerinde kısıtlanma yaşamaktadır. Bu kısıtlanmaya karşın, migren hastalarının % 40'ının, GTBA hastalarının ise %80'den fazlasının baş ağrısı nedeniyle doktora görünmediği saptanmıştır (Silberstein S.D. 2004). Yılda ortalama 1000 çalışan kişide migren nedeniyle 270 iş günü, GTBA nedeniyle 820 iş günü kaybı gerçekleştiği belirtilmiştir (Ewans R.W. 2005) Sık epizodik GTBA geçiren bireyler kronik gerilim tipi baş ağrısı (KGTBA) açısından da risk altında olabilir. Baş ağrısı sıklığının artması ve epizodik baş ağrısının kronikleşmesine transformasyon adı verilir. Ergotamin ve/veya analjeziklerin aşırı kullanımı transformasyona yol açan en sık etkidir. Her ne kadar GTBA daha çok dış faktörlerle ilişkili bulunsada da, yeni çalışmalar KGTBA'sında ailesel kümelenmenin rolüne dair veriler sunmaktadır. Russel ve arkadaşlarının, KGTBA'nın birinci dereceden akrabalarda ve eşlerdeki sıklığını inceledikleri çalışmada, bir yıl boyunca, birinci dereceden akrabalarda rölatif risk 3.2 iken, eşlerdeki rölatif risk 1,2 bulunmuştur (Türkiye Klinikleri Nöroloji 2003)

6.1.8.2. Gerilim Tipi Baş Ağrısının Klinik Özellikleri

Klasik olarak GTBA'nın herhangi bir prodrom belirtisi veya aurası yoktur. Ağrı künt, acıyıcı, zonklayıcı olmayan, gerginlik, sıkışma veya basınç hissi seklindedir ve genellikle hafif-orta şiddettedir (İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri 2002). Hastaların çoğunda baş ağrısı iki yanlıdır, ancak yerleşimi her hastada ve her atakta değişebilir (Ewans R.W. 2005). Atak sırasında sıklıkla lokalizasyon

değişebilir. Oksipital yerleşim frontal ve temporal yerleşime oranla daha seyrek görülür. Bazı hastalarda boyun ve çene ağrısı, temporomandibuler eklemlerle ilgili ciddi sorunlar görülebilir. Tek taraflı baş ağrısı hastaların %10-20'sinde olabilir (Silberstein S.D. 2004).

Kafa derisi hassasiyeti migren ve GTBA hastalarında, baş ağrısı sırasında baş ağrısız kontrollere göre daha sıktır ve günlerce devam edebilir. GTBA sıklıkla günlük aktiviteleri etkilemez ve normalde fizik aktivitenin baş ağrısının şiddeti üzerine etkisi yoktur (Türkiye Klinikleri Nöroloji 2003). Hastaların çoğunda herhangi bir ilişkili belirti yoktur, ancak bazıları hafif fotofobi, fonofobi veya bulantı tanımlayabilir (İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fak. Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri 2002). Uykusuzluk sık rastlanan bir tetikleyici faktördür ve sağlıklı gönüllülerin %39'unda uyku deprivasyonu sonrasında GTBA görülür (Türkiye Klinikleri Nöroloji 2003) GTBA için herhangi bir tanı testi yoktur. Sekonder organik baş ağrısı tipleri sıklıkla GTBA'ya taklit eden belirtiler gösterebilirler. Perikraniyal duyarlılık diğer birincil baş ağrılarında olduğu gibi, semptomatik baş ağrılarında da görülebilir.

6.1.8.3. Gerilim Tipi Baş Ağrısının Patofizyolojisi

Miyofasiyal mekanizmalar GTBA patofizyolojisinde önem taşımaktadır ve perikraniyal miyofasiyal yapılarda hassasiyet en karakteristik klinik bulgudur (Türkiye Klinikleri Nöroloji 2003, Ad Hoc Committee 1962). Bu perikraniyal kaslardan kaynaklanan nosiseptif uyarıların baş ağrısının tetiklemesinde rolü olduğu düşünülmektedir. Periferik nosiseptör, servikal TCN veya supraspinal nöron düzeyinde sistemin duyarlılaşması ya da supraspinal yapılardan inen antinosiseptif aktivitenin azalmasının miyofasiyal ağrı ve hassasiyete yol açan muhtemel etkenler olduğu düşünülmektedir (Türkiye Klinikleri Nöroloji 2003).

Miyofasiyal ağrının kesin mekanizması bilinmemektedir. Lokal iskemi, mekanik uyarı, kimyasal mediyatörler, metabolizma veya mikro-dolaşımda bozukluk gibi çeşitli nedenler A ve C liflerini uyarıp duyarlı hale getirmektedir. Mekanik gerilme, iskemi ve inflamasyonun olası rolü yaygın olarak çalışılmıştır (Ashina S. 2005). Uzun süreli sabit veya tekrarlayıcı aktivite sonrası perikraniyal kaslarda hassas noktaların ve GTBA'nın geliştiği bilinmektedir. Bu mekanizmaları açığa kavuşturmak amacıyla tasarlanan bir çalışmada GTBA olan kişilerde sabit bir egzersiz sırasında hassas noktalarda laktat düzeyinde belirgin değişiklik olmaksızın kan akımında azalma saptanmıştır. Bu bulgu

artmış santral duyarlılaşma ve ikincil olarak artmış sempatik girdiye bağlanmıştır (Türkiye Klinikleri Nöroloji 2003).

Migrende beyin damarlarında ve meningeal ağrı duyusunu taşıyan reseptörlerde aktivasyon ön plana çıkarken, gerilim baş ağrısının patofizyolojisinde boyun ve yüz kasları önem taşımaktadır. GTBA'nın patofizyolojisinde inflamasyon üzerinde de durulmuştur. Serotonin, bradikinin, potasyum iyonları iskelet kası nosiseptörleri için etkili kimyasal uyarıcılardır. Mediyatörlerin etkileşimi kas nosiseptörlerinin periferik duyarlılaşmasına neden olduğu düşünülmektedir. Bradikinin, serotonin, histamin, prostoglandin E2'nin trapez kasına yavaş infüzyonunun sık EGTBA hastalarında belirgin ağrıya ve kas hassasiyetine yol açtığı gösterilmiştir.

KGTBA hastaları ile sağlıklı kontrol grubunda inflamatuvar medyatör ve metabolitlerin (bradikinin, adenozin 5-fosfat, glutamat, glikoz, üre, prostoglandin E2) miktarı karşılaştırılmış ve anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Ashina M. 2000). GTBA da NO sentetaz inhibitörünün baş ağrısını ve kas sertliğini azaltırken, NO sağlayıcı gliseril trinitratın KGTBA hastalarında sağlıklı kontrollere oranla daha fazla baş ağrısına yol açtığı belirtilmiştir (Ashina M 1999). Plasebo kontrollü bir çalışmada NO sentetaz inhibitörü KGTBA ağrısını anlamlı olarak azaltmış ve bu durum ağrıda NO oluşumunun rolü olabileceğini akla getirmiştir (Ashina M. 2000).

Kandaki başlıca serotonin kaynağı olan trombositler, dolaşımda mevcut olan düzeyin yaklaşık %98'inden sorumludur. EGTBA hastalarında trombosit 5-HT (5-Hidroksi triptamin) alımında azalma, plazma 5-HT düzeyinde artma saptanmıştır (Ashina M. 2000). Bazı EGTBA hastalarında ağrı sırasında plazma serotonin düzeyi yüksek bulunurken, bazılarında düşük bulunmuştur (Leira R. 1993, Kitano. 1994).

Serotonerjik disfonksiyonun nosiseptif yolların santral sensitizasyonuna neden olarak, GTBA'nın KGTBA'na dönüşümüne yol açabileceği belirtilmektedir (Ashina S. 2005). KGTBA hastalarında trombosit, GABA düzeyleri migren ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı yüksek bulunmuştur (Kowa H. 1992). EGTBA hastalarında baş ağrısı sırasında dolaşımdaki plazma epinefrin, norepinefrin ve dopamin düzeyleri de daha düşük bulunmuştur. Bu durum sempatik aktivitenin azaldığını düşündürmektedir.

6.1.8.4. Gerilim Tip Baş ağrısı Tanı Kriterleri (IHS 2004)

6.1.8.4.1. Epizodik Gerilim Baş Ağrıları (EGTBA)

Tanım: Baş ağrısı dakikalar-günler sürer, iki taraflı, basınç ya da sıkıştırıcı vasıflı ve hafif-orta şiddetlidir. Günlük bedensel hareketlerle şiddetlenmez. Bulantı yoktur. Fotofobi ya da fonofobi olabilir.

6.1.8.4.1.1. Sık Olmayan Epizodik GTBA

Tanı Ölçütleri

- A.** B-D' yi tam karşılayan ayda 1 günden az (<12 gün/yıl) olan en az 10 atak
- B.** Baş ağrısı ataklarının 30 dk- 7 gün arasında sürmesi
- C.** Aşağıdakilerden en az 2 tanesinin olması:
 - 1. İki taraflı yerleşim
 - 2. Basınç/sıkıştırıcı vasıflı
 - 3. Hafif-orta şiddetli
 - 4. Günlük bedensel hareketlerle artmayan ağrı
- D.** Aşağıdakilerden 2 tanesinin olması
 - 1. Bulantı ya da kusmanın olmaması
 - 2. Fotofobi ya da fonofobiden birden fazlasının olmaması
- E.** Başka bir organik bozuklukla ilişkili olmamalı

6.1.8.4.1.2. Sık Epizodik GTBA

Baş ağrısı atakları, ≥ 1 ve < 15 gün/ayda en az 10 baş ağrısı atağı, en az 3 ay boyunca (≥ 12 ve < 180 gün/yıl) olmalı, sık olmayan epizodik GTBA'sında belirtilen B-D kriterlerini tam olarak karşılamalıdır.

6.1.8.4.2. Süreğen GTBA

Tanı Ölçütleri

- A.** Son 3 ay boyunca ayda ≥ 15 gün baş ağrısı atağı olması (≥ 180 gün/yıl) ve B-D tam olarak karşılanmalıdır.
- B.** Baş ağrısı saatler içinde sonlanır ya da süreğendir
- C.** Aşağıdakilerden en az 2 tanesinin olması

1. İki taraflı yerleşim
2. Basınç/sıkıştırıcı vasıflı
3. Hafif-orta şiddetli
4. Günlük bedensel hareketlerle kötüleşmeme

D. Aşağıdakilerden 2'sinin olması

1. Hafif bulantı ya da fotofobi ya da fonofobiden bir tanesi
2. Ya orta ya da ağır bulantı ya da kusma

E. Başka bir hastalığa bağlı değildir

6.2. GÖZ KIRMA REFLEKSİ

Göz kırpma istemli, spontan ve refleks olarak yaratılabilen, göz gibi çok önemli bir organı korumaya yönelik bir devinim kompleksidir. Göz kırpma devinimi levator palpebra kasının tonik aktivitesinin geçici kaybı veya gevşemesi, göz kapakları ve periorbital bölgeyi çepeçevre saran orbikülaris oküli kasının ise hızlı-fazık kasılması ile birlikte gider. Bu resiprokal innervasyon bazı fizyolojik ayrıntıları içerse bile, hem istemli hem de spontan ve refleks göz devinimleri için geçerlidir (Ertekin C. 2006).

Supraorbital sinirin (SOS) tek taraflı olarak yüzeysel bipolar elektrotlar ile uyartılması ve yüzeysel/igne elektrotlar ile orbikülaris oküli kaslarından iki taraflı kayıtlanması sonrasında elde edilebilen polisaptik refleks Göz Kırpma Refleksi (GKR) olarak bilinir (Oh J.S. 1993, Preston D.C. 2005). SOS'un uyartılması ile orbikülaris oküli kaslarından elde edilen yanıtlar erken ipsilateral R1, geç bilateral R2 yanıtlarıdır (Ertekin C 2006, Kugelberg E. 1952).

GKR'nin afferent arkını trigeminal sinirin duysal lifleri, efferent arkını ise fasiyal sinirin motor lifleri oluşturur (Kimura J. 2001, Shahani. 1972). Klinik ve patolojik çalışmalar, R1'in ponsa V. kranial sinirin ana duysal çekirdeği üzerinden, R2'nin medulla oblongatada spinal çekirdek ve VII. Sinir üzerinden yayıldığını ileri sürmüştür (Oh J.S. 1993, Kaplan P.E. 1980, Ongerboer de Visser B.W. 1978). R1 ve R2, özellikle R2 beyin sapında geniş bir nöral ağ organizasyonu içinde yer aldığından beyin sapı hastalıklarından sıklıkla etkilenir. Başlıca etkilenme alanları fasiyal ve trigeminal sinir lezyonları ile pons ve bulbus tutuluşlarıdır (Ertekin C. 2006, Kimura J. 1952)

GKR, çalışmaları son yüzyılın orta yarısından itibaren göze çarpmaktadır. Rutin EMG pratiğine girmiş ve yararı kanıtlanmış bir elektrodyagnostik testtir. İdiyopatik fasiyal sinir paralizisinin değerlendirilmesi ve prognozunun tayini açısından sık olarak kullanılmaktadır (Ertekin C. 2006, Kimura J. 1952, Kimura J. 1969, Kimura J. 1976). Ayrıca; trigeminal sinir lezyonları (Ertekin C. 2006, Oh J.S. 1993, Kimura J. 2001, Kimura J. 1970, Ongerboer de Visser B.W. 1974), hemifasiyal spazm (Ertekin C. 2006, Oh J.S. 1993, Kimura J. 2001, Kimura J. 1969, Auger R.G. 1979), fasiyal kasların sinkinezisi (Shahanı B.T. 1972, Kimura J. 1975), fasiyal paralizi sonrası gelişen aberan rejenerasyon (Kimura J. 2001, Kimura J. 1975) , beyin sapı ve spinal kordun multifokal lezyonları (Ertekin C. 2006, Kimura J. 2001, Kimura J. 1973, Ongerboer de Visser B.W. 1996), lateral medullar sendrom (Kimura J 1972 Ongerboer de Visser 1978, Ongerboer de Visser 1996), multipl skleroz (Ertekin C. 2006, Kimura J. 2001, Kimura J. 1970, Kimura J. 1975, Khoshbin 1981), pontoserebellar köşe tümörleri (Kimura J. 1970, Eisen A. 1974) , polinöropatiler (Kimura J. 1971, Stamboulis E. 1987), kortikal, kortikobulber tutulum ve hemisferik lezyonlar (Ertekin C. 2006, Kimura J. 2001 ,Kaplan P.E. 1980, Ongerboer de Visser 1981), ekstrapiramidal hastalıklar (Ertekin C. 2006) gibi klinik durumlarda da çalışılabilmektedir.

Bu temel klinik durumların haricinde hidrosefali (Sandyk R. 1982), migren (Raudino F. 1990), antiepileptik ilaçların etkileri (Lancman M.E. 1993), Miller Fisher sendromu (Sauron B. 1984), sefalik tetanoz (Mamoli B. 1977), Meige sendromu (Rossi B. 1989) gibi spesifik alanlarda da çalışılmıştır.

6.2.1. Göz Kırpma Refleksi Hakkındaki Genel Bilgiler

Herhangi bir uyarıya karşı gelişen istem dışı tepkiye refleks denir (Utkan K. 1991). GKR ise çok değişik uyarıların ortaya çıkabilen bir reflekstir. Kornea refleksi, glabellar bölgeye refleks çekici ile vurma, aniden gelen yüksek tonlu bir gürültü, aniden verilen parlak bir ışık veya yüz derisine ağırlı uyarın verilmesi, irkilme reaksiyonları göz kırpma deviniminin oluşmasına sebep olur. Ancak GKR'nin özellikle afferent yolları ve santral sinir sistemi (SSS) içindeki nöral mekanizmaları uyarana göre farklılık gösterir. Çok eskiden beri bilinen ve klinik kullanımı olan bu refleksin, refleks çekici ile ortaya çıkarılan tipini ilk kez 1896'da Overend tanımlamıştır (Ertekin C. 2006, Kugelberg E. 1952).

1944'te Weddel ve arkadaşları fasiyal paralizili vakaların değerlendirilmesi amacıyla ilk EMG çalışmasını yapmışlardır (Cramer H.B. 1991). İlk kez 1952'de Kugelberg tarafından hem elektriksel hem de mekanik uyarı ile elde edilen yanıtlar EMG yöntemi ile analiz edilmiştir (Kugelberg E. 1952). 1962'de Rushworth konuyu daha ayrıntılı olarak incelemiş ve yöntemin kliniğe uygulanmasını göstermiştir. 1970'li yıllardan itibaren konuya olan ilgi artmış ve rutin EMG pratiğine girmiştir (Ertekin C. 2006, Rushworth 1962).

GKR, SOS'un tek taraflı olarak yüzeyel bipolar elektrotlar veya mekanik olarak uyarılması ve yüzeyel/igne elektrotlar ile orbikülaris oküli kaslarından iki taraflı kayıtlanması sonrasında elde edilebilen polisaptik bir reflektir (Oh J.S. 1993, Preston D.C. 2005). Bu uyarıma sonrası kaydedilen yanıtlar, ipsilateral R1 ve R2, kontrateral R2 yanıtı olarak adlandırılır (Ertekin C. 2006, Kugelberg E. 1952).

GKR'nin afferent arkını trigeminal sinirin duysal lifleri, efferent arkını ise fasiyal sinirin motor lifleri oluşturur (Kimura J. 1952, Shahani B.T. 1972). Trigeminal sinir baş, yüz, ağız boşlukları ve nazal boşlukların duysal; çiğneme kaslarının da motor ve proprioseptif innervasyonunu sağlar. Trigeminal sinirin efferent motor lifleri ponsa yer alan nükleus motorius nervi trigemini'den başlar ve bu nükleus her iki traktus kortikobulbaristen bilateral lifler alır.

Sinüs kavernozausun lateralinde bir dura cebi içinde yer alan trigeminal ganglion (semilunar ganglion, gasser ganglionu)'da bulunan hücrelerin periferik uzantıları duysal lifleri oluştururlar. Bu lifler ponsun lateral kısmına ulaşırlar ve ponsun içeri girerler. Trigeminal gangliona ulaşan üç trigeminal dal oftalmik, maksiller ve mandibuler sinirler olarak adlandırılır. Oftalmik dal kafa, burun ve orbita civarının derisini innerve eder ve en iyi orbita üst duvarında süperior orbital fissür hizasında uyarılır. Maksiller dal şakak, üst dudak kısmen de yanak bölgesinin derisini innerve eder. Mandibuler dal hem duysal hem motor lifler taşır; kulak önü, alt çene derisinin duysal innervasyonunu sağlar ve çiğneme kaslarını innerve eder.

Trigeminal sinirin intramedüller lifleri ve bunların çekirdekleri mezensefalondan servikal omurilik üst kısımlarına kadar geniş bir alana yayılmıştır.

Başlıca üç nükleus ön plandadır:

- 1) Esas duysal pons çekirdeği,
- 2) Spinal trakt çekirdeği (pontobulber),

3) Mezensefalik çekirdek.

Duysal liflerin % 50'si pons çekirdeğinde, % 50'si spinal traktus çekirdeğinde sonlanır. Esas duysal pontin çekirdek hafif dokunma duyusunun algılanmasını sağlar. Spinal trigeminal çekirdekte oftalmik lifler ventrolateral, maksiller lifler ara pozisyonda, mandibuler lifler de dorsomedial yerleşimlidir. Bu çekirdek yüzün ağrı ve ısı duyusunun algılanmasını sağlar. Mezensefalik çekirdeğe trigeminal kaslardan gelen proprioseptif afferent sinir liflerinin santral uzantıları doğrudan ulaşır (Ertekin C. 2006, Kugelberg E. 1952, Stephens W.G. 2002, Victor M. 2001).

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

- 1) Ponsdaki fasiyal motor çekirdek ve intramedüller uzantılar,
- 2) İntrakraniyal motor kökler ve temporal kemikte meatus akustikus internusa kadar seyreden fasiyal segment,
- 3) Temporal kemik içinde seyreden intratemporal segment,
- 4) Foramen stylomastoideustan çıktıktan sonraki ekstrakraniyal segmentlerden oluşmuştur. ((Ertekin C. 2006, Kimura J. 2001, Stephens W.G. 2002, Peter D. 2001).

GKR'de trigeminal sinir uyarımı ile ortaya çıkan R1 yanıtı temel olarak pontin trigeminal çekirdek aracılığı ile dönmektedir. Oysa R2 doğrudan veya ağırlıklı olarak spinal trigeminal çekirdekten fasiyal motor çekirdeğe dönerek oluşmaktadır (Ertekin C. 2006, Kimura J. 2001, Shahani B.T. 1972, Ongerboer de Visser B.W. 1981, Kimura J. 1982). R1 GKR, A-beta grubu, ekstroseptif, orta çaplı myelinli, trigeminal afferent sinir lifleri ile taşınan kutanöz kökenli oligosinaptik bir reflekstir. Trigeminal afferentler ponsa esas duysal nükleusa varırlar, oradan ipsilateral fasiyal çekirdeğe taşınarak fasiyal orbikülaris oküli motor nöronlarını eksite ederler.

Refleksin motor yolu fasiyal sinirdir. Orbikülaris oküli kası uyarılınca R1 refleksi ortaya çıkar. R2 GKR, A-delta grubu, nosiseptif, ince myelinli trigeminal afferentleri ile taşınır. R2 refleks yolu ile ilgili lifler spinal trigeminal nükleusun kaudaline varmadan önce pons ve medulla oblangatanın dorsolateral bölgesindeki spinal traktusa ve oradan retiküler formasyon içinde fasiyal nükleuslara polisinsaptik medüller yollar ile iletilir. (Ertekin C.

2006, Kimura J. 2001, Shahani B.T. 1972, Stephens W.G. 2002, Peter D. 2001, Kimura J. 1982, Esteban A.A. 1999)

6.2.2. Göz Kırpma Refleksinin Elde Edilme Yöntemi

Hasta yeterli oda ısısının sağlandığı bir ortamda gözleri açık veya yarı-kapalı, rahat bir halde sırtüstü pozisyonunda yatar. Yüzey elektrotları siniri uyarmak için veya uyarılmış aksiyon potansiyellerini kayıt için kullanılır. Kayıt elektrotu, orbikularis okuli kasının lateral üst veya alt kısmına yerleştirilir. Bunun yanına bir referans elektrotu konur. Sabit akım ünitesi kullanılarak supraorbital, infraorbital veya mental sinir bir taraftaki foramene yerleştirilmiş katot vasıtasıyla uyarılır. SOS uyarımında 0.1–0.2 msn süreli, dik açılı elektriksel şoklar uygulanır.

Akım şiddeti ağrı eşiğinin altında olmalıdır. Akım şiddeti tüm yanıtların tam, net ve maksimal olmasını sağlayacak şekilde ayarlanmalıdır. Refleks yanıtlar eş zamanlı olarak her iki taraftaki orbikularis okuli kasında kayıt edilir (Ertekin C. 2006, Kimura J. 2001). Başlangıçta kullanılan düşük akım giderek artırılıp maksimal ve yaklaşık sabit yanıt elde edilmeye çalışılır. Kişiler arasında amplitüd değerleri 50- 1500 mV gibi geniş bir aralıkta değişebileceğinden amplitüdün önemli olmadığı vurgulanmaktadır (Esteban A.A. 1999). R1 kararlı olmaz veya uyarılmazsa 5 msn'lik aralıklarla şokların şiddeti artırılabilir. Böylece en kısa latans saptanır.

Normal kişilerde % 5 – 10 oranında R1 yanıtı elde edilemeyebilir veya zayıf olarak elde edilebilir. Bu gibi durumlarda çift uyarı yapılması daha iyi olur. Bu durumda 5 sn'lik aralıklarla iki uyarı uygulanır İlk uyarı eşik altı, ikincisi ise supramaksimal olup, yanıt latansları ikinci uyarıdan ölçülür (Ertekin C. 2006, Kimura J. 2001).

Kugelberg, R1 yanıtının latansını 12 ms ve R2 yanıtlarının latansını ise 21–40 ms aralığında saptamıştır (Kugelberg E. 1952). Kimura, yaşları 7–86 arasında değişen 83 kişilik normal kontrol grubunda, ilk yanıtın latansını 10.5 ± 0.8 ms ve ikinci yanıtın latansını ise ipsilateral tarafta 30.5 ± 3.4 ms, kontrlateral tarafta 30.5 ± 4.4 ms bulmuştur. Shahani ve Young (Shahani BT 1972) R1 yanıtının latansını 10–15 ms ve R2 yanıtının latansını ise 20–45 ms aralığında tespit etmiştir. Normal kişilerde, taraflar arasında R1 latansındaki farkın en çok 1.2 ms, tek tarafın uyarılması sonucu ipsilateral ve kontrlateral elde edilen R2 latans farkının en çok 5 ms ve aynı tarafın ipsilateral ve kontrlateral R2 latans farkının ise en çok 7 ms olabileceği belirtilmiştir. Latanslar için en üst sınır, R1 için

13 ms, ipsilateral R2 için 41 ms ve kontrateral R2 için, 44 ms olarak tespit edilmiştir (Preston D.C. 2005, Kimura J. 2001).

6.2.3. Lezyonların Topografik Sınıflandırması

R1 ve R2 potansiyel latanslarının gecikmesinde veya kaybında GKR anormal olarak kabul edilir. Anormallik birçok paternde olabilir. Özel bir paternin tanımlanması lezyonun lokalize edilmesine yardımcı olur (Oh J.S. 1993, Kimura J. 2001, Shahani B.T. 1972, Esteban A.A. 1999). GKR uygulamalarından sonra elde edilen yanıtlara göre temel anormal paternler ve lezyonların topografik ilişkileri şöyle sınıflandırılmıştır:

- 1) **Normal patern:** SOS'un iki yanlı olarak uyarılması ile her iki orbikularis okülü kaslarında kaydedilen normal latanslı ipsilateral R1 ve bilateral R2 yanıtları.
- 2) **Tek taraflı trigeminal lezyon:** Etkilenmiş tarafın uyarılması ile aynı taraflı tüm potansiyellerde gecikme veya kayıp, etkilenmemiş tarafın uyarılması ile ipsilateral R1 ve R2, kontrateral R2 potansiyellerinin normal olarak elde edilmesi.
- 3) **Tek taraflı fasiyal lezyon:** Etkilenmiş tarafın uyarılması ile ipsilateral R1 ve R2 potansiyellerinde gecikme veya kayba karşın kontrateral R2 potansiyelinin normal elde edilmesi; etkilenmemiş tarafın uyarılması ile ipsilateral R1 ve R2 potansiyellerinin normal olarak elde edilmesine karşın kontrateral R2 potansiyelinin gecikme veya kaybı .
- 4) **4. Tek taraflı midpontin lezyon (V.sinirin ana duyusal nükleus lezyonu ve/veya ipsilateral fasiyal sinir nükleusunun meduller internöron lezyonu):** Etkilenmiş tarafın uyarılması ile ipsilateral R1 gecikmesi veya kaybı ile birlikte ipsilateral ve kontrateral R2 potansiyelinin normal elde edilmesi; etkilenmemiş tarafın uyarılması ile tüm potansiyellerin normal olarak elde edilmesi.
- 5) **Tek taraflı meduller lezyon (Spinal trakt ve V.sinir nükleus lezyonu ve/veya ipsilateral fasiyal sinir nükleusunun meduller internöronlarının lezyonu):** Etkilenmiş tarafın uyarılması ile R1 ve kontrateral R2 potansiyellerinin normal

olarak elde edilmesine karşın ipsilateral R2 potansiyelinin kaybı veya geç elde edilmesi; etkilenmemiş tarafın uyartılması ile ipsilateral R1 ve R2 potansiyellerinin normal olarak elde edilmesine karşın kontrateral R2 potansiyelinin gecikmesi veya kaybı; medullada kontrateral fasiyal sinirin meduller internöronlarını etkileyen daha büyük lezyonlarda, etkilenmiş tarafın uyartılması ile normal R1 potansiyel yanıtına karşın ipsilateral ve kontrateral R2 potansiyellerinin her ikisinin de gecikme veya kaybı ile etkilenmemiş tarafın uyartılması ile benzer potansiyel paternlerinin elde edilmesi söz konusudur.

6.2.4. GKR'nin Klinik Uygulama Alanları

GKR klinik uygulamalarda, refleks arkı kıran periferik ve santral bağlantılar nedeniyle santral lezyonlarda değişime uğramakta ve klinik tanıya yardımcı bulgular verebilmektedir. Bu bulgular birçok nörolojik bozuklukta tanımlanmıştır/tanımlanmaktadır. Nörolojik bozukluklarda tanımlanan GKR anormallikleri birçok kategoride sınıflandırılmakla birlikte kabaca on grupta ele alınabilir.

6.2.4.1. Trigeminal sinir lezyonları

GKR, afferent arkını oluşturduğu için trigeminal sinir iletimini test etmek için kullanılabilir. Elektrofizyolojik patolojiler klinik olarak etkilenmemiş görülen divizyonlarda da saptanabilir. İdiyopatik trigeminal nevraljide refleks yanıtlar normaldir. Ancak trigeminal nevraljiyi taklit eden, fakat sinir trasesi üzerinde olup, sinire baskı yapan lezyonlarda, o taraftaki R1 ve bazen de hem R1 hem de R2 de latans uzaması olur veya yanıtlar ortadan kalkar. Trigeminal sinirin distalinden retrogasserian ve trigeminal kök giriş zonuna dek olan lezyonlarda bu tip ipsilateral R1 ve kısmen de R2 tutuluşu ortaya çıkar.

Trigeminal afferent tutuluşun çok belirgin olduğu ileri dönemlerde kontrateral R2 latansı da uzayabilir. Yaygın duyuşal nöropati ve ganglionopatilerde trigeminal sinir de tutulabilir ve tutuluş genellikle R1 ve R2 latans uzaması şeklinde bilateraldir. Ancak tek yanlı basılarda olduğu gibi R1 latans uzaması veya yanıt yitimi daha ön düzeydedir.

Unilateral trigeminal sinir tutuluşlarının en sık görülen nedenleri olarak travma, dental girişimler sırasında zedelenme, enfeksiyon hastalıkları, konnektif doku hastalıkları, kafa tabanı veya fasiyal kemik tümörlerinin basısı, orta-arka çukur nörinom veya

meningiomlar ve vasküler anomaliler sayılabilir. Diffüz polinöropatilerde sıklıkla bilateral tutulum söz konusu olmakla birlikte KİDP ve ileri diyabetik PNP'ler de subklinik tutulum iki yanlı GKR latanslarında uzama olarak saptanabilir (Ertekin C. 2006, Shahani B.T. 1972, Kimura J. 1970, Ongerboer de Visser B.W. 1974, Kimura J. 1982, Esteban A.A. 1999).

6.2.4.2. Periferik fasiyal nöropatiler ve aberan rejenerasyon

Fasiyal sinir lezyonlarında klasik EMG'de distalde fasiyal sinir motor iletim zamanı, M-yanıtı amplitüdü ve mimik kaslarda iğne EMG özelliklerine bakılır. GKR yöntemi ile fasiyal sinirin ulaşılması imkânsız daha proksimal bölgeleri ve proksimal motor lifleri fasiyal sinir çekirdeğinden itibaren incelenebilir. Bell felcinde hastalığın başından itibaren GKR anormallikleri saptanabilir. İpsilateral uyarımda R1 ve R2 anormallikleri saptanabilir. Normal taraftan uyarımla da kontrlaterale orbikularis okuli de benzer anormallikler ortaya çıkabilir.

Her iki uyarımda da trigeminal sinir impulsları normal olarak fasiyal çekirdeklere getirildiği halde fasiyal sinirin Fallop kanalı içindeki fokal lezyonu sonucu GKR anormallikleri ortaya çıkmaktadır. Total fasiyal sinir dejenerasyonunda ise fasiyal sinir uyarılamaz ve ipsilateral GKR yanıtları alınmaz. Ancak trigeminal sinir sağlam olduğu için kontrlaterale R2 yanıtı elde edilir. Etkilenmemiş taraftaki fasiyal ve trigeminal sinirin uyarımı ile etkilenmiş yandaki R2 yanıtı elde edilemez (Ertekin C. 2006, Shahani B.T. 1972, Kimura J. 1969, Kimura J. 1976, Cramer H.B. 1991, Kimura J. 1982).

Aberan rejenerasyon, periferik sinir paralizilerinin iyi bilinen bir komplikasyonudur. Varlığı genellikle fasiyal kasların asosiyel hareketlerinin gözlenmesi ile ortaya konur. Klinik gözlemler kaba sinkinetik hareketleri yakalayabilirken daha ince ve karmaşık olgular için yetersiz olduğundan fasiyal kasların eş zamanlı kontraksiyonlarının basit klinik gözlemi sinkinezi ile istemli asosiyel hareketleri birbirinden ayırmada başarılı değildir. GKR, fasiyal sinirin aberan rejenerasyonunu tanımda objektif olarak kullanılır. Yapılan çalışmalarda etkilenmiş tarafta orbikularis okuli kasından elde edilen R1 ve R2 yanıtlarının latanslarının uzadığı, amplitütlerinin küçüldüğü görülmüştür. Orbikularis oris kasından elde edilen refleks yanıtlarla kıyaslandığında hiçbir parametresinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (Kimura J. 1969, Kimura J. 1975).

6.2.4.3. Hemifasiyal spazm

Kasların tek yanlı, istem dışı klonik veya tonik kasılmalarıdır. Hemifasiyal spazm tipik olarak orta yaştaki kadınlarda erkeklerden daha fazla görülür. İstemsiz kırpmalar genelde üst ve alt göz kapaklarından başlar ve diğer fasiyal kaslara yayılır. İlerlemiş vakalarda spazmların şiddeti ve frekansı artmıştır. Bu durum yüzün etkilenmemiş tarafında birçok kasın uzamış kontraksiyonu ile sonuçlanır. Bir kasın istemli aktivasyonu diğer kasların istemsiz kontraksiyonuna neden olur.

Belirli bir nedene bağlı olmadan veya fasiyal paralizi sonrası gelişmemişse primer, Bell felcinden sonra gelişmişse sekonder olarak değerlendirilir. Primer fasiyal spazmın genelde fasiyal sinirin ponstan çıktığı sırada vertebral arter veya inferior serebellar arter veya bir vasküler malformasyon tarafından basıya uğramasına bağlı olduğu gözlenmiştir. GKR, normalde diğer yüz kaslarında olmaksızın sadece orbikularis okuliden elde edilirken hemifasiyal spazmlı hastalarda objektif olarak sinkinetik hareketleri saptamada kullanılır.

Bu hastalarda orbikularis okülü dışındaki kaslarda da GKR varlığı temelde fasiyal nükleusun hipereksitabl olduğunu veya göz kırpma esnasında çalışmayan motor aksonlardaki lateral efüptik iletimi gösterebilir. Fasiyal sinkinezi, SOS uyarılması ile eş zamanlı olarak orbikularis okuli, orbikularis oris veya diğer yüz kaslarında refleks yanıtın elde edilmesi ile gösterilebilir. Hemifasiyal spazmlı hastalarda semptomatik tarafta orbikularis okuli kası ipsilateral olarak fasiyal sinir tarafından innerve edilen diğer fasiyal kaslarla eş zamanlı olarak kasılır. Bu teknik fasiyal sinkinezinin objektif olarak incelenmesinde kullanılır.

Araştırmacılar, aynı teknikle; fasiyal sinir paralizisi sonrası oluşan rejenerasyonu incelemişler ve hemifasiyal spazmdakine benzer sonuçlar elde etmişlerdir. Bu gözlem atipik hemifasiyal spazmı taklit eden esansiyel blefarospazm, fasiyal myokimi, fokal epilepsi, orofasiyal diskinezi veya habitual spazm gibi durumları ayırmada yardımcı olabilir. Fasiyal myokimide SOS uyarılması sonrası görülen fasiyal sinkinezi yoktur. Bununla birlikte, fasiyal sinir paralizisi sonrası görülen aberan rejenerasyon da vardır. Öyleyse, fasiyal sinkinezi saptanan hastada hemifasiyal spazmın bir kanıtı olarak kabul edilmeden önce fasiyal paralizi öyküsü dışlanmalıdır.

SOS stimülasyonu esnasında orbikularis oris kasından değişken bir yanıt kaydedilmesi, postparalizi sinkinezisinden çok hemifasiyal spazmı destekler. Aberan rejenerasyonda görülen fasiyal sinkinezi klinik ve elektrofizyolojik olarak değişkenlik

göstermez. GKR hemifasiyal spazmın nedenine yönelik tedavi sonrası hastanın elektro-fizyolojik olarak takibinde de kullanılabilir (Ertekin C. 2006, Kimura j. 2001, Auger R.G. 1979, Kimura J. 1975, Lancman M.E. 1993, Victor M. 2001, Rowland L.P. 2000, Öge A.E. 2004).

6.2.4.4. Beyin sapı intraaksiyal ve multifokal lezyonları

Mezensefalik lezyonlarda konvansiyonel göz kırpma refleksleri bozulmaz. Pons lezyonlarında göz kırpma refleksleri belirgin şekilde değişir, bu lezyonun pons içi lokalizasyonu ve genişliği ile ilgilidir. Ponsu tutan vasküler lezyonlar genellikle bilateral olma ve genişleme eğilimindedir. Bu tip lezyonlarda genellikle bilateral R1 yanıtları gecikmiş veya kaybolmuştur. Bulbus lezyonlarında R1 yanıtları genelde normal olarak bulunur ve R2 anormallikleri daha belirgindir. Fasiyal motor çekirdek tutulmadığı sürece pons ve bulbus lezyonlarında, fasiyal sinirde istemli aktivite veya elektriksel uyarım normal kaldığı halde, göz kırpma reflekslerinde belirgin anormallik saptanır.

Koma durumunda R1 normal bulunduğu halde bilateral R2 yanıtları kaybolur. İskemik lezyonlarda nöral yapılar sınırlı şekilde tutulur. Beyin sapının rostral 2/3 ünü tutan iskemik lezyonlar genellikle ventral ve paramedian yerleşimlidir. Trigeminal yolları nadiren etkilerler ve bunlarda göz kırpma anormalliği olmayabilir. Enfarkt olaylarında fasiyal sinir çıkış hizasında etkilemiş ise ve kortikospinal traktus da etkilenmiş ise ipsilateral R1 ve R2 anormalliği saptanmasına karşın kontrateral R2 elde edilir. Paramedian bulber lezyonlarda ise karşı yarıya giden trigeminal traktus lifleri etkilendiğinden sadece lezyonun ipsilateralinden uyarım ile kontrateral R2 yanıtı gecikebilir veya elde edilmeyebilir (Ertekin C. 2006, Kimura J. 2001, Ongerboer de Visser B.W. 1996, Aramideh M. 1992).

6.2.4.5. Lateral meduller sendrom

Wallenberg sendromlu hastalarda yapılan GKR incelemelerinde üç tip anormallik saptanmıştır:

- A. Spinal trigeminal traktus lezyonlarında etkilenmiş taraftan uyarıldığında R1 normal iken, ipsilateral ve kontrateral R2 potansiyelleri elde edilememiştir.

B. Medüller çapraz yapmamış internöronların etkilendiği durumlarda etkilenmiş tarafın uyarımı ile R1 normal, ipsilateral R2 kayıp olarak saptanmış iken kontrlateral R2 normal saptanmıştır.

C. Medüller çapraz yapan internöronların etkilendiği koşulda etkilenmiş tarafta uyarım ile R1 ve ipsilateral R2 normal, kontrlateral R2 elde edilememiştir. Medulla oblangatanın lateral tegmental alanının izole lezyonu olan iki olguda etkilenmiş tarafta R1 ve sağlam taraftan uyarıldığında ipsilateral R2 normalken, uyarılan taraftan bağımsız olmak üzere etkilenmiş taraftaki ipsilateral R2 elde edilememiştir. Bu tür lezyon paterni "Tegmental tip" olarak adlandırılmıştır (Ertekin C. 2006, Kimura J. 2001, Ongerboer de Visser B.W. 1978, Esteban A.A. 1999, Aramideh M. 1997).

6.2.4.6. Multipl Skleroz

GKR; klinik olarak pons bulguları olmayan Multipl Skleroz'lu (MS) hastalarda, R1 latans değerinde uzamanın görülmesiyle plakların anatomik lokalizasyonunu belirlemede faydalı olabilir. Örneğin, ventrolateral ponsu tutan bir plak R1 latansında gecikme veya kayba yol açabilir. Ayrıca diğer pontobulber bölgelerde de sessiz MS plakları olabilir. Eğer R1 latansı çok gecikmiş olarak saptanırsa MS'den kuşkulamak gerekir (Ertekin C. 2006, Kimura J. 2001, Kimura J. 1970, Kimura J. 1975, Kloşbin 1981).

Kimura, 260 hastalık bir MS grubunun % 66'sında R1 yanıtlarında gecikme veya kayıp saptamıştır (Kimura J. 1975). Genel olarak klinik semptom öyküsü uzunsa, anormallik artmaktadır. Yine 63 hastalık bir MS grubunda; kesin MS tanısı konulan 38 hastanın 33'ün de, olası MS tanısı konan 14 hastanın 12'sinde ve muhtemel MS tanısı konan 11 hastanın 4'ün de R1 anormalliği saptanmıştır. MS'li hastalarda iletim yavaşlamasının demyelinizasyonla ilişkili olduğu deneysel olarak gösterilmiştir. Refleks yanıtlarında saptanan gecikme, primer refleks yolu üzerinde iletimin demiyelinize noktada bloke olması ve ikinci bir indirekt refleks bağlantısının gelişmesine bağlı olabilir. (Kimura J. 1975)

6.2.4.7. Pontoserebellar köşe tümörleri

Stratejik lokalizasyonlarından dolayı pontoserebellar köşe tümörleri sıklıkla trigeminal ve fasiyal sinire, aynı zamanda beyin sapındaki diğer yapılara bası yapar. Kimura, pontoserebellar köşe tümörü saptanan ve fasiyal sinir yanıtı alınabilen hastaların GKR incelemesinde, 5 hastada etkilenen tarafta elde edilemeyen R1 yanıtı, 17 hastada gecikmiş R1 yanıtı ve 4 hastada ise normal R1 yanıtı elde etmiştir (Kimura J. 2001). Bu hastaların R2 yanıtlarının analizi 6 hastada efferent, 6 hastada afferent, 7 hastada miks tip patern ve 7 hastada normal cevaplar göstermiştir (Kimura J. 2001, Kimura J. 1973, Eisen A. 1974). Bu bulgular, GKR' nin posterior fossa tümörlü hastaların tanısını koymada yararlı bir inceleme olabileceği görüşünü desteklemiştir.

6.2.4.8. Polinöropatiler

İleti hızında yavaşlama demiyelinizasyonun karakteristiği olduğundan, GKR çalışmaları özellikle demiyelinizan PNP'ler de faydalı bilgiler vermektedir. Birçok PNP tipinde trigeminal ve fasiyal sinir etkilenmesi bulunabileceğinden GKR etkilenmesi saptanabilir. Guillain Barre Sendromunda (GBS), Kronik İnflamatuvar Demiyelinizan Polinöropati'de (KİDP), Herediter Sensorimotor Nöropati (HSMN) tip I'de direkt sinir iletimi ve R1 yanıtları hastaların çoğunda uzamış veya yoktur. Diyabetik PNP' de GKR anormalliği daha az oranda bulunmuştur. Miller Fisher sendromu bulunan hastalarda yapılan çalışmada bir hasta dışında diğerlerinde direkt sinir iletimi ve R1 cevabı normal bulunmuştur. GKR'si normal olmayan hastada ise periferik fasiyal paralizi saptanmıştır (Kimura j. 2001, Kimura J. 1971, Glocker F.X. 1999, Sauron B. 1984, Kimura J. 1982)

6.2.4.9. Kortikal, kortikobulber tutuluş ve hemisferik lezyonlar

Uzun zamandan beri serebral bazı lezyonlardan sonra lezyonun karşı tarafındaki korneanın uyarımı ile hem direkt hem de konsensüal korneal reflekslerin azalabileceği veya Leakaybolabileceği klinik gözlem olarak bilinmektedir. 1972'de Ross (Ross R.T. 1972), parietal lobda glial tümörü olan bir hastada kontrlatéral korneal refleksin etkilendiğini, 1961'de Magladery (Magladery J.W. 1961) elektrofizyolojik olarak serebral lezyonlarda kornea refleksinin latansının arttığını, 1974'de Kimura (Kimura J. 1974) ve 1979'da Fisher (Fisher M.A. 1979) serebrovasküler hastalığı olan bazı hastalarda lezyonun karşı tarafında GKR'nin geç komponentlerinin değişebileceğini bildirmişlerdir. Motor

kortikal alanların fasiyal nükleus ve lateral medial retiküler formasyona doğrudan projeksiyonları olduğu insanlarda ve primatlarda tarif edilmiştir.

Sensoriomotor korteks lezyonları piramidal traktus yolu ile korteksten beyin sapına inen fasitilatör impulsların kaybı nedeniyle GKR'yi deprese eder. GKR bozukluklarının derece ve tipleri lezyonun seyri ve zamanı ile ilişkilidir. İnmeden sonra akut fazda erken yanıtlar hafifçe ve geçici olarak gecikmiş olabilir. Geç yanıtlar ise daha büyük değişime uğrayabilir ve yüzün etkilenen tarafından elde edilen R2 yanıtı uzun süre ortadan kalkabilir veya ciddi biçimde baskılanabilir. Motor korteks etkilenmesinden farklı olarak korteksin postsentral alanının, GKR'nin nöronal bağlantılarını ve kornea refleksini etkileyen en önemli fasitilasyon alanlarından biri olduğu gösterilmiştir.

İnme sonrası erken fazda çalışan Fisher, sonradan normale dönen gecikmiş R1 yanıtları bildirmiştir. R2'deki değişiklikler ise birkaç hafta veya daha uzun süreli olarak görülmüştür. Hemisferik patolojilerde geç GKR yanıtları yüzün etkilenen tarafı uyarıldığında bilateral kaybolabilir veya düşük amplitüdü olabilir. Normal tarafın uyarımı sıklıkla ilave olarak konsensüel yanıtta kayıp veya amplitüd azalmasına neden olur. Serebral hemisferlerde yapısal lezyonları incelemek için GKR kaydederken kişinin uyanıklığını sürdürmesi önemlidir. Uyanıklıkta azalma durumlarında veya uykuda R2 latansı artar ve amplitüdü azalır. Bu tür patolojilere daha az oranda R yanıtlarında da rastlanır. Komalı hastalarda ise geç yanıtlar kaybolabilirken erken yanıtlar beyin sapının sekonder lezyonlarına kadar korunurlar. Beyin ölümünde her iki yanıtta ortadan kalkar (Ertekin C. 2006, Kimura J. 2003, Kaplan P.E. 1980, Ongerboer de Visser B.W. 1996, Kimura J. 1974, Ongerboer de Visser 1981, Fisher M.A. 1979, Magladery J.V. 1961, Ross R.T. 1972).

6.2.4.10. Ekstrapiramidal hastalıklar

GKR, Parkinson hastalığı (PH), demans, Huntington hastalığı (HH) ve kraniyofasiyal kasları etkileyen distonilerde de çalışılmıştır. PH'da bütün diğer beyin sapı reflekslerinde olduğu gibi GKR'de latans ve amplitüdü normalden farksız bulunmuştur. Ancak, özellikle R2'nin süresinde uzama tespit edilmiştir. Bazı hastalarda L-dopa tedavisi ile bu bulguların değiştiği ve 'On-Off' dalgalanmaları sırasında 'Off' periyodunda R2 süresi ve eksitabilitesinin arttığı saptanmıştır. Kraniyal distonili bazı hastalarda R2 süresinin uzadığı saptanmıştır. HH'da ise R2'nin artmış habitüasyonu saptanmış olup, bu

supresyonun postsentral kortikal bölgeden beyin sapı internöron havuzuna gelen tonik fasitilasyon yitimine bağlı olduğu düşünülmüştür. GKR bu temel klinik durumların haricinde hidrosefali (Sandyk R 1982), migren (Raudino F. 1990), antiepileptik ilaçların etkileri (Lancman M.E. 1993), Miller Fisher sendromu (Sauron B. 1984), sefalik tetanoz (Mamoli B. 1977), Meige sendromu (Rossi B. 1989) gibi spesifik alanlarda da çalışılmıştır.

6.1.3. MİDAS Ölçeği

MİDAS, baş ağrısının şiddetini ve baş ağrısı ile ilgili kayıplarını değerlendirmek üzere 7 sorudan oluşan bir ölçektir. Bu ölçek ile migrenin günlük yaşam üzerindeki etkisi daha iyi anlaşılabilir ve hastanın tedavi konusundaki ihtiyaçları daha iyi belirlenerek hasta için en uygun tedavi planı kolaylıkla yapılabilir. MİDAS ölçeği iş/okul, ev işi ve ailesel/toplumsal etkinlikler gibi 3 önemli etkinlik alanında migren nedeniyle ortaya çıkan kayıpları ölçmek üzere tasarlanmıştır.

MİDAS Ölçeğini doldururken dikkat edilmesi gereken bir nokta vardır. Hastanın baş ağrısının olduğu gün işini yapamıyorsa ve eve gelip ev işlerini de yapamıyorsa, bu hem işte hem evde migrenin olumsuz etkisi olduğu anlamına gelir ve bir gün yerine iki gün kaybediyorsunuz demektir. Hastanın aynı akşam bir programı var ve baş ağrısı nedeniyle bu planı da ertelemek zorunda kalıyorsa, kaybettiği gün sayısı üç güne çıkacaktır. Yani bu şekilde, toplam kayıp gün puanında ortaya çıkacak değer, migren ağrısı çektiğiniz gün sayısından fazla çıkabilir.

MİDAS ölçeğindeki ilk beş soru MİDAS puanını hesaplamak üzere kullanılır. A ve B soruları ise baş ağrısının şiddetini belirlemede kullanılır. Bu iki soru, MİDAS puanının hesaplanmasında kullanılmaz, ancak tedavi planı yaparken bu yanıtlardan yararlanılabilir.

7. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Mayıs 2009-Aralık 2009 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Nöroloji Polikliniğine başvuran ve Headache Classification Subcommittee of the İHS 2004 sınıflandırılmasında belirtilen tanı kriterlerine göre auralı ve aurasız migren tanısı konulan her iki cinste görülme oranına uyacak şekilde, toplam 40 migren hastası ve yine Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society 2004 sınıflandırılmasında belirtilen tanı kriterlerine göre GBA tanısı konulan her iki cinste görülme oranına uyacak şekilde, toplam 40 GBA hastası dahil edildi. Kontrol grubunda aynı demografik verilerden oluşturuldu.

Migren ve GBA tipi dışında başka bir primer baş ağrısı tipi bulunan veya sekonder olarak baş ağrısına sebep olacak nörolojik veya fiziksel hastalığı bulunan bireyler çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca çalışmaya alınan migren ve GBA olan hastalarda GKR'ni etkileyecek diğer nörolojik ve sistemik hastalıklar da dışlandı. Herhangi bir sistemik hastalığı olmayan ve nörolojik muayenesi normal olan 40 kişi kontrol grubu olarak çalışmaya dâhil edildi.

İHS 2004 sınıflandırılmasında belirtilen tanı kriterlerine göre auralı ve aurasız migren tanısı konulan hastalarda atak sıklığı, atakların şiddeti, hastalık süresi, baş ağrısının tarafı, profilaktik ilaç kullanımı, triptan kullanımı, bulantı ve/veya kusma ile fotofobi-fonofobi semptomlarının görülme oranları kaydedildi. Ayrıca bu migren grubu hastalarında MIDAS soru formu doldurularak hastaların migren hastalığı nedeniyle günlük yaşam aktivitelerini ne ölçüde yapamadığı ve ağrının şiddetini ne ölçüde hissettiği değerlendirildi.

Ayrıca Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society 2004 sınıflandırılmasında belirtilen tanı kriterlerine göre GBA tanısı konulan hastalarda atak sıklığı, atakların şiddeti, hastalık süresi, profilaktik ilaç kullanımı ve fotofobi-fonofobi semptomlarının görülme oranları kaydedildi.

Hastalar ve kontrol gruplarına yapılacak işlemler hakkında bilgiler verildi. Çalışma, spesifik habitüasyon test programlı Medelec-Synergy EMG cihazı kullanılarak yapıldı. Tüm çalışma gruplarında Kimura yöntemi ile GKR protokolü çalışıldı. GKR çalışmak için motor filtreler 10Hz-10kHz, sensitivite 100µV/divizyon, sweep speed 10ms/divizyon, stimulus süresi 0.2 msn olarak ayarlandı. GKR çalışması: denek, ılık bir odada gözler hafif kapalı sırtüstü pozisyonda yatarken yapıldı. Elektrot yapıştırılacak bölgeler temizleyici jel ile lokal olarak temizlendikten sonra Kimura yöntemine göre, aktif elektrot alt göz kapağı orta dış

kısmına, referans elektrot ise dış kantusdan ortalama 4–5 cm geriye doğru yerleştirildi. Elektrotlar yerinden oynamaması için flaster ile yapıştırıldı. Toprak elektrot tek taraflı olarak üst ekstremiteye bağlandı. GKR, her bir supraorbital sinirin uzandığı deri bölgesine (orbitanın üst 1/3 medialine) stimulus olarak yüzeysel elektrik akımı verilerek çalışıldı. Tüm olgularda önce sol taraf, sonra sağ taraf uyarıldı ve her iki tarafada eşit yoğunlukta elektrik akımı verildi. Gözler açık iken her bir taraf en az dört kez uyarıldı ve orbikularis oküli kaslarından oluşan refleks yanıtlar eş zamanlı olarak iki taraflı kayıt edildi. Tüm uyaranlar spontan göz kapama dönemlerinin aralarına denk gelen zamanlarda uygulandı. Uyarılar arasındaki süre düzensiz olup her bir uyarı arasında 10–20 sn süre bırakıldı. Bütün yanıtların latans değerleri uyarı artefaktından uyarılmış potansiyelin ilk defleksiyonuna kadar ölçüldü. GKR yanıtları, sol taraf ipsilateral R1 ve R2 yanıtları için LR1 ve LR2i, kontrlateral R2 yanıtı için LR2k olarak; sağ taraf için ipsilateral R1 ve R2 yanıtları için RR1 ve RR2i, kontrlateral R2 yanıtı için RR2k olarak tüm bireyler için kaydedildi. GKR'nin normal değerleri $R1 < 13$ ms, $R2i < 41$ ms, $R2k < 44$ ms olarak kaydedildi.

Tüm hasta ve kontrollerin özellikle bazal GKR'ni değerlendirmek için, tespit eşik şiddetinin yedi katı kadar bir uyaran, habitüasyondan kaçınmak için en az 30 sn zaman aralığı ile uygulanmıştır. Habitüasyon testi sırasında ise, her bireyde her bir tarafta uyaran şiddeti aynı seviyede tutulmuş ve uyarımlar azalan zaman aralıkları ile uygulanmıştır.

İstatiksel analizde; Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; ortalama standart sapma, minimum ve maksimum değerler olarak ifade edilirken, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Sürekli değişkenler bakımından grup ortalamalarını karşılaştırmada “Tek yönlü varyans analizi” (One-way ANOVA) yapılmıştır. Varyans analizini takiben farklı grupları belirlemek amacıyla “Duncan çoklu karşılaştırma testi” kullanılmıştır. Bu değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla; Pearson korelasyon katsayıları hesaplanmıştır. Gruplar ile kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede ise ki-kare testi yapılmıştır. Hesaplamalarda istatistiksel anlamlılık düzeyi %5 ve %1 olarak alınmış ve hesaplamalarda SPSS istatistik paket programında yürütülmüştür.

Çalışma, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları Bilim Etik Kurulunca onaylandı ve çalışmaya alınan tüm hasta ve kontrol grubu bireylerinden yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

MİDAS SORU FORMU

MİDAS SORULARI	GÜN
<i>1 ve 2 numaralı sorularda iş-okul 3 ve 4. sorularda ev işleri</i>	
1. Son 3 ay içinde baş ağrılarınız nedeniyle kaç gün işe veya okula gidemediniz?	
2. Son 3 ay içinde baş ağrılarınız nedeniyle okulda veya işteki verimliliğinizin yarı yarıya veya daha fazla azaldığı gün sayısı nedir? (1. soruda işe veya okula gidemediğinizi belirttiğiniz günleri dahil etmeyin)	
3. Son 3 ay içinde baş ağrılarınız nedeniyle kaç gün ev işlerinizi yapamadınız?	
4. Son 3 ay içinde baş ağrılarınız nedeniyle ev işlerindeki verimliliğinizin yarı yarıya veya daha fazla azaldığı gün sayısı nedir? (3. soruda ev işlerinizi yapamadığınızı belirttiğiniz günleri dahil etmeyin)	
5. Son 3 ay içinde baş ağrılarınız nedeniyle kaç gün ailenize, sosyal yaşamınıza veya boş zamanlarınızda yaptığınız faaliyetlerinize zaman ayıramadınız?	
Kaybedilen Toplam Gün Sayısı (Skor)	
A. Son 3 ay içinde kaç gün baş ağrınız oldu?	
B. Aşağıdaki çizginin bir ucunda 0, diğer ucunda 10 puan görüyorsunuz. “0” hiç ağrı olmaması, “10” ise dayanamayacağınız kadar şiddetli ağrıyı işaret etmektedir. Son 3 ay içinde baş ağrılarınızın ortalama şiddetini aşağıdaki çizgi üzerinde X işareti koyarak belirtiniz.	

0 I-----I 10

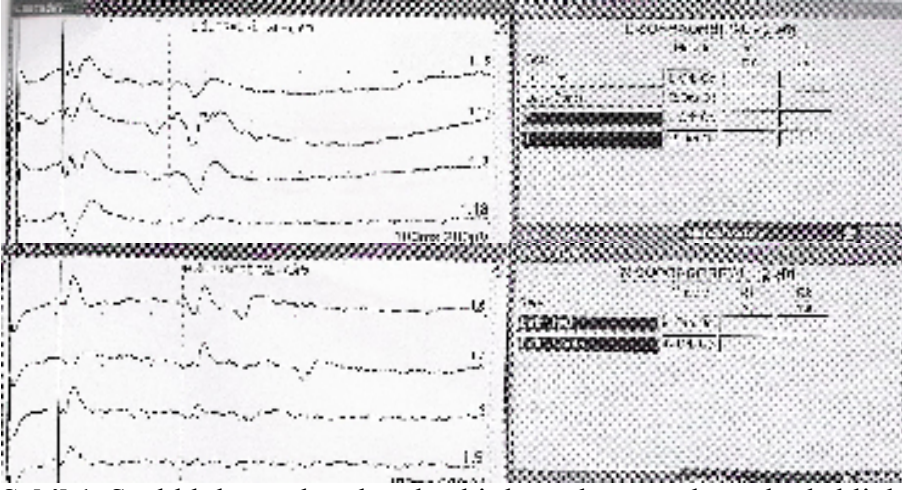
Migrene Bağlı Kayıp Değerlendirme Ölçeği (MIDAS)

(Migrene Bağlı Kayıp Değerlendirme Ölçeğinin (MIDAS) Türkçe Çevirisinin Güvenilirlik ve Geçerlilik Araştırması. 39. Ulusal Nöroloji Kongresi, 22-26 Ekim 2003, Belek, Antalya. P-361)

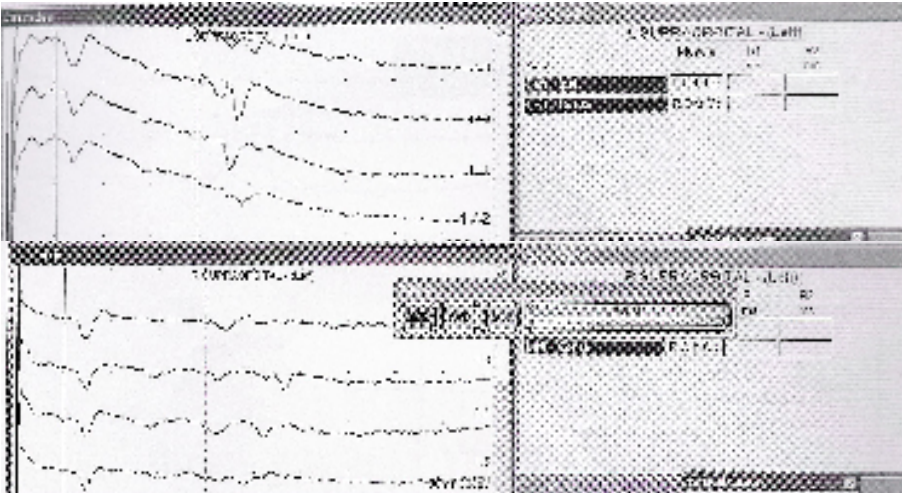
MİDAS DEĞERLENDİRMESİ		
MİDAS DERECESESİ	TANIMI	MİDAS PUANI
I	Hiç kayıp yok veya çok az	0-5 gün
II	Hafif kayıp	6-10 gün
III	Orta derecede kayıp	11-20 gün
IV	Ciddi kayıp	21+

MİDAS değerlendirme

(Migrene Bağlı Kayıp Değerlendirme Ölçeğinin (MIDAS) Türkçe Çevirisinin Güvenilirlik ve Geçerlilik Araştırması. 39. Ulusal Nöroloji Kongresi, 22-26 Ekim 2003, Belek, Antalya. P-361)



Şekil 1. Sağlıklı kontrol grubundan bir hastada normal sınırlarda blink refleksi cevabı



Şekil 2. Migren grubundan bir hastada hafifçe uzamış R2 ve R2k cevapları

8. BULGULAR

Bu çalışmaya, Mayıs 2009-Aralık 2009 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Nöroloji Polikliniğine başvuran ve Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society 2004 sınıflandırılmasında belirtilen tanı kriterlerine göre tanısı konulan 40 migren hastası ve 40 GBA hastası alındı. Ayrıca 40 sağlıklı ve hiçbir sistemik hastalığı olmayan normal birey kontrol grubu olarak çalışmaya dâhil edildi

Migren grubunda ortalama yaş 30.85 ± 8.03 yıl, yaş aralığı ise 18-51 yıl idi. Gerilim baş ağrısı grubunda ortalama yaş 34.45 ± 9.42 yıl, yaş aralığı 19-64, kontrol grubunda ise yaş ortalaması 33.83 ± 9.51 yıl, yaş aralığı 19-61 yıl iken tüm çalışma grubunda ortalama yaş 33.04 ± 9.07 yıl, yaş aralığı 18-64 yıl idi. Gruplar arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Tablo 1. Yaş için gruplara göre tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları

	Ort	St. Sap	Min.	Mak.	P
Migren	30.85	8.037	18	51	
GBA	34.45	9.424	19	64	0.167
Kontrol	33.83	9.514	19	61	
Genel	33.04	9.079	18	64	

Migren grubunda 18 (%45) erkek ve 22 (%55) kadın, GBA grubunda 22 (%55) erkek ve 18 (%45) kadın, kontrol grubunda 21 (%52,5) erkek ve 19 (%47.5) kadın vardı. Gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Tablo 2. Cinsiyet için gruplara göre tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları

Cinsiyet	Erkek	Sayı	Grup		
			Migren	GBA	Kontrol
		%	18	22	21
		%	%45.0	%55.0	%52.5
	Kadın	Sayı	22	18	19
		%	%55.0	%45.0	%47.5

Migren grubunda 15 (%37.5) auralı, 25 (%62.5) aurasız migren vardı. Hastaların 21'inde (%52.5) ayda 3'den az, 19'unda (%47.5) hastanın ayda 3'den fazla migren atağı vardı.

Gerilim baş ağrısı grubunda 19 hasta (%47,5) epizodik sık olan GBA, 11 hasta (%27,5) epizodik sık olmayan GBA ve 10 hasta (%25) kronik GBA grubundaydı.

Migren grubundaki hastalar MİDAS soru formuna göre derecelendirildiğinde 6 hasta (%15) evre I, 15 hasta (%37,5) evre II, 14 hasta (%35) evre III ve 5 hasta (%12,5) evre IV olarak değerlendirildi.

Migren grubunda 5 hasta (%12,5) hafif şiddette, 16 hasta (%40) orta şiddette, 19 hasta (%47,5) ağır şiddette ağrı tariflerken, GBA grubunda 9 hasta (%22,5) hafif şiddette, 28 hasta (%70) orta şiddette, 3 hasta (%7,5) ağır şiddette ağrı tarifliyordu. Gruplar arasında ağrı şiddeti açısından istatistiksel olarak fark anlamlıydı. Migren hastaları daha ağır şiddetli ağrıdan yakınıyorlardı. (p=0.001) (Tablo 3)

Tablo 3. Migren ve GBA hastalarında ağrı şiddetlerine göre tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları

	Hafif	Orta	Ağır	P
Migren	5 (%12,5)	16 (%40)	19 (%47,5)	0,001
GTBA	9 (%22,5)	28 (%70)	3 (%7,5)	

Migren hastalarında 9 hasta (%22,5) profilaktik tedavi kullanırken, 31 hasta (%77,5) profilaktik tedavi kullanmıyordu. GBA grubundaki hastalardan 7 hasta (%17,5) profilaktik tedavi kullanırken, 33 hasta (%82,5) profilaktik tedavi kullanmıyordu. Gruplar arasında profilaktik tedavi kullanma açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede fark yoktu

Migren hastalarının 33'ünde (82,5) unilateral, 7'sinde (%17,5) bilateral baş ağrısı vardı. Migren grubundaki hastalardan 7 hastada (%17,5) triptan kullanımı varken, 33 hasta (%82,5) triptan kullanmıyordu.

Migren grubundaki hastalardan 7 hastada (%17,5) habituasyon görülmezken, 33 hastada (%82,5) habituasyon mevcuttu. GBA grubundaki hastalardan 8 hastada (%20) habituasyon görülmezken, 32 hastada (%80) habituasyon mevcuttu. Kontrol grubunda ise 4 kişide (%10) habituasyon görülmezken, 36 kişide (%90) habituasyon mevcuttu. Gruplar

arasında GKR habituasyon yokluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark saptanmadı. (Tablo 4)

Tablo 4. Migren, GBA ve Kontrol gruplarında GKR Habituasyonuna göre tanımlayıcı istatistikler

		grup			
		Migren	GBA	Kontrol	
Habituasyon	var	Sayı	33	32	36
		%	%82,5	%80,0	%90,0
	yok	Sayı	7	8	4
		%	%17,5	%20,0	%10,0

Migren grubundaki hastalardan 37 hastada (%92,5) bulantı şikâyeti varken, 3 hastada (%7,5) bulantı şikâyeti yoktu. Migren grubu hastalarında 13 hastada (%32,5) kusma pozitif bir semptom iken, 27 hastada (%67,5) kusma yoktu.

Migren grubu hastalarda 36 hastada (%90) fotofobi varken, 4 hastada (%10) fotofobi yoktu. GBA grubu hastalarda 24 hastada (%60) fotofobi varken, 16 hastada (%40) fotofobi yoktu. Gruplar arasında fotofobi yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı. Fotofobi anlamlı derecede yüksek olarak migren grubu hastalarda, GBA grubu hastalara göre fazlaydı ($p<0,05$). (Tablo 5)

Tablo 5. Migren ve GBA grubu hastalarda fotofobi semptomu görülme oranları

		Grup		
		Migren	GBA	
Fotofobi	Var	Sayı	36	24
		%	%90,0	%60,0
	Yok	Sayı	4	16
		%	%10,0	%40,0

Migren grubu hastalarda 27 hastada (%67,5) fonofobi varken, 13 hastada (%32,5) fonofobi yoktu. GBA grubu hastalarda 25 hastada (%62,5) fonofobi varken, 15 hastada (%37,5) fonofobi yoktu. Gruplar arasında fonofobi yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. (Tablo 6)

Tablo 6. Migren ve GBA grubu hastalarda fonofobi semptomu görülme oranları

		Grup	
		Migren	GBA
Fonofobi	Var		
	Sayı	27	25
	%	%67,5	%62,5
	Yok		
	Sayı	13	15
	%	%32,5	%37,5

Sağ R2 latans ortalaması, migren grubunda GBA ve kontrole göre, GBA grubunda ise kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Sağ R2k latans ortalaması, migren grubunda GBA ve kontrole göre, GBA grubunda ise kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Yine Sol R2k latans ortalaması, migren grubunda GBA ve kontrole göre, GBA grubunda ise kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Sol R2 latans ortalaması ise migren ve gerilim baş ağrısı grupları arasında anlamlı fark göstermezken, kontrol grubuna göre her iki grupta da anlamlı derecede daha yüksekti ($p=0.001$). Diğer latans ve amplitüd değerleri açısından gruplar arasında anlamlı derecede fark bulunamadı.

Tablo 7. Migren grubu hastalar, GBA grubu hastalar ve kontrol grubunda GKR latans ve amplitüdlerinin karşılaştırılması

	Migren				GBA				Kontrol				
	Ort	St. Sapma	Min.	Mak.	Ort	St. Sapma	Min.	Mak.	Ort	St. Sapma	Min.	Mak.	p
sagr1lat	9,94	,35	8,50	10,40	9,97	,43	7,75	10,80	10,03	,27	9,15	11,00	,542
sagr1amp	217,23	125,38	50,00	560,00	222,85	139,14	53,00	630,00	232,10	144,29	20,00	670,00	,886
sagr2lat	37,61	2,26	30,30	42,70	36,08	2,04	30,60	40,20	33,58	1,70	29,30	37,30	,000
Sagri2amp	268,30	169,88	50,00	730,00	262,33	173,87	25,00	783,00	273,38	111,59	117,00	510,00	,950
sagr2klat	38,29	2,30	31,10	43,00	37,04	2,03	33,10	41,40	34,26	1,60	30,80	38,00	,000
sagr2kamp	268,73	175,28	50,00	710,00	223,38	148,76	23,00	703,00	254,08	186,56	117,00	1170,00	,483
solr1lat	9,94	,37	8,40	10,35	10,06	,27	9,25	11,10	9,95	,18	8,90	10,00	,099
solr1amp	292,00	231,62	50,00	980,00	242,05	129,44	23,00	540,00	247,38	129,24	67,00	680,00	,358
solr2lat	36,87	4,74	11,70	42,90	36,27	2,61	29,95	42,20	33,56	1,65	29,20	36,90	,000
solr2amp	254,83	159,63	67,00	850,00	256,63	171,40	16,00	733,00	329,03	218,10	67,00	1190,00	,127
solr2klat	38,24	2,51	30,35	43,70	37,18	2,66	31,10	44,10	34,29	1,57	30,60	38,00	,000
solr2kamp	244,70	151,80	60,00	700,00	260,03	223,11	50,00	990,00	252,28	148,38	41,00	830,00	,928

Kontrol grubunda yaş arttıkça sağ R2i, sağ R2k ve sol R2i, sol R2k latansları istatistiksel olarak anlamlı derecede artarken ($p<0.05$), migren ve GBA grubunda yaşla birlikte GKR latanslarında istatistiksel olarak anlamlı artış görülmemektedir.

Migren grubu hastalar auralı ve aurasız olarak iki gruba ayrıldığında gruplar arasında her iki tarafta (sağ ve sol) GKR'nin latans ve amplitüd değerleri arasında yapılan karşılaştırmada sağ R2i amplitüd değerleri aura olan grupta, aura olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Diğer latans ve amplitüd değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık saptanmamıştır. (Tablo 8)

Tablo 8. Migren hastaları grubunda auraya göre tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları

	AURA	N	Ort	p
Sagr1lat	Var	14	10,03	0,251
	Yok	25	9,89	
Sagr1amp	Var	15	213,20	0,877
	Yok	25	219,64	
Sagri2lat	Var	14	37,99	0,432
	Yok	25	37,38	
Sagri2amp	Var	15	347,93	0,020
	Yok	25	220,52	
sagr2klat	Var	14	38,58	0,558
	Yok	25	38,12	
sagr2kamp	Var	15	332,73	0,073
	Yok	25	230,32	
solr1lat	Var	14	10,06	0,140
	Yok	25	9,87	
solr1amp	Var	15	297,00	0,917
	Yok	25	289,00	
solr2ilat	Var	14	37,69	0,416
	Yok	25	36,37	
solr2iamp	Var	15	275,13	0,540
	Yok	25	242,64	
solr2klat	Var	14	38,33	0,867
	Yok	25	38,18	
solr2kamp	Var	15	239,80	0,877
	Yok	25	247,64	

Migren grubu hastalar MIDAS soru formuna göre derecelendirilerek dört gruba ayrılığında, gruplar arasında her iki tarafta (sağ ve sol) GKR'nin latans ve amplitüd değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Migren grubu hastalarda profilaktik tedavi kullanıp kullanmamalarına göre iki gruba ayrıldığında, gruplar arasında her iki tarafta (sağ ve sol) GKR'nin latans ve amplitüd değerleri

arasında yapılan karşılaştırmada, profilaksi alan grupta, profilaksi almayan gruba göre, sol R2i amplitüd değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Diğer latans ve amplitüd değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık saptanmamıştır. (Tablo 9)

Tablo 9. Migren hastaları grubunda profilaksiye göre tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları

	Profilaksi	N	Ort	p
sagr1lat	Var	8	9,96	0,857
	Yok	31	9,94	
sagr1amp	Var	9	267,67	0,173
	Yok	31	202,58	
sagr2ilat	Var	8	37,31	0,701
	Yok	31	37,67	
sagr2iamp	Var	9	241,33	0,595
	Yok	31	276,13	
sagr2klat	Var	8	37,83	0,540
	Yok	31	38,40	
sagr2kamp	Var	9	289,33	0,694
	Yok	31	262,74	
solr1lat	Var	8	10,03	0,472
	Yok	31	9,92	
solr1amp	Var	9	313,11	0,761
	Yok	31	285,87	
Solr2ilat	Var	8	36,84	0,997
	Yok	31	36,85	
solR2iamp	Var	9	356,56	0,028
	Yok	31	225,29	
solr2klat	Var	8	37,44	0,329
	Yok	31	38,44	
solr2kamp	Var	9	306,89	0,166
	Yok	31	226,65	

Migren grubu hastalar triptan kullanımına göre iki gruba ayrıldığında gruplar arasında her iki tarafta (sağ ve sol) GKR'nin latans ve amplitüd değerleri arasında yapılan karşılaştırmada ataklar sırasında triptan kullanımı olan grupta, triptan kullanımı olmayan gruba göre, sol R2i amplitüd değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Diğer latans ve amplitüd değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık saptanmamıştır. (Tablo 10)

Tablo 10. Migren hastaları grubunda triptan kullanımına göre tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları

	Triptan	N	Ort	p
sagr1lat	Var	7	9,81	0,288
	Yok	32	9,97	
sagr1 amp	Var	7	262,00	0,304
	Yok	33	207,73	
Sagr2i lat	Var	7	38,49	0,261
	Yok	32	37,40	
Sagr2i amp	Var	7	247,00	0,720
	Yok	33	272,82	
sagr2k lat	Var	7	39,39	0,169
	Yok	32	38,04	
sagr2k amp	Var	7	232,29	0,552
	Yok	33	276,45	
solr1 lat	Var	7	9,75	0,136
	Yok	32	9,98	
solr1 amp	Var	7	238,14	0,505
	Yok	33	303,42	
solr2i lat	Var	7	38,49	0,322
	Yok	32	36,48	
solR2i amp	Var	7	369,14	0,035
	Yok	33	230,58	
solr2k lat	Var	7	39,32	0,216
	Yok	32	38,00	
solr2k amp	Var	7	343,29	0,057
	Yok	33	223,79	

Migren grubu hastalar hastalık süresine göre, üç gruba ayrıldığında (0–4 yıl/1. grup, 4–8 yıl/2. grup, >8 yıl/3. grup), gruplar arasında her iki tarafta (sağ ve sol) GKR'nin latans ve amplitüd değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Migren grubu hastalar bulantı olup olmamasına göre iki gruba ayrıldığında, gruplar arasında her 2 tarafta (sağ ve sol) GKR'nin latans ve amplitüd değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Migren hastaları kusma olup olmamasına göre iki gruba ayrıldığında, gruplar arasında her iki tarafta (sağ ve sol) GKR'nin latans ve amplitüd değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Migren grubu hastalar fotofobi olup olmamasına göre iki gruba ayrıldığında, gruplar arasında her iki tarafta (sağ ve sol) GKR'nin latans ve amplitüd değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Migren grubu hastalar fonofobi olup olmamasına göre iki gruba ayrıldığında, gruplar arasında her iki tarafta (sağ ve sol) GKR'nin latans ve amplitüd değerleri arasında sol R2i latans değerlerinde fonofobi olan grupta olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yükseklik saptanmıştır ($p<0,05$). Diğer latans ve amplitüd değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. (Tablo 11)

Tablo 11. Migren grubu hastalarda fonofobi semptomu olan ve olmayan gruplar arasında GKR latans ve amplitüd değerlerinin karşılaştırılması

		N	Ortalama	p
sagr1 lat	Var	27	9,92	,529
	Yok	12	10,00	
sagr1 amp	Var	27	220,63	,808
	Yok	13	210,15	
sagr2i lat	Var	27	37,96	,133
	Yok	12	36,77	
sagr2i amp	Var	27	271,11	,882
	Yok	13	262,46	
sagr2k lat	Var	27	38,71	,087
	Yok	12	37,33	
sagr2k amp	Var	27	274,81	,756
	Yok	13	256,08	
solr1 lat	Var	27	9,89	,219
	Yok	12	10,05	
solr1 amp	Var	27	281,04	,672
	Yok	13	314,77	
solr2i lat	Var	27	37,99	,024
	Yok	12	34,27	
solr2i amp	Var	27	261,93	,691
	Yok	13	240,08	
solr2 klat	Var	27	38,66	,115
	Yok	12	37,27	
solr2k amp	Var	27	264,19	,247
	Yok	13	204,23	

Migren grubu hastalar ağrının atak sıklığına göre iki gruba ayrıldığında (ayda 3'den az 1. grup/ ayda 3'den fazla 2. grup), gruplar arasında her iki tarafta (sağ ve sol) GKR'nin latans ve amplitüd değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Migren grubu hastalar habituasyon olup olmamasına göre iki gruba ayrıldığında, gruplar arasında her iki tarafta (sağ ve sol) GKR'nin latans ve amplitüd değerleri arasında yapılan karşılaştırmada habituasyon olan grupta, habituasyon olmayan gruba göre sol R1 amplitüd değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,05$).

Diğer latans ve amplitüd değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık saptanmamıştır. (Tablo 12)

Tablo 12. Migren grubu hastalarda, habituasyon görülen ve görülmeyen gruplar arasında GKR latans ve amplitüdülerinin karşılaştırılması

		N	Ortalama	p
sagr1 lat	Var	32	9,9750	0,214
	Yok	7	9,7929	
sagr1 amp	Var	33	201,9697	0,095
	Yok	7	289,1429	
Sagri2 lat	Var	33	37,7545	0,387
	Yok	7	36,9286	
sagr2i amp	Var	33	267,0303	0,920
	Yok	7	274,2857	
sagr2k lat	Var	33	38,4788	0,264
	Yok	7	37,4000	
sagr2k amp	Var	33	268,2727	0,972
	Yok	7	270,8571	
solr1 lat	Var	33	9,9667	0,300
	Yok	7	9,8071	
solr1 amp	Var	33	250,6061	0,012
	Yok	7	487,1429	
solr2i lat	Var	33	36,9682	0,780
	Yok	7	36,4071	
solr2i amp	Var	33	238,3030	0,158
	Yok	7	332,7143	
solr2k lat	Var	33	38,5106	0,144
	Yok	7	36,9786	
solr2k amp	Var	33	240,6667	0,720
	Yok	7	263,7143	

GBA grubu hastalar baş ağrısının şiddetine göre gruplara ayrıldığında, gruplar arasında her iki tarafta (sağ ve sol) GKR'nin latans ve amplitüd değerleri arasında yapılan karşılaştırmada ağrının şiddetli olarak tariflendiği grupta, ağrının hafif olarak tariflendiği gruba göre sol R2 amplitüd değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olarak bulunmuştur ($p < 0,05$). Diğer latans ve amplitüd değerleri arasında İstatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık saptanmamıştır.

GBA grubu hastalar hastalık süresine göre üç gruba ayrıldığında (0-4 yıl/1. grup, 4-8 yıl/2. grup, >8 yıl/3. grup), gruplar arasında her iki tarafta (sağ ve sol) GKR'nin latans ve amplitüd değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

GBA grubu hastalara profilaktik tedavi kullanmalarına göre iki gruba ayrıldığında, gruplar arasında her iki tarafta (sağ ve sol) GKR'nin latans ve amplitüd değerleri arasında yapılan karşılaştırmada profilaktik tedavi alan grupta, profilaktik tedavi almayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede sağ R1 amplitüd değeri yüksek, sol R1 latans değeri kısa bulunmuştur ($p<0,05$). Diğer latans ve amplitüd değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

GBA grubu hastalar GKR habituasyonu olup olmamasına göre iki gruba ayrıldığında, gruplar arasında her iki tarafta (sağ ve sol) GKR'nin latans ve amplitüd değerleri arasında yapılan karşılaştırmada habituasyon olan grupta, habituasyon olmayan gruba göre sağ R1 latansı istatistiksel olarak anlamlı derecede uzun bulunmuştur ($p<0,05$). Diğer latans ve amplitüd değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık saptanmamıştır.

(Tablo 13)

Tablo 13. GBA Hastaları Grubunda Habituasyonu Göre Tanımlayıcı İstatistikler ve Karşılaştırma Sonuçları

		N	Ortalama	p
sagr1 lat	Var	32	10,0484	0,018
	Yok	8	9,6500	
sagr1 amp	Var	32	215,6563	0,520
	Yok	8	251,6250	
sagr2i lat	Var	32	36,1656	0,590
	Yok	8	35,7250	
sagr2i amp	Var	32	240,1250	0,107
	Yok	8	351,1250	
sagr2k lat	Var	32	37,0344	0,973
	Yok	8	37,0625	
sagr2k amp	Var	32	205,9375	0,140
	Yok	8	293,1250	
solr1 lat	Var	32	10,0953	0,133
	Yok	8	9,9313	
solr1 amp	Var	32	231,7500	0,320
	Yok	8	283,2500	
solr2i lat	Var	32	36,1578	0,601
	Yok	8	36,7063	
solr2i amp	Var	32	232,2188	0,071
	Yok	8	354,2500	
solr2k lat	Var	32	37,0469	0,541
	Yok	8	37,7000	
solr2k amp	Var	32	227,5313	0,065
	Yok	8	390,0000	

GBA grubu hastalar fotofobi olup olmamasına göre iki gruba ayrıldığında, gruplar arasında her iki tarafta (sağ ve sol) GKR'nin latans ve amplitüd değerleri arasında sol R2i latans değeri fotofobi olan grupta, olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede uzun bulunmuştur ($p<0,05$). Diğer latans ve amplitüd değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. (Tablo 14)

Tablo 14. GBA grubu hastalarda fotofobi semptomu olan ve olmayan gruplar arasında GKR latans ve amplitüd değerlerinin karşılaştırılması

		N	Ortalama	p
sagr1 lat	var	24	9,9813	0,827
	yok	16	9,9500	
sagr1 amp	var	24	257,1250	0,055
	yok	16	171,4375	
Sagr2i lat	var	24	36,5208	0,092
	yok	16	35,4125	
sagr2i amp	var	24	253,0000	0,683
	yok	16	276,3125	
sagr2i klat	var	24	37,3875	0,189
	yok	16	36,5188	
sagr2k amp	var	24	231,5417	0,676
	yok	16	211,1250	
solr1 lat	var	24	10,0292	0,354
	yok	16	10,1125	
solr1 amp	var	24	262,3333	0,229
	yok	16	211,6250	
solr2i lat	var	24	36,9688	0,035
	yok	16	35,2156	
solr2i amp	var	24	244,5833	0,593
	yok	16	274,6875	
solr2k lat	var	24	37,7375	0,103
	yok	16	36,3375	
solr2k amp	var	24	252,2500	0,791
	yok	16	271,6875	

GBA grubu hastalar fonofobi olup olmamasına göre iki gruba ayrıldığında, gruplar arasında her iki tarafta (sağ ve sol) GKR'nin latans ve amplitüd değerleri arasında sol R2i ve sol R2k latans değerleri fonofobi olan grupta, olmayan gruba göre İstatiksel olarak anlamlı derecede uzun bulunmuştur ($p<0,05$). Diğer latans ve amplitüd değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. (Tablo 15)

Tablo 15. GBA grubu hastalarda fonofobi semptomu olan ve olmayan gruplar arasında GKR latans ve amplitüd değerlerinin karşılaştırılması

		N	Ortalama	p
sagr1 lat	var	25	9,9320	0,496
	yok	15	10,0300	
sagr1 amp	var	25	224,1600	0,940
	yok	15	220,6667	
sagr2i lat	var	25	35,6400	0,079
	yok	15	36,8067	
sagr2i amp	var	25	274,2400	0,582
	yok	15	242,4667	
sagr2k lat	var	25	36,6880	0,161
	yok	15	37,6267	
sagr2k amp	var	25	223,2000	0,992
	yok	15	223,6667	
solr1 lat	var	25	10,0560	0,850
	yok	15	10,0733	
solr1 amp	var	25	249,8000	0,631
	yok	15	229,1333	
solr2i lat	var	25	37,3333	0,044
	yok	15	35,6898	
solr2i amp	var	25	236,6000	0,347
	yok	15	290,0000	
solr2k lat	var	25	38,5360	0,047
	yok	15	36,2467	
solr2k amp	var	25	250,6000	0,735
	yok	15	275,7333	

GBA hastaları ağrının atak sıklığına göre üç gruba ayrıldığında (epizodik sık olan GBA, epizodik sık olmayan GBA, kronik GBA), gruplar arasında her iki tarafta (sağ ve sol) GKR'nin latans ve amplitüd değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

9. TARTIŞMA

Günümüzde baş ağrısı hem temel tıpta hem de nöroloji pratiğinde karşılaştığımız en sık şikâyetlerdendir. Baş ağrısı önemli bir konudur, zira toplumda çok sık görülür, toplumun çok geniş bir kısmını etkiler, ciddi iş gücü kayıpları yaratabilir ve tabii ki baş ağrısı olan kişi için en önemlisi ise hayati tehlike yaratabilecek bir hastalığın belirtisi olabilir (Türkiye Klinikleri Ağustos 2003). Biz de çalışmamıza; toplumda çok sık karşılaşılan baş ağrısının, en sık primer nedenleri arasında yer alan migren ve gerilim tipi baş ağrılı hastaları dâhil ettik.

Birincil baş ağrıları arasında migren patogeneziye yönelik uzun yıllardır araştırmalar yapılmaktadır. Bu çalışmaların sonucu olarak baş ağrısının temel mekanizmaları aydınlatılabilmiş ve trigeminovasküler sistem ile ağrıya eşlik eden periferik mekanizmalar büyük ölçüde tanımlanmıştır. Fonksiyonel görüntüleme yöntemleri ile migren ağrısı sırasındaki beyin sapı aktivasyonu gösterilmiştir. Genetik ve nörofizyolojik inceleme ile migrenin bir alt grubunda nörotransmitter salınımında kritik rol alan iyon kanalı mutasyonları saptanmıştır. Migrenin birincil nöronal bir süreç olduğu düşünülmektedir (Levis D.W. 2004, Silberstein S. 2004).

Esas itibariyle migrenin altında yatan, aşırı uyarılabilir bir serebral korteksin varlığıdır. Muhtemelen birçok gen üzerindeki etkiler de nöronal iyon kanallarında (özellikle de kalsiyum iyon kanalları) bozukluklara sebep olmaktadır. Serebral korteksin aşırı uyarılabilirliği ile birlikte iç veya dış etkenlerle tetiklenen nöronal depolarizasyon ve sonuçta oluşan “yayılan kortikal depresyon” (CSD) dalgası, migrendeki aura ve trigeminovasküler sistemin aktivasyonundan sorumlu tutulmaktadır. Özellikle son yıllarda elde edilen bilgiler doğrultusunda, migren fizyopatolojisinde vasküler teoriden uzaklaşmış ve entegre nörovasküler teori kabul görmüştür.

GBA’da patogenezi açıklayan çeşitli patofizyolojik mekanizmalar ortaya koyulmuştur. Yıllar boyu, perikraniyal kasların istemsiz kasılmasını ortaya koyan miyojenik teori popülerdi (Travel1 J.G. 1983). Son zamanlarda merkezi mekanizmadan bahsedilmektedir (Schoenen J. 1987, Schoenen J. 1991). Ancak bu teorileri destekleyen güçlü kanıtlar bulunmamaktadır. Birincil baş ağrıları ve özellikle de migren baş ağrısı patogenezi anlamak için başın ağrı duyusunu taşıyan trigeminal siniri ve vasküler innervasyonu iyi bilmek çok önemlidir. Migren öyküye dayanarak konan bir tanımdır. Fizik muayene, nörolojik muayene, laboratuvar ve görüntüleme incelemeleri normaldir. Muayene ve diğer incelemeler başka bir hastalığı dışlamak için yapılır (Winner P. 2004). Migren değişik kombinasyonlarda nörolojik,

gastrointestinal ve otonomik değişikliklerle seyreden, tekrarlayan baş ağrılarıyla karakterizedir.

Migren tanısı genellikle baş ağrısının özellikleri ve eşlik eden semptomlar göz önüne alınarak retrospektif olarak konulur. Laboratuvar tetkikleri ve görüntüleme yöntemleri sıklıkla diğer ciddi baş ağrısı nedenlerini dışlamak için kullanılır. Bizde hastalarımıza migren tanısını koyarken esas olarak anamnez ve baş ağrısının özelliklerini ICHD kriterlerine göre değerlendirdik. Bütün hastalarımıza fizik muayene, nörolojik muayene ve bilgisayarlı beyin tomografisi incelemesi yaparak diğer baş ağrısı nedenlerini dışladık. Yine gerilim baş ağrısı tanısı konan hastalarda da aynı kriterlere dayanarak tanı koyduk.

Migren baş ağrısının erişkin popülasyonda kadınlarda sık görüldüğü eskiden beri bilinen ve bütün yayınlarda doğrulanan bir gerçektir ve bizim çalışmamızda da bu durum aynıydı; hastalarımızın % 55'i bayandı. GBA grubundaki hastaların ise %45'i bayandı. Rasmussen B.K. , Stewart W.F. , Lipton R.B. yaptıkları çalışmalarda migrenin erişkinlerde en sık 3. ve 4. dekatta görüldüğünü ve 40 yaşından sonra sıklığının giderek azaldığını ifade etmektedirler (Bille B. 1962, Bille B. 1989). Biz de çalışmamızda hastalarımızın yaş ortalamasını 30,85 olarak bulduk ki bu durum klasik literatür bilgileriyle uyumluydu. Yine GBA' da klasik bilgilerle uyumlu olarak orta yaş grubunda fazlaydı ve yaş ortalaması 34,45 olarak tespit edildi.

Auralı migren atakları migrenlilerin %10 kadarında görülür (İHS. 1988, İHS. 2004) Bizim çalışmamızda auralı migren oranı %32,5 olarak bulunurken, bu durum auralı migrendeki diğer parametrelerin istatistiksel olarak daha fazla anlam kazanabilmesi için özellikle tercih edilmesine bağlanabilir. Aura döneminde kortikal veya beyin sapı disfonksiyonu ile uyumlu semptomlar ortaya çıkmaktadır (Davidoff R.A. 2001, Silberstein SD 2004). Bizim çalışmamızda migren ve GBA grubu hastalarda bu bölgeleri GKR aracılığı ile incelemek temellendiği için auralı migrenli hastaları tercih etmemiz doğal sayılabilir.

Göz kırpma istemli, spontan ve refleks olarak yaratılabilen, göz gibi çok önemli bir organı korumaya yönelik bir devinim kompleksidir. SOS'un uyartılması ile orbikularis oküli kaslarından elde edilen yanıtlar erken ipsilateral R1, geç bilateral R2 yanıtlarıdır (Ertekin C. 2006, Kugelberg E. 1952). GKR'nin afferent arkını trigeminal sinirin duysal lifleri, efferent arkını ise fasiyal sinirin motor lifleri oluşturur (Kimura J. 2001, Shahani B.T. 1972). Klinik ve patolojik çalışmalar, R1'in ponsa V. kranial sinirin ana duysal çekirdeği üzerinden, R2'nin medulla oblongatada spinal çekirdek ve VII. Sinir üzerinden yayıldığını ileri sürmüştür (Oh J.S. 1993, Kaplan P.E. 1980, Ongerboer de Visser B.W. 1978). R1 ve R2, özellikle R2 beyin sapında geniş bir nöral ağ organizasyonu içinde yer aldıklarından beyin sapı hastalıklarından

sıklıkla etkilenirler. Başlıca etkilenme alanları fasiyal ve trigeminal sinir lezyonları ile pons ve bulbus tutuluşlarıdır (Ertekin C. 2006, Kimura J. 1952). GKR, çalışmaları son yüzyılın orta yarılardan itibaren göze çarpmaktadır. Rutin elektromiyografi pratiğine girmiş ve yararı kanıtlanmış bir elektrodiagnostik testtir.

GKR'nde trigeminal sinir uyarımı ile ortaya çıkan R1 yanıtı temel olarak pontin trigeminal çekirdek aracılığı ile dönmektedir. Oysa R2 doğrudan veya ağırlıklı olarak spinal trigeminal çekirdekten fasiyal motor çekirdeğe dönerek oluşmaktadır (Ertekin C. 2006, Kimura J. 2001, Shahani B.T. 1972, Ongerboer de Visser B.W. 1981, Kimura J. 1982). R1 GKR, A-beta grubu, ekstroseptif, orta çaplı myelinli, trigeminal afferent sinir lifleri ile taşınan kutanöz kökenli oligosinaptik bir reflekstir. Trigeminal afferentler ponsta esas duysal nükleusa varırlar, oradan ipsilateral fasiyal çekirdeğe taşınarak fasiyal orbikülaris oküli motor nöronlarını eksite ederler. Refleksin motor yolu fasiyal sinirdir. Orbikülaris oküli kası uyarılınca R1 refleksi ortaya çıkar. R2 GKR, A-delta grubu, nosiseptif, ince myelinli trigeminal afferentleri ile taşınır. R2 refleks yolu ile ilgili lifler spinal trigeminal nükleusun kaudaline varmadan önce pons ve medulla oblangatanın dorsolateral bölgesindeki spinal traktusa ve oradan retiküler formasyon içinde fasiyal nükleuslara polisınaptik medüller yollar ile iletilir (Ertekin C. 2006, Kimura J. 2001, Shahani B.T. 1972, Stephens W.G. 2002, Peter D. 2001, Kimura J. 1982, Esteban A.A. 1999) .

Daha önceden yapılan bir çalışmaya göre kişiler arasında amplitüd değerleri 50- 1500 mV gibi geniş bir aralıkta değişebileceğinden amplitüdün önemli olmadığı vurgulanmaktadır (Esteban AA 1999). Normal kişilerde % 5 – 10 oranında R1 yanıtı elde edilemeyebilir veya zayıf olarak elde edilebilir. Bu gibi durumlarda çift uyarı yapılması daha iyi olur. 5 sn'lik aralıklarla iki uyarı uygulanır. İlk uyarı eşik altı, ikincisi ise supramaksimal olup, yanıt latansları ikinci uyarıdan ölçülür (Ertekin C. 2006, Kimura J. 2001). Kugelberg, R1 yanıtının latansını 12 ms ve R2 yanıtlarının latansını ise 21–40 ms aralığında saptamıştır (Kugelberg E. 1952).

Kimura, yaşları 7–86 arasında değişen 83 kişilik normal kontrol grubunda, ilk yanıtın latansını 10.5 ± 0.8 ms ve ikinci yanıtın latansını ise ipsilateral tarafta 30.5 ± 3.4 ms, kontrlaterale tarafta 30.5 ± 4.4 ms bulmuştur. Shahani ve ark. (Shahani B.T. 1972) R1 yanıtının latansını 10–15 ms ve R2 yanıtının latansını ise 20–45 ms aralığında tespit etmişlerdir. Normal kişilerde, taraflar arasında R1 latansındaki farkın en çok 1,2 ms, tek tarafın uyarılması sonucu ipsilateral ve kontrlaterale elde edilen R2 latans farkının en çok 5 ms ve aynı tarafın ipsilateral ve kontrlaterale R2 latans farkının ise en çok 7 ms olabileceği belirtilmiştir. Latanslar için en üst sınır; R1 için 13 ms, ipsilateral R2 için 41 ms ve kontrlaterale R2 için 44

ms olarak tespit edilmiştir (Preston D.C. 2005, Kimura J. 2001). Bizim çalışmamızda da normal kişilerdeki bulgular bu bulgular ile uyumluydu.

Trigeminal sistemin aktivasyonu ve beyin sapı trigeminal nükleusunun hassaslaşmasının migrende önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. GBA'da ise merkezi mekanizmalar etkindir (Schoenen J. 1997, Schoenen J. 1991).

GKR trigeminal sistem, fasiyal sinir ve lateral medulla durumunu değerlendirmede objektif bir nörofizyolojik yöntemdir. GKR supraorbital sinirin elektriksel veya mekanik uyarılması ile ortaya çıkar ve üç cevabı içerir: Erken cevap uyarıma ipsilateral cevaptır (R1) ve iki geç cevap uyarıma ipsilateral ve kontrilateral cevaptır (R2i ve R2k). R1 pons aracılığı ile meydana gelen oligosinaptik refleks cevaptır. R2i ve R2k pons ve lateral medulla aracılığı ile oluşan polisaptik refleks cevaplardır (Kimura J. 1983).

Bizim çalışmamız GKR değişkenleri kullanılarak migren, GBA ve kontrol grupları arasındaki karşılaştırmalar ile migren ve GBA grubunun kendi içinde farklı değişkenlere göre karşılaştırılmasına dayanan geniş kapsamlı ve birçok farklı sonucun gözlendiği bir çalışmadır. Literatürde de bizim çalışmamızla benzer ve farklı sonuçların elde edildiği birçok çalışma vardır.

Avramidis T.G. ve ark. 19 migren, 10 GBA hastasında ve 30 sağlıklı kontrolde GKR çalışmışlardır ve buldukları sonuçlar şu şekildedir: Sağlıklı kontrol grubuyla kıyaslandığında, migren grubunda R2i ve R2k amplitüd ve boyutunu önemli derecede düşük bulmuşlar ve farklılıkları istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirmişlerdir. Yine aynı çalışmada yalnızca migrenin baş ağrısı fazında R2i ve R2k amplitüd ve boyutunda anormallikler bulunurken, migren atakları arası normal değerler saptanmıştır. GBA olan hastaların tamamında GKR değerlerini normal sınırlarda bulmuşlardır. Baş ağrısı fazında 19 migren hastasının 10'una subkutan sumatriptan enjekte edilmiş ve R2i ve R2k amplitüd ve boyutları normale dönmüştür.

Bu çalışmadaki veriler göz kırpma refleks arkının beyin sapı internöron kısmının migrende sadece baş ağrısı fazında suprese olduğunu göstermektedir ve öte yandan GKR'nin migren tedavisi açısından uygulanan çeşitli ilaçların etkinliğini belirlemede objektif bir yöntem olduğunu göstermektedir (Avramidis TG 1998). Bizim çalışmamızda ise migren grubu, GBA grubu ve normal kontrol grubunda GKR'nin amplitüd değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak bizim hastalarımızda değerler ataklar arasında ölçüldü. GKR ölçümleri ataklar arası dönemlerde yapıldı.

Ayrıca migren grubundaki hastalar profilaktik tedavi ve triptan kullanımına göre iki gruba ayrıldığında: profilaktik tedavi ve ataklar sırasında triptan kullanımı pozitif olan grupta,

profilaktik tedavi ve ataklar sırasında triptan kullanımını negatif olan gruba göre amplitüd değerleri arasında yapılan karşılaştırmada sol R2i amplitüd değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Bu sonuçlar Avramidis T.G. ve ark. çalışmasındaki GKR'nin migren tedavisi açısından uygulanan çeşitli ilaçların etkinliğini belirlemede objektif bir yöntem olduğu şeklindeki düşüncüyü destekleyebilecek niteliktedir. Ayrıca bu sonuç triptanların, GKR'nin beyin sapı internöron kısmını normale dönecek şekilde restore ettiği (Avramidis T.G. 1998) şeklindeki düşüncüyü, profilaksiyi de işin içine katacak şekilde destekler.

Ayrıca Avramidis T.G. ve ark.'nın yaptığı çalışmanın bir diğer sonucuna göre bütün migren hastalarında GKR'nin R1, R2i ve R2k bileşenlerinin latansları normal sınırlarda bulunmuştur. GBA olan hastalarla kontrol grubu arasında göz kırpma refleks değerlerinde istatistiksel öneme sahip farklılıklar bulunmamaktadır (Avramidis T.G. 1998). Bizim çalışmamızda ise; sağ R2 latans ortalaması, migren grubunda GBA ve kontrole göre, GBA grubunda ise kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Sağ R2k latans ortalaması, migren grubunda GBA ve kontrole göre, GBA grubunda ise kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Yine sol R2k latans ortalaması, migren grubunda GBA ve kontrole göre, GBA grubunda ise kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Sol R2 latans ortalaması ise migren ve gerilim baş ağrısı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermezken, kontrol grubuna göre her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($p=0.001$). Avramidis T.G. ve ark.'nın çalışmasındaki migren hastalarına atak dönemlerinde GKR bakılırken, bizim çalışmamızda ataklar arası dönemde GKR bakılmıştır. Bu açıdan Avramidis T.G. ve ark.'nın yaptıkları çalışma ile bizim çalışmamızdaki bulguları birebir olarak karşılaştırmak doğru olmayabilir.

Kronik gerilim baş ağrısı olan hastalarla ilgili çeşitli araştırmalar yayınlanmıştır (Schoenen J. 1987, Sand T. 1994) . Normal R1, R2i ve R2k latans değerleri rapor edilmiştir. Avramidis TG ve ark. yaptıkları çalışmada epizodik tip GBA'da GKR çalışmışlar ve normal amplitüd ve boyutta R2i ve R2k elde etmişlerdir (Avramidis T.G. 1998). Avramidis T.G. ve ark.'nın yaptıkları çalışmadaki GBA hastalarında GKR normal değerleri, trigeminal ve fasiyal sinirler ile GKR arkındaki internöronların intakt olduğunu ortaya koymaktadır (Avramidis T.G. 1998). Fakat epizodik tip baş ağrısı patogenezindeki merkezi mekanizmalar göz ardı edilemez (Schoenen J. 1987, Schoenen J. 1991). Bizim çalışmamızda da GBA grubu ile kontrol grubunun karşılaştırılmasın da R2i ve R2k değerleri GBA lehine istatistiksel olarak

anlamli derecede latans uzaması göstermiştir. Bu da GBA patogenezindeki merkezi mekanizmaların göz ardı edilemeyeceği düşüncesini destekler.

Yine 14 tedavi edilmemiş aurasız migren hastası ve 15 kontrol grubu birey üzerinde yapılan migrendeki muhtemel interiktal beyin sapı fonksiyon bozukluklarını araştırmak için yapılan bir çalışmada supraorbital veya işaret parmağı uyarısı uygulaması sonrası nosiseptif spesifik GKR'nin R2 bileşeni üzerinde çalışılmıştır. Nosiseptif spesifik GKR supraorbital uyarımla ve başka bir seansta işaret parmağına gönderilen ipsilateral elektrik şokla beraber uygulanmıştır. Supraorbital ve periferal uygulamaların ikisinde de aurasız migren hastalarında R2 nosiseptif spesifik GKR iyileşme eğrileri normal bulunmuştur. Bu sonuçlar spinal trigeminal duyu sisteminde kalıcı interiktal sensitizasyona işaret etmektedir. Yine bu çalışmadaki sonuçlar ataklar arasında migrende meduller R2 nöronlar arasında inen beyin sapı tarafından gerçekleştirilen kontrolün normal seviyede olduğu şeklindedir (Coppola G. 2007).

Yine migren ve GBA hastalarında GKR ile ilgili yapılan başka bir çalışmada; migren, GBA ve kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Verileri ağrısız evrede, atak sırasında ve 72 saat içinde hastaları baş ağrısı tipine, yaşa (40 yaşından önce genç, 40 yaşından sonra yaşlı), triptan tedavisi kullanıp kullanmamasına ve atak sıklığına göre gruplara bölerek karşılaştırmışlardır. Sonuçlarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, migrenlilerde sol tarafta R1, R2i ve R2k latansları daha uzun bulunmuştur. 40 yaşından büyük migrenlilerde, 40 yaşından küçük migrenlilere göre daha uzun sol R1 ve sağ R2 latansı mevcuttur. Triptan tedavisi altındaki migren hastalarında R2 latansı daha kısa bulunmuştur. Migren atağı sırasında bakılan hastalarda daha uzun R1 latansı vardır. Atak sırasında ortalama R1 latansı 12,44 msn, 3 gün içinde atağı olanlarda 10,91 msn ve ataktan üç gün sonra 10,59 msn olarak belirlenmiştir. Yine aynı çalışmada GBA grubu, kontrol grubu ile kıyaslandığında GBA hastalarında daha uzun sol R1 latansı elde edilmiştir. Kırk yaşından büyük migrenli hastalardaki daha uzun sonuçlar ilgi çekici ve daha önce kaydedilmemiş bulgular olarak değerlendirilmiş ve bu bulgu migrenin kronikliği olarak yorumlanmıştır (Ünal Z. 2008).

Beyin sapında trigeminal afferentler ve/veya polisinaptik yollar, migrenlilerde değişebilmektedir ve GBA'daki daha uzun R1 latansı muhtemel trigeminal sistem hipoaktivitesine işarettir (Ünal Z. 2008). Bizim çalışmamızda da R2 latansları migrenli grupta, GBA'lı gruba göre ve GBA'lı grupta da kontrol grubuna göre uzun bulunmuştur. Bizim bulgularımızda beyin sapında trigeminal afferentler ve/veya polisinaptik yolların migrenli hastalarda değişikliğini ve GBA olan hastalardaki trigeminal sistem hipoaktivitesini destekler niteliktedir. Ayrıca Ünal Z ve ark.'larının yaptığı çalışmada 40 yaşından büyük migrenli hastalarda, 40 yaşından küçük migrenli hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı

derecede uzun sol R1 ve uzun sağ R2 latansları elde edilmiştir. Yine bu çalışmada triptan tedavisi altındaki migren hastalarında R2 latansı daha kısa bulunmuştur (Ünal Z. 2008).

Bizim çalışmamızda ise; kontrol grubunda yaş arttıkça sağ R2i, sağ R2k ve sol R2i, sol R2k latansları artarken ($p<0.05$), migren ve GBA grubunda yaşla birlikte anlamlı artış görülmemektedir. Ancak bizim çalışmamızda migrenli hastaların yaş ortalaması 30,85 iken GBA hastalarının yaş ortalaması ise 34,45 idi. Hastaların çoğu 40 yaşın altındaydı. Kontrol grubunda da yaş ortalaması 33,83'tü ve bu grupta yaşla birlikte latanslarda uzama gözlemlendi. Migrenli ve GBA'lı hastalarda bazı latans değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede uzun saptanmasına rağmen yaşla beraber artış göstermemesi ve kontrol grubu hastalarının yaş ile beraber istatistiksel olarak anlamlı derecede latans artışı göstermesi ilginçtir. Bu bulgu özellikle migrenli hastalarda bu latans değerlerinin zaten genç yaşta da uzun olduğu şeklinde yorumlanabilir. Yani bu da migrenli hastalarda erken dönemden itibaren (muhtemelen genetik etmenler ile ilişkili olarak) beyin sapındaki trigeminal afferentler ve/veya polisinyaptik yolların etkilenmiş olabileceğini düşündürmektedir.

Migrende nörovasküler teoriye göre ağrı ve nörojenik inflamasyona trigeminovasküler sistem stimülasyonu neden olmaktadır. GKR trigeminal sinir oftalmik dalının supraorbital stimülasyonu ile migrende trigeminal sinir fonksiyonunu değerlendirmede oldukça iyi bir yöntemdir. Bu konuyla ilgili bir başka çalışmada migrenli hastalarda GKR değişikliklerinin değerlendirilmesi amaçlanarak şu veriler elde edilmiştir; migrenli hastalarda ipsilateral R1 latansı $11,22\pm 1,64$ ms, ipsilateral R2 latansı $31,33\pm 4,12$ ms, kontrateral R2 latansı $32,3\pm 3,34$ ms bulunmuşken, kontrol grubunda ipsilateral R1 latansı $10,21\pm 1,42$ ms, ipsilateral R2 latansı $31,09\pm 2,4$ ms, kontrateral R2 latansı $32,31\pm 3,34$ ms bulunmuştur. Migrenli hastalarda ipsilateral R1 latansı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede uzun olarak bulunduğu raporlanmıştır ($p=0,025$). Sonuç olarak bu çalışmada migren patogenezinde beyin sapı ve trigeminovasküler bağlantıların önemli rol oynadığı bu sonuçlarla desteklenmiştir (Güney. F 2007). Bizim çalışmamızdaki sonuçlarda da migren grubu hastalarla kontrol grubu hastalar arasında sağ R2i ve sağ R2k latansları ile sol R2i ve sol R2k latansları arasında migren grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede uzama tespit edildi. Bizim bulgumuzda trigeminovasküler bağlantıların ve beyin sapı lokalizasyonunun migrendeki önemine işaret etmektedir.

Bizim çalışmamızda ayrıca migren grubu hastalarının kendi içinde değerlendirilmesinde, migren grubu hastalar auralı ve aurasız olarak iki gruba ayrıldığında gruplar arasında her iki tarafta (sağ ve sol) GKR'nin latans ve amplitüd değerleri arasında

yapılan karşılaştırmada sağ R2i amplitüd değerleri aura olan grupta, aura olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Ayrıca bizim çalışmamızdaki diğer bulgularda; migren grubu hastalar MİDAS soru formuna göre derecelendirilerek dört gruba ayrılığında, gruplar arasında her iki tarafta (sağ ve sol) GKR'nin latans ve amplitüd değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Yine bizim çalışmamızdaki sonuçlara göre, migren grubu hastalarda profilaktik tedavi kullanıp kullanmamalarına göre iki gruba ayrıldığında, gruplar arasında her iki tarafta (sağ ve sol) GKR'nin latans ve amplitüd değerleri arasında yapılan karşılaştırmada profilaksi alan grupta, profilaksi almayan gruba göre sol R2i amplitüd değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$). Migren grubu hastalar triptan kullanımına göre iki gruba ayrıldığında gruplar arasında her iki tarafta (sağ ve sol) GKR'nin latans ve amplitüd değerleri arasında yapılan karşılaştırmada ataklar sırasında triptan kullanımı olan grupta, triptan kullanımı olmayan gruba göre sol R2i amplitüd değerleri İstatiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$). Migren grubu hastalar hastalık süresine göre üç gruba ayrıldığında (0-4 yıl/1. grup, 4-8 yıl/2. grup, >8 yıl/3. grup), gruplar arasında her iki tarafta (sağ ve sol) GKR'nin latans ve amplitüd değerleri açısından İstatiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Migren grubu hastalar bulantı, kusma ve fotofobi olup olmamasına göre ayrı ayrı değerlendirilerek iki gruba ayrıldığında, gruplar arasında her 2 tarafta (sağ ve sol) GKR'nin latans ve amplitüd değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Yine bizim sonuçlarımıza göre, migren grubu hastalar fonofobi olup olmamasına göre iki gruba ayrıldığında, gruplar arasında her iki tarafta (sağ ve sol) GKR'nin latans ve amplitüd değerleri arasında sol R2i latans değerlerinde fonofobi olan grupta olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yükseklik saptandı ($p<0,05$). Migren grubu hastalar habituasyon olup olmamasına göre iki gruba ayrıldığında, gruplar arasında her iki tarafta (sağ ve sol) GKR latans ve amplitüd değerleri arasında yapılan karşılaştırmada habituasyon olan grupta, habituasyon olmayan gruba göre sol R1 amplitüd değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0,05$). Migren grubu hastalar ağrının atak sıklığına göre iki gruba ayrıldığında (ayda 3'den az 1.grup/ ayda 3'den fazla 2. grup), gruplar arasında her iki tarafta (sağ ve sol) GKR latans ve amplitüd değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Bizim çalışmamızdaki GBA grubu hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında GBA grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede bilateral R2i ve R2k latansları uzun bulunmuştur. Ayrıca GBA grubu içindeki çalışmaların diğer bulgularında; GBA grubu hastalar baş ağrısının şiddetine göre gruplara ayrıldığında, gruplar arasında her iki tarafta (sağ ve sol) GKR'nin latans ve amplitüd değerleri arasında yapılan karşılaştırmada ağrının şiddetli

olarak tariflendiği grupta, ağrının hafif olarak tariflendiği gruba göre sol R2 amplitüd değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olarak bulundu ($p<0,05$), GBA grubu hastalar GKR habituasyonu olup olmamasına göre iki gruba ayrıldığında, gruplar arasında her iki tarafta (sağ ve sol) GKR latans ve amplitüd değerleri arasında yapılan karşılaştırmada habituasyon olan grupta, habituasyon olmayan gruba göre sağ R1 latansı İstatistiksel olarak anlamlı derecede uzun bulundu ($p<0,05$),

GBA grubu hastalar fotofobi olup olmamasına göre iki gruba ayrıldığında, gruplar arasında her iki tarafta (sağ ve sol) GKR latans ve amplitüd değerleri arasında sol R2i latans değerleri fotofobi olan grupta, olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede uzun bulundu ($p<0,05$). GBA grubu hastalar fonofobi olup olmamasına göre iki gruba ayrıldığında, gruplar arasında her iki tarafta (sağ ve sol) GKR'nin latans ve amplitüd değerleri arasında sol R2i ve sol R2k latans değerleri fonofobi olan grupta, olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede uzun bulunmuştur ($p<0,05$).. Bizim çalışmamızdaki bu bulgular GBA patogenezindeki merkezi teoriyi destekler.

Migrenin trigeminovasküler hipotezi açısından yeni kanıtlar sunmak için yapılan başka bir çalışmada 30 migren hastası ve 20 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dâhil edilmiş ve bütün hastalarda iki taraflı supraorbital sinirlerin elektriksel stimulasyonu ile unilateral R1 ve bilateral R2 GKR latansları karşılaştırılmıştır. Çalışma sonuçlarında hasta grubunda, kontrol grubu ile kıyaslandığında daha uzun sağ R1, sol R1, sol R2i ve sağ R2i latansı saptanmıştır. Triptan kullanan migren hastalarında kontrollerle karşılaştırıldığında, triptan kullanmayan migren hastalarına göre daha az önemde sayılabilecek ama istatistiksel olarak anlamlı olan daha uzun sol R2 latansları mevcuttu.

Yine bu çalışmanın başka bir sonucu olarak 40 yaşından küçük migren hastaları kontrollerle karşılaştırıldığında, 40 yaşından büyük migren hastalarına göre daha az önemde sayılabilecek ama İstatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzun olan sol R2k latanslarına sahiptir (Ünal Z. 2006). Bu bulgulardan migrenli hastalarda latanslarda uzama görülmesi bizim çalışmamızda da benzerdir, fakat bizim çalışmamızda triptan kullanan migren hastaları ile triptan kullanmayan migren hastaları arasında latans yönünden istatistiksel önem arz edecek kadar bir farklılık saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda triptan kullanan migren hastalarında, kullanmayanlara göre amplitüd açısından anlamlı derecede farklılık saptanmıştır. Ancak triptan kullanmayan hastalarda görülen hem latans uzaması hem de amplitüd düşüklüğü aynı fizyopatolojik mekanizmaya işaret etmektedir ve birbirini destekler niteliktedir.

Başka bir çalışmada kişisel veya ailesel migren hikâyesi olmayan sağlıklı kontrol grubuyla, aurasız migren hastalarında ve birinci derece akrabalarında ailesel migren hikâyesi olan sağlıklı gönüllülerde nosiseptif göz kırpma refleks habituasyonları karşılaştırılmıştır. Clemente ve ark.'larının yaptığı çalışmada 16 aurasız migren hastasında ataklar arası dönemde, 15 kişisel veya ailesel migren hikâyesi olmayan sağlıklı gönüllüde ve 14 birinci derece akrabalarında ailesel migren hikâyesi olan sağlıklı gönüllüde elektrot yardımı ile sağ supraorbital bölgenin uyarılması ile nosiseptif GKR bakılmıştır. En belirgin habituasyon yetersizliği ailevi migren hikâyesi olan sağlıklı gönüllülerde bulunmuştur. İkinci sırada ise atak sıklığı ile ters orantılı olarak aurasız migren hastalarında nosiseptif spesifik GKR habituasyonu interiktal olarak yetersizdir ve trigeminal sensitizasyon nedeniyle ortaya çıktığı düşünülmektedir. Yetersiz nosiseptif spesifik GKR habituasyonu migrene genetik yatkınlık açısından bir kişisel göstergedir (Clemente L.D. 2007).

Bizim çalışmamızda ise 40'ar kişiden oluşan migren, GBA ve kontrol grubunda yapılan GKR habituasyonu çalışmasında migren grubunda %17.5, GBA grubunda %20 ve kontrol grubunda %10 oranında habituasyon yokluğu gözlemlendi ve istatistiksel açıdan çok anlamlı değildi. Daha önceden yapılan başka bir çalışmada elde edilen veriler ise migren atakları dışında migren hastalarında gösterilen nosiseptif GKR'deki habituasyon yokluğunun anormal trigeminal yapılanmaya işaret edebileceği şeklinde yorumlanmıştır (Katsarava. Z. 2003). Bizim çalışmamızda migrenli hastalar içinde habituasyon yokluğu kontrol grubu ve GBA grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı değildi ancak migren ve GBA grubu içindeki değerlendirmede habituasyon görülen grupta, habituasyon gözlenmeyen gruba göre sol R1 amplitüd değerleri anlamlı derecede düşük bulundu. Habituasyon kaybı olan grup muhtemelen baş ağrısı atağına daha yakındır ve trigeminal sensitizasyon ile anormal eksitabilite bulguları beklenmelidir. Bizim çalışmamızda habituasyon kaybı gözlenen grupta amplitüdüler daha yüksek bulunması ilginç olmakla beraber habituasyon gözlenen grupta amplitüdüler kontrol grubunun ortalamasına daha yakındır.

Servikojenik baş ağrısı, kronik GBA ve migrende, GKR amplitüd değerlerini karşılaştırmak için yapılan bir çalışmada bu grupların sonuçları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında: Servikojenik baş ağrısı olan grupta kontrol grubuna göre GKR R2 amplitüdüleri İstatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olarak elde edilirken, migren ve kronik gerilim baş ağrısı grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede bir amplitüd farkı gözlenmemiştir (Sand T. 2006). Sand ve ark.'larının yaptığı bu çalışmada servikojenik baş ağrısı olan gruptaki hastalar, diğer gruplardan daha yaşlıdır.

Yaş ve R2 amplitüd arasında ilişki önemli saptanmadı, fakat yaş açısından eşlenmiş alt grup analizleri düşük istatistiksel gücüne rağmen servikojenik baş ağrısı amplitüdünde düşüş eğilimi göstermektedir. Bu yüzden yaşın bu çalışmadaki sonuçları açıklaması muhtemeldir (Sand T. 2006). Yine başka bazı çalışmalarda da, Sand ve ark'larının çalışmasında doğruladığı gibi; aurasız migren atakları arasında R2 amplitüdü ve alanı normal gözlenmiştir (Avramidis TG 1998, de Tommaso M, 2000, Aktekin B 2001, Kaube H 2002). Migrenli hastalarda yapılan R2 habituasyonu ile ilgili bir başka çalışmada tekrarlı uyaranlarla R2 kolaylıkla habituasyona uğramaktadır ve migren atağından 1-3 gün önce azalmış R2 habituasyonu mevcuttur sonucu vurgulanmıştır (De Marinis M 2003). Bu sonuçlar nosiseptif göz kırpma refleksi yöntemini doğrulamaktadır (Katsarava.Z. 2003). GBA'da da normal R2 amplitüd ve alanı rapor edilmiştir (Avramidis T.G. 1998, Aktekin B. 2001). De Marinis ve ark'nın çalışmasındaki normal dönemlerde R2 habituasyonunun normal olması ve atak dönemine yakın kaybı, bizim çalışmamızdaki interiktal normal habituasyon bulgusu ile uyumludur.

Çeşitli yazarlar tarafından migrende trigeminal sistemin ilişkisi gösterilmiştir. (Moskowitz 1984, Goadsby ve ark. 1988; Goadsby ve Edvinsson 1993). Meninkslerin innervasyonundan sorumlu trigeminovasküler sistemin sensitizasyonu migrenin başlangıç fazındaki ağrıdan sorumludur (Moskowitz. 1984, Goadsby ve ark. 1988, Goadsby and Edvinsson 1993, Silberstein 2004, Burstein ve ark. 2005). Ataktan sonraki allodini gelişimi merkezi trigeminal nükleusun sensitizasyonu ile mevcuttur. (Ellrich ve ark. 1999, Burstein ve ark. 2000a, Burstein ve ark. 2000b, Burstein ve ark. 2005).GKR merkezi ve periferik nörolojik fonksiyonlarla ilgili bilgi sağlar (Kimura 1973a, Kimura 1974, Ellrich 2000). Özellikle, GKR'nin R2 bileşeni beyin sapı internöron eksitabilitesini ve beyin sapındaki sinaptik iletim fonksiyonunu yansıtmaktadır (Ellrich. 2000). Bu bileşen dolaylı olarak polisaptik yolların eksitabilitesini göstermekte ve bunları etkileyen anormalliklerle değişim göstermektedir (Dengler ve ark.1985). R2 bileşeni önceki uyaranlar ve alışkanlıklarla etkilenebilmektedir (Lindquist 1972, Gregoric 1973, Kimura 1973b, Penders ve Delwaide 1973).

Migrende, bazı yazarlar atak dışında çalışılan hastalarda GKR'nin R2 bileşeninin habituasyonunda azalma görmüşlerdir (Katsarava ve ark. 2003, Di Clemente ve ark. 2005). Trigeminal yolların artan eksitabilitesi yazarların bir kısmınca bu bulguların açıklaması olarak kabul görmüşse de (Katsarava ve ark. 2003), diğer bazı yazarlar tarafından bu görüşe karşı yorumlar ortaya atılmıştır (Di Clemente ve ark. 2005). Geçmiş çalışmalarda migren atağının prodromal fazında çalışılan migren hastaları alt grubunda GKR'nin R2 bileşeninin

habitüasyonunda önemli azalmalar meydana geldiği gözlemlenmiştir. Bu kişilerde dopaminerjik mekanizmaların beyin sapı göz kırpmaya refleksi yollarının aktivasyonunda aracı rolü oynadığı ortaya konmuştur (De Marinis ve ark. 2003).

Migrenin öncesinde dopaminerjik disfonksiyonlarla alakalı semptomların olduğuna inanılmaktadır (Amery ve ark. 1986). Bu semptomlar mood, davranış, dikkat, iştah ve aktivitelerdeki değişiklikleri içeren ataktan en az 3 gün önce meydana gelen semptomlardır (Blau, 1980). Migren ataklarıyla ilgili habitüasyonlar çalışılmıştır. Negatif değişkene bağlı habitüasyonlar ağrısız zaman aralığında azalmış veya yoktur (Kropp ve Gerber 1995, Evers ve ark. 1999, Siniatchkin ve ark. 2006, Kropp ve Gerber 2005). Görsel ve işitsel kaynaklı kortikal potansiyellerin habitüasyonu ağrısız hastalarda azalmıştır, migren atağı öncesi ve sırasında normale dönüş eğilimindedir (Judit ve ark. 2000, Ambrosini ve ark. 2003). Bu konudaki geçmiş yıllarda yapılan çalışmalardan elde edilen veriler ışığında migren hastaları atak sırasında normal GKR habitüasyon cevabına sahiptir (Katsarava ve ark. 2003, Di Clemente ve ark. 2005)

Migren hastalarında GKR R2 latanslarındaki değişimler anormal sinaptik iletim ve internöronlarda eksitabilitenin göstergesidir (Kimura 1973b, Inagaki ve ark. 1996). R2 alanlarındaki değişiklikler ise yüksek merkezi yapıların kontrolündeki değişiklikler ile alakalıdır. (Lyon ve ark. 1972). Migren hastaları ataklar arası zamanla değişiklik gösteren anormal eksitabiliteye sahiptirler. Bu yorum, migrenin prodromal fazında olmayan atak dışında çalışılan ayda altıdan az atağı olan hastaların çalışmasında bulunan normal habitüasyonu açıklamaktadır (De Marinis ve ark. 2003). Migren atağı serebral eksitabilitenin kritik seviyeye ulaştığında görülen resetleme fazıdır (Schoenen 1998b).

Bazı yazarlar GKR habitüasyonu ile atak sıklığı arasında pozitif korelasyon bulurlarken (Di Clemente ve ark. 2005), başka bir çalışmada ise kronik migrenli hastalarda azalan habitüasyon bulunmuştur (De Marinis M. 2007). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada yüksek atak sıklığı olan migren hastalarında habitüasyon düşük derecededir. Bunun sonucu olarak da yüksek atak sıklığının medikasyon kullanmayan kronik migren hastalarında anormal eksitabilite ile ilişkili olabileceği ortaya konmuştur (De Marinis M. 2007).

Şu ana kadar migrende ve GBA'lı hastalarda patofizyolojiye yönelik yapılan birçok çalışmada birbirine benzer ve birbirinden farklı birçok veri elde edilmiştir. Ancak bu veriler birleştirildiği zaman genelde aynı fizyopatolojik mekanizmayı destekler niteliktedir. Bu mekanizma ise trigeminal sistemin aktivasyonu ve beyin sapı trigeminal nükleusunun hassaslaşmasının migrende önemli bir rol oynadığı ve GBA'da ise merkezi mekanizmaların olasılıkla etken olduğu şeklindedir. GKR ölçümü trigeminal sistem, fasiyal sinir ve lateral

medulla durumunu değerlendiren objektif bir yöntemdir. Beyin sapında trigeminal afferentler ve/veya polisaptik yollar, migrenlilerde değişebilmektedir ve GBA ‘da trigeminal sistem hipoaktivitesi muhtemeldir. Migrenli hastalarda GKR kullanılarak yapılan birçok farklı çalışmalarda uzamış latans değerleri, dşk amplitüdler, azalmış R2 habituasyonu, triptan kullanımı ile daha normale doğru yaklaşan latans ve amplitüd değerleri gibi farklı sonuçlar elde edilmiştir. Yine GBA olan hastalarda yapılan çalışmalarda da birbirinden farklı sonuçlar yayınlanmıştır.

Migren hastalarında GKR R2 latanslarındaki değişimler, anormal sinaptik iletim ve internöronlarda eksitabilitenin göstergesidir. Yine migren hastalarında gözlenen amplitüd düşüklüğü, GKR arkının beyin sapı internöron kısmının supresyonuna işaret eder. Migren hastalarındaki R2 habituasyon kaybı ise artmış trigeminal hassasiyet ve anormal eksitabiliteye işaret eder. Farklı çalışmalardaki farklı sonuçlar triptan veya profilaktik ilaç kullanımı, atak sıklığı, aura varlığı, ağrı şiddeti, hastalık süresi, aile hikâyesi gibi birçok değişkenlerden etkilenme sonucu kaynaklanıyor olabilmekle beraber hepsinin işaret ettiği beyin sapı lokalizasyonu bundan sonraki çalışmalarında hedefi olacak gibi görünmektedir. Bu konu ile ilgili daha büyük gruplarda ve daha kapsamlı yapılacak çalışmalar migren ve GBA hastalarının tedavisi için hedef nokta olacaktır ve hastalıkların fizyopatolojisine katkıda bulunmak açısından büyük önem arz etmektedir.

10. SONUÇ

1. Migren grubunda ortalama yaş $30,85 \pm 8,03$ yıl, yaş aralığı 18-51 yıl idi. GBA grubunda ortalama yaş $34,45 \pm 9,42$ yıl, yaş aralığı 19-64 yıl, kontrol grubunda ise yaş ortalaması $33,83 \pm 9,51$ yıl, yaş aralığı 19-61 yıl iken tüm çalışma grubunda ortalama yaş $33,04 \pm 9,07$ yıl, yaş aralığı 18-64 yıl idi. Gruplar arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

2. Migren grubunda: 15 (%37,5) auralı, 25 (%62,5) aurasız migren vardı. Hastaların 21'inde (%52,5) ayda 3'den az, 19'unda (%47,5) ayda 3'den fazla migren atağı vardı. GBA grubunda: 19 hasta (%47,5) epizodik sık olan GBA, 11 hasta (%27,5) epizodik sık olmayan GBA ve 10 hasta (%25) kronik GBA grubundaydı.

3. Migren grubundaki hastalar MİDAS soru formuna göre derecelendirildiğinde 6 hasta (%15) evre I, 15 hasta (%37,5) evre II, 14 hasta (%35) evre III ve 5 hasta (%12,5) evre IV olarak değerlendirildi.

4. Migren grubunda 5 hasta (%12,5) hafif şiddette, 16 hasta (%40) orta şiddette, 19 hasta (%47,5) ağır şiddette ağrı tariflerken, GBA grubunda 9 hasta (%22,5) hafif şiddette, 28 hasta (%70) orta şiddette, 3 hasta (%7,5) ağır şiddette ağrı tarifliyordu. Gruplar arasında ağrı şiddeti açısından istatistiksel olarak fark anlamlıydı. Migren hastalarında ağrı diğer gruplara göre fazlaydı ($p=0.001$).

5. Migren grubundaki hastalardan 7 hastada (%17,5) habituasyon görülmezken, 33 hastada (%82,5) habituasyon mevcuttu. GBA grubundaki hastalardan 8 hastada (%20) habituasyon görülmezken, 32 hastada (%80) habituasyon mevcuttu. Kontrol grubunda ise 4 kişide (%10) habituasyon görülmezken, 36 kişide (%90) habituasyon mevcuttu. Gruplar arasında GKR habituasyon yokluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark saptanmadı.

6. Sağ R2 latans ortalaması, migren grubunda GBA ve kontrole göre, GBA grubunda ise kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Sağ R2k latans ortalaması, migren grubunda GBA ve kontrole göre, GBA grubunda ise kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Yine sol R2k latans ortalaması, migren grubunda GBA ve kontrole göre, GBA grubunda ise kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Sol R2 latans

ortalaması ise migren ve gerilim baş ağrısı grupları arasında anlamlı fark göstermezken, kontrol grubuna göre her iki grupta da anlamlı derecede daha yüksekti ($p=0.001$).

7. Kontrol grubunda yaş arttıkça sağ R2i, sağ R2k ve sol R2i, sol R2k latansları istatistiksel olarak anlamlı derecede artarken ($p<0.05$), migren ve GBA grubunda yaşla birlikte GKR latanslarında istatistiksel olarak anlamlı artış görülmemektedir.

8. Migren grubu hastalar auralı ve aurasız olarak iki gruba ayrıldığında gruplar arasında her iki tarafta (sağ ve sol) GKR latans ve amplitüd değerleri arasında yapılan karşılaştırmada sağ R2i amplitüd değerleri aura olan grupta, aura olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

9. Migren grubu hastalar MİDAS soru formuna göre derecelendirilerek dört gruba ayrılığında, gruplar arasında her iki tarafta (sağ ve sol) GKR latans ve amplitüd değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

10. Migren grubu hastalarda profilaktik tedavi kullanıp kullanmamalarına göre iki gruba ayrıldığında, gruplar arasında her iki tarafta (sağ ve sol) GKR latans ve amplitüd değerleri arasında yapılan karşılaştırmada, profilaksi alan grupta, profilaksi almayan gruba göre, sol R2i amplitüd değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

11. Migren grubu hastalar triptan kullanımına göre iki gruba ayrıldığında gruplar arasında her iki tarafta (sağ ve sol) GKR latans ve amplitüd değerleri arasında yapılan karşılaştırmada ataklar sırasında triptan kullanımı olan grupta, triptan kullanımı olmayan gruba göre, sol R2i amplitüd değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

12. Migren grubu hastalar habituasyon olup olmamasına göre iki gruba ayrıldığında, gruplar arasında her iki tarafta (sağ ve sol) GKR latans ve amplitüd değerleri arasında yapılan karşılaştırmada habituasyon olan grupta, habituasyon olmayan gruba göre sol R1 amplitüd değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,05$).

13. GBA grubu hastalarda profilaktik tedavi kullanmalarına göre iki gruba ayrıldığında, gruplar arasında her iki tarafta (sağ ve sol) GKR latans ve amplitüd değerleri arasında yapılan karşılaştırmada profilaktik tedavi alan grupta, profilaktik tedavi almayan gruba göre

istatistiksel olarak anlamlı derecede sağ R1 amplitüd değeri yüksek, sol R1 latans değeri kısa bulunmuştur ($p<0,05$).

14. GBA grubu hastalar fotofobi olup olmamasına göre iki gruba ayrıldığında, gruplar arasında her iki tarafta (sağ ve sol) GKR latans ve amplitüd değerleri arasında sol R2i latans değeri fotofobi olan grupta, olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede uzun bulunmuştur ($p<0,05$).

15. GBA grubu hastalar fonofobi olup olmamasına göre iki gruba ayrıldığında, gruplar arasında her iki tarafta (sağ ve sol) GKR latans ve amplitüd değerleri arasında sol R2i ve sol R2k latans değerleri fonofobi olan grupta, olmayan gruba göre İstatistiksel olarak anlamlı derecede uzun bulunmuştur ($p<0,05$).

Bu çalışmamızda, migren grubu ve GBA grubu hastalardan elde edilen sonuçların, sağlıklı kontrol grubu ile ve bu iki grubun kendi grupları içindeki farklı kriterlere göre değerlendirilmesi sonucunda GKR arkının trigeminal sistem, fasiyal sinir ve lateral medulla durumunu değerlendiren objektif bir yöntem olduğu gerçeğinin yanında GKR 'nin migren tedavisi açısından uygulanan çeşitli ilaçların etkinliğini belirlemede objektif bir yöntem olduğu görülmektedir.

Ayrıca latansların uzaması ve amplitüdlerin düşüklüğü migrenli hastalarda beyin sapında trigeminal afferentler ve/veya polisaptik yollardaki değişiklikleri, anormal sinaptik iletimi ve beyin sapı internöron kısmının migrende suprese olduğunu göstermektedir. Ayrıca GBA hastalarındaki latansların uzunluğu bu hastalıktaki merkezi mekanizmaların fizyopatolojideki önemine işaret etmekle beraber muhtemel trigeminal sistem hipoaktivitesine işaretir.

Sonuç olarak migren patogenezinde beyin sapı ve trigeminovasküler bağlantılarının önemli rol oynadığı (Trigeminal sistemin aktivasyonu, beyin sapı trigeminal nükleusunun hassaslaşması, anormal sinaptik iletim, beyin sapı internöron kısmında supresyon), GBA'da merkezi mekanizmaların rol oynamasının muhtemel olduğu ve bu iki hastalıkla ilgili olarak tedavi ve fizyopatoloji ile ilgili çalışmaların bu bağlamda yapılmasının faydalı olacağı düşünülmektedir.

11. KAYNAKLAR

Ad Hoc Committee on Classification of headache of NINDB. JAMA 1962; 179: 127-128.

Adams RD, Victor M. Principles of neurology, 7th edition, Mc Graw Hill international editions. 2001, Chapter 10,175-204.

Aktekin B, Yaltkaya K, Ozkaynak S, Oguz Y. Recovery cycle of the blink reflex and exteroceptive suppression of temporalis muscle activity in migraine and tension-type headache. Headache 2001; 41:142–149.

Ambrosini A., Noordhout AM de., Sandor PS., Schoenen J., Electrophysiological studies in migraine: a comprehensive review of their interest and limitations, Cephalalgia; 23 (Suppl.1): 13-31, 2003.

Ambrosini A, Rossi P, De Pasqua V, Pierelli F, Schoenen J. Lack of habituation causes high intensity dependence of auditory evoked cortical potentials in migraine. Brain 2003; 126: 2009–2015.

Amery WK, Waelkens J, Caers I. Dopaminergic mechanisms in premonitory phenomena. In: Amery WK, Wauquier A, editors. The prelude to the migraine attack. London: Baillie`re Tindall; 1986. 64–77.

Aramideh M, Ongerboer de Visser BW, Koelman JHTM, Majoie CBL, Holstege G. The late blink reflex response abnormality due to lesion of the lateral tegment field. Brain 1997; 120: 1685-1692.

Ashina M, Bendtsen L, Jensen R. Possible mechanisms of action of nitric oxide synthase inhibitors in chronic tension-type headache. Brain 1999; 122: 1629-1635

Ashina M, Bendtsen L, Jensen R, Olesen J. Nitric oxide induced Headache in patient with chronic tension-type headache. Brain 2000; 123: 1830

Ashina S, Bendtsen L, Ashina M, Pathophysiology of Tension-type Headache Current Pain and Headache Reports 2005; 9: 415–422.

Auger RG. Hemifacial Spasm: Clinical and electrophysiologic observations. Neurology 1979; 29: 1261-1272.

Avramidis TG, Podikoglou DG, Anastasopoulos IE, Koutroumanidis MA, Papadimitriou AL. Blink reflex in migraine and tension-type headache. *Headache* 1998; 38(9): 691-696.

Bank J, Bense E, Kiraly C. The blink reflex in migraine. *Cephalalgia*. 1992; 12: 289-292.

Berkson J: limitation of application of fourfold table analysis to hospital data. *Biochemists Bull* 1946; 2: 47-53

Bille B. Migraine in children: prevalence, clinical features, and a 30 year follow-up. In: Ferrari MD, Lataste X eds. *Migraine and other headaches*. New Jersey: Parthenon, 1989.

Bille B. Migraine in school children. *Acta Paed. Scand*. 1962; 51 (suppl 136):3151-3159.

Blau JN. Migraine prodromes separated from the aura: complete migraine. *Br Med J* 1980; 28: 658-660.

Bolay H, Reuter U, Dunn A, Huang Z, Boas D, Moskowitz A. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nature Medicine*, 2002; 8 (2): 136-142.

Burstein R, Cutrer MF, Yarnitsky D. The development of cutaneous allodynia during a migraine attack. Clinical evidence for the sequential recruitment of spinal and supraspinal nociceptive neurons in migraine. *Brain* 2000b; 123: 1703-1709.

Burstein R, Levy D, Jakubowski M. Effects of sensitization of trigeminovascular neurons to triptan therapy during migraine. *Rev Neurol* 2005; 161: 658-660.

Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh I, Ransil BJ, Bajwa ZH. An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann Neurol* 2000a; 47: 614-624.

Buzzi MG, Moskowitz MA. The trigemino-vascular system and migraine. *Pathol Biol*. 1992; 40: 313-317.

Clemente LD. Interictal habituation deficit of the nociceptive blink reflex: an endophenotypic marker for presymptomatic migraine? *Brain* (2007), 130, 765-770

Coppola G, Di Clemente L, Fumal A, Magis D, De Pasqua V, Pierelli F, Schoenen J. Inhibition of the nociceptive R2 blink reflex after supraorbital orindex finger stimulation is normal in migraine without aura between attacks. *Cephalalgia* 2007; 27: 803-808. London.

Cramer HB, Kartush JM. Testing Facial Nerve Function. *Otolaryngol Clin North Am* 1991; 24(3): 555-570.

Davidoff RA. Migraine. In Gilman S. *Neurology Med-Link*. Fourth Edition 2001.

De Marinis M, Pujia A, Natale L, D'arcangelo E, Accorneo N. Decreased habituation of the R2 component of the blink reflex in migraine patients. *Clin Neurophysiol* 2003; 114(5): 889-893.

De Marinis M, Pujia A, Colaizzo E, Accorneo N. The blink reflex in "chronic migraine". *Clinical Neurophysiology* 118 (2007) 457-463

De Tommaso M, Guido M, Libro G, Sciruicchio V, Puca F. Zolmitriptan reverses blink reflex changes induced during the migraine attack in humans. *Neurosci Lett* 2000; 289: 57-60

Dengler R, Wombacher T, Schodel M, Struppler A. Changes in the recruitment pattern of single motor units in the blink reflex of patients with parkinsonism and hemiplegia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1985;61: 16-22.

Di Clemente L, Coppola G, Magis D, Fumal A, De Pasqua V, Schoenen J. Nociceptive blink reflex and visual evoked potential habituation are correlated in migraine. *Headache* 2005; 45: 1388-93.

Eisen A, Danon J. The orbicularis oculi reflex in acoustic neuromas: A clinical and electrodiagnostic evaluation. *Neurology* 1974; 24: 306-311.

Ellrich J, Andersen OK, Messlinger K, Arendt-Nielsen L. Convergence of meningeal and facial afferents onto trigeminal brainstem neurons: an electrophysiological study in rat and man. *Pain* 1999; 82: 229-237.

Ellrich J. Brain stem reflexes: probing human trigeminal nociception. *News Physiol Sci* 2000; 15: 94-97.

Ertekin C. Göz kırpma refleksi: Sentral ve Periferik EMG Anatomi-Fizyoloji-Klinik. İzmir: Meta Matbaası; 2006. 550-559.

Estaban A. A neurophysiological approach to brainstem reflexes. Blink reflex. *Neurophysiol Clin* 1999; 29: 7-38.

Evers S, Bauer B, Suhr B, Husstedt IW, Grotemeyer KH. Cognitive processing in primary headache: a study on event-related potentials. *Neurology* 1997; 48: 108–13.

Ewans RW, Mathew N. Bas agrısı El kitabı. Türkçe çeviri editörü M.Ertas, N. K. Ertas 2005: 1-55

Fisher MA, Shahani BT, Young RR. Assessing segmental excitability after acute rostral lesions. *Neurology* 1979; (29): 45.

Glocker FX, Rosler KM, Linden D, Heinen F, Hess CW, Lucking CH. Facial nerve dysfunction in hereditary motor and sensory neuropathy type I and III. *Muscle Nerve* 1999; 22: 1201-1208.

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.

Goadsby PJ, Edvinsson L. The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Ann Neurol* 1993; 33: 48–56.

Gregoric M. Habituation of the blink reflex. In: Desmedt JE, editor. *New developments in electromyography and clinical neurophysiology*, vol. 3. Basel: Karger; 1973. p. 673–677.

Güney F, Genç E. Migrende Göz Kırpma Refleksi Değişiklikleri. *Selçuk Tıp Derg* 2007; 23: 121-125

Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. 2nd edition. *Cephalalgia* 2004; 24 (Suppl 1): 16-151.

Henry P, Auray JP, Gaudin AF, Dartigues JF, Duru G, Minet ML, Lucas C, Pradalier A, Chazot G, Hasnaoui AEH. Prevalence and clinical characteristics of migraine in France. *Neurology* 2002; 59: 232-237.

Inagaki M, Kaga M, Maegaki Y, Kinoshita H, Hirano S. Blink reflex incerebral palsy: evaluation of late components in patients with normal auditory brainstem responses. *J Child Neurol* 1996;11: 205–209.

International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for Headache disorders, cranial neuralgia and facial pain. *Cephalalgia* 1988; 8: 1-96.

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Baş, Boyun, Bel Ağrıları. Sempozyum dizisi No:30 Mayıs 2002: 39-70

Jensen R. Pathophysiological mechanisms of tension type headache: a review of epidemiological and experimental study. *Cephalalgia* 1999; 19 (6): 602-21

Johansen CB, Linet MS, Stewart WF. Relationship of headache to phase of the menstrual cycle among young women: A daily diary study. *Neurology* 1995, 45: 1076-1082.

Judit A, Sandor PS, Schoenen J. Habituation of visual and intensity dependence of auditory evoked cortical potentials tends to normalize just before and during the migraine attack. *Cephalalgia* 2000; 20: 714–719.

Kaplan PE, Kaplan C. Blink Reflex: review of methodology and its application to patients with stroke syndrome. *Arch Phys Med Rehabil* 1980; 61: 30-33.

Katsarava Z, Giffin N, Diener H.C, Kaube H. Abnormal habituation of ‘nociceptive’ blink reflex in migraine – evidence for increased excitability of trigeminal nociception. Blackwell Publishing Ltd *Cephalalgia*, 2003, 23: 814–819

Kaube H, Katsarava Z, Przywara S, Drepper J, Ellrich J, Diener HC. Acute migraine headache: possible sensitization of neurons in the spinal trigeminal nucleus? *Neurology* 2002; 23: 1234–1238.

Khoshbin S, Hallett M. Multimodality evoked potentials and blink reflex in quiescent multiple sclerosis. *Neurology* 1981; 31: 138-44

Kimura J, Giron LT, Young SM. Electrophysiological study of Bell’s palsy: electrically elicited blink reflex in assesment of prognosis. *Arch Otolaryngol* 1976;102: 140-43.

Kimura J, Lyon LW. Alteration of orbicularis oculi reflex by posterior fossa tumors. *J Neurosurg* 1973; 38: 10-16.

Kimura J, Rodnitsky RL, Okawara S. Electrophysiologic analysis of aberrant regeneration after facial nerve paralysis. *Neurology* 1975; 25: 989-993.

Kimura J, Rodnitzky RL, Van Allen MW. Electrodiagnostic study of trigeminal nerve. Orbicularis oculi reflex and masseter reflex in trigeminal neuralgia, paratrigeminal syndrome, and other lesions of the trigeminal nerve. *Neurology* 1970; 20: 574-583.

Kimura J, Rodnitzky RL, Van Allen MW. Reflex response of orbicularis oculi muscle to supraorbital nerve stimulation: study in normal subjects and peripheral facial palsies. *Arch Neurol* 1969; 21: 193-199.

Kimura J. Alteration of the orbicularis oculi reflex by pontine lesions: study in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1970; 22: 156-161.

Kimura J. An Evaluation of the facial and trigeminal nerves in polyneuropathy: electrodiagnostic study in Charcot-Marie-Tooth disease, Guillain-Barre syndrome and diabetic neuropathy. *Neurology* 1971; 21: 745-752.

Kimura J. Conduction abnormalities of the facial and trigeminal nerves in polyneuropathy. *Muscle Nerve* 1982; (5): 139.

Kimura J. The Blink Reflex. In: *Electrodiagnosis In Diseases Of Nerve and Muscle Principles and Practice*. 3th Edition, United States: Oxford; 2001. 409-439.

Kimura J. *Electrodiagnosis in Diseases of Nerve and Muscle: Principles and Practice*. Philadelphia: FA Davis Company. Headache; 1983. 695

Kimura J. The blink reflex. In: *Electrodiagnosis in disease of nerve and muscle: Principles and practice*. 3rd Edition. Oxford University Press : New York ,USA 2001. 409-438

Kitano A, Shimomuro T, Takeshima T. _creased 11-dehydrothromboxane B2 in migraine: platelet hyperfunction in patient with migraine during Headache free period. *Headache* 1994; 34: 514-518.

Kowa H, Shimomura T, Takahashi K. Platelet gamma aminobutyric acid levels in migraine and tension type headache. *Headache* 1992; 32: 229-232.

Kropp P, Gerber WD. Contingent negative variation during migraine attack and interval: evidence for normalization of slow cortical potentials during the attack. *Cephalalgia* 1995; 15: 123-128.

Kropp P, Gerber WD. Slow cortical potentials in migraine. Predictive value and possible novel therapeutic strategies to prevent an attack. *Funct Neurol* 2005; 20: 193–197.

Kugelberg E. Facial Reflexes. *Brain* 1952; 75: 385-396.

Lance Jw. The pathophysiology of migraine. In: Dalessio DJ, ed. *Wolffs Headache and Other Head Pain*. 5th ed. New York: Oxford University Press; 1978. 58-86.

Lancman ME, Cristiano E, Golimstok A, Granillo RJ. Effects of monotherapy and polytherapy on the blink reflex in epileptic patients. *Epilepsia* 1993; 34: 1085-1088.

Leira R, Castillo J, Martinez F. Platelet reach plasma serotonin levels in tension type headache and depression. *Cephalalgia* 1993; 13: 346-348.

Lewis DW, Toward the definition of childhood migraine, *Curr Opin Pediatr* 2004; 16: 628-636

Lindquist C. Facilitation and inhibition of facial reflexes in the cat induced by peripheral stimulation. *Acta Physiol Scand* 1972; 85: 126–135.

Lyon LW, Kimura J, McCormick WF. Orbicularis oculi reflex in coma: clinical, electrophysiological, and pathological correlations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1972; 35: 582–588

Magladery JW, Teasdall RD. Corneal reflexes an electromyographic study in man. *Arch Neurol* 1961; 5: 269-274.

Mamoli B, Ludin HP. Electrophysiological investigation in a case of cephalic tetanus. *J Neurol* 1977; 214: 251-55.

Mortimer MJ, Kay J, Jaron A. Epidemiology of headache and childhood migraine in an urban general practice using Ad Hoc, Vahlquist and IHS criteria. *Dev Med Child Neurol* 1992; 34: 1095-1101.

Moskowitz MA, Macfarlane R. Neurovascular and molecular mechanisms in migraine headaches. *Cerebrvasc Brain Metab Rev*. 1993; (5): 159-177.

Oh JS. Reflex Tests. In: Clinical Electromyography: Nerve Conduction Studies. 2nd Edition, United States; 1993. 364-367.

Olesen J, Lipton RB. Migraine classification and diagnosis: IHS criteria. Neurology 1994; 44 (6): 6-10.

Ongerboer de Visser BW, Goor C. Electromyographic and reflex study in idiopathic and symptomatic trigeminal neuralgias: Latency of the jaw and blink reflexes. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1974; 37: 1225-1230.

Ongerboer de Visser BW, Kuypers HCGM. Late blink reflex changes in lateral medullary lesions: an electrophysiological and neuro-anatomical study of Wallenberg's syndrome. Brain 1978; 101: 285-294

Ongerboer de Visser BW. Abnormal trigeminal reflex responses in brainstem lesions with emphasis on the efferent block of the late blink reflex. In: Kimura J, Shibasaki H, editors. Recent Advances in Clinical Neurophysiology. Amsterdam: Elsevier; 1996. 611-615

Ongerboer de Visser BW. Corneal reflex latency in lesions of lower postcentral regional. Neurology 1981; 31: 701.

Öge AE, Bahar SZ. Nöroloji, İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları. İstanbul: İstanbul Üniversitesi; 2004. 619-621.

Penders CA, Delwaide PJ. Physiologic approach to the human blink reflex. In: Desmedt JE, editor. New developments in electromyography and clinical neurophysiology, vol. 3. Basel: Karger; 1973. p. 649-657.

Peter D. Nörolojik Tanıda Lokalizasyon. Çeviri Editörü: Oguz Y. Ankara: Palme;2001. 103-113.

Preston DC, Shapiro BE. Blink Reflex. In: Electromyography & Disorders Clinical-Electrophysiologic Correlations. 2nd Edition, United States: Elsevier; 2005.59-65.

Raudino F. The blink reflex in cluster headache. Headache 1990; 30: 584-585.

Ross RT. Corneal reflex in hemisphere disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1972; 35: 877-880.

Rossi B, Vignocchi G, Siciliano G, Risaliti R. Effect of anticholinergic agents on the excitability of the blink reflex in Meige syndrome. *Eur Neurol* 1989; 29: 281-283.

Rowland LP. *Merritt's Neurology*. 10th Edition, USA: LWW; 2000. p: 619-887.

Rowland LP: *Merritt's textbook of neurology*. 9th ed. Philadelphia, Williams & Wilkins. 1995; 839

Rushworth G. Observations on blink reflexes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1962; 25: 93-108.

Russel MB, Iverson HK, Olesen J. Improved description of the migraine aura with a headache diary. *Cephalalgia* 1994; 14: 107–117.

Sand T, Moll-Nilsen B, Zwart JA. Blink reflex R2 amplitudes in cervicogenic headache, chronic tension type headache and migraine. *Cephalalgia* 2006; 26(10): 1186-1189

Sand T, Zwart JA. The blink reflex in chronic tension type headache, migraine and cervicogenic headache. *Cephalalgia* 1994; 14:449-550.

Sandyk R. The blink reflex in hydrocephalic infants and children. *S Afr Med J* 1982; 61: 17-18.

Sauron B, Bouche P, Cathala HP, Chain F, Castaigne P. Miller Fisher syndrome: clinical and electrophysiologic evidence of peripheral origin in 10 cases. *Neurology* 1984; 34: 953-956.

Schoen J. Neurophysiological features of the migranous brain . *Neurol Sci* 2006; 27 (2): 77-81.

Schoenen J, Bottin D, Hardy F, Gerard F. Cephalic and extracephalic pressure pain thresholds in chronic tension- type headache. *Pain*. 1991; 47: 145-149.

Schoenen J, Jamart B, Gerard P, Lenarduzzi P, Delwaide PJ. Exteroceptive suppression of temporalis muscle activity in chronic headache. *Neurology*. 1987; 37: 1834-1 836.

Schoenen J. Cortical electrophysiology in migraine and possible pathogenetic implications. *Clin Neurosci* 1998a; (5): 10–17.

Schoenen J. The pathophysiology of migraine: a review based on the literature and on personal contribution. *Funct Neurol* 1998b; (13): 7–15.

Shahani BT, Young RR. Human Orbicularis Reflexes. *Neurology* 1972; (22): 149-154.

Shibasaki H, editors. *Recent Advances in Clinical Neurophysiology*. Amsterdam: Elsevier; 1996. 611-615

Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. *Headache in clinical practice*. Isis Medical Media, 1998; 1–7.

Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. Second Edition (Ertuş M, Akman Demir G), *Klinik Uygulamada Baş Ağrısı*, Aralık 2004

Silberstein SD. Advances in understanding the pathophysiology of headache. *Neurology*. 1992;42 (2): 6-10.

Silberstein SD. Migraine pathophysiology and its clinical implications. *Cephalalgia* 2004;24 (2): 2–7.

Siniatchkin M, Averkina N, Andrasik F, Stephani U, Gerber WD. Neurophysiological reactivity before a migraine attack. *Neurosci Lett* 2006; 400: 121–124.

Stamboulis E, Scarpalezos S, Malliara-Loulakaki S, Voudiklari S, Koutra E. Blink reflex in patients submitted to chronic periodical hemodialysis. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1987; 27: 19-23.

Stephens WG. *Korrelatif Nöroanatomi*. Çeviri Editörü: Yıldırım M. İstanbul: Nobel Tıp; 2002. 110-115.

Tamai Y, Iwamoto M, Tsujimoto T. Pathway of the blink reflex in the brainstem of the cat: interneurons between the trigeminal nuclei, and the facial nucleus. *Brain Res* 1986; 380: 19-25.

Travell JG, Simons DG. *Myofascial Pain and Dysfunction. The Trigger Point Manual*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1983.

Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Nöroloji Dergisi Baş ağrısı Özel Sayısı Cilt:1, Sayı:2, Ağustos 2003

Unal Z. Blink reflex studies in migraine and tension-type Headache. Abstracts of the 13th European Congress of Clinical Neurophysiology / Clinical Neurophysiology 119 (2008), S1–S131

Unal Z. Blink reflex in migraine. Posters / Clinical Neurophysiology 117 (2006) S121–S336

Utkan K. Açıklamalı Tıp Terimleri Sözlüğü. Ankara: Nobel Tıp; 1991. 649.

Victor M, Ropper AH. Principles of neurology. Çeviri editörü: Emre M. Sekizinci baskı, İstanbul: Günes Kitabevi; 2001. 1446-1456.

Winner P. Overview of pediatric headache, Current Treatment Options In Neurology 2004, (6): 471-487

12. ÖZGEÇMİŞ

1980 yılında Göksun 'da doğdum. İlköğrenimimi Osmaniye Atatürk İlkokulu, orta öğrenimimi Ermenek Lisesi ve lise öğrenimimi Konya Gazi Lisesinde tamamladım. 1997 yılında Konya Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesine başladım. 2003 yılında mezun oldum. 2005 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ABD'inde araştırma görevlisi olarak göreve başladım ve halen burada çalışmaktayım.