

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

AURALI, AURASIZ MİGREN VE GERİLİM TİPİ BAŞAĞRILI
HASTALARDA SEREBRAL KAN AKIM HIZLARININ
İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. ŞEBNEM KARAÇAY ÖZKALAYCI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. BİJEN NAZLIEL

ANKARA

HAZİRAN 2013

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

AURALI, AURASIZ MİGREN VE GERİLİM TİPİ BAŞAĞRILI
HASTALARDA SEREBRAL KAN AKIM HIZLARININ
İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. ŞEBNEM KARAÇAY ÖZKALAYCI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. BİJEN NAZLIEL

ANKARA

HAZİRAN 2013

SİMGELER VE KISALTMALAR

GİA: Geçici iskemik atak

CSD: Kortikal spreading depresyon

CGRP: Kalsitonin gen ilişkili peptit

5HT:5 hidroksitriptamin

STA: Superfisial temporal arter

MMA: Orta menengial arter

MRI: Manyetik rezonans imaging

NO: Nitrik oksit

TNc: Trigeminal nukleus kaudalis

WDR: Wide dinamik range

GTB: Gerilim tipi baş ağrısı

TKD: Transkraniel doppler ultrasound

USG: Ultrasound

OSA: Orta serebral arter

ASA: Anterior serebral arter

PSA: Posterior serebral arter

VA: Vertebral arter

BA: Baziler arter

DSA: Digital Subtraksiyon Anjiyografisi

ICA: İnternal karotid arter

SAK: Subaraknoid kanama

NPY: Nöropeptit Y

VIP: Vazoaktif intestinal polipeptit

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay

Simgeler ve Kısaltmalar

İçindekiler

1.	GİRİŞ	1
2.	GENEL BİLGİLER	2
2.1.	Migren Baş ağrısı	2
2.1.1.	Tanım ve epidemiyoloji	2
2.1.2.	Migren baş ağrısında sınıflama ve tanı kriterleri	2
2.1.3.	Migren baş ağrısının patofizyolojisi	5
2.2	Gerilim Tipi Baş ağrısı	10
2.2.1.	Tanım ve epidemiyoloji	10
2.2.2.	Gerilim tipi baş ağrısında sınıflama ve tanı kriterleri	11
2.2.3.	Gerilim tipi baş ağrısının patofizyolojisi	12
2.3.	Transkranial Doppler Ultrasound	14
2.3.1.	Tanım ve Tarihçe	14
2.3.2.	Transkranial Doppler Ultrasound kullanım alanları	19
3.	GEREÇ ve YÖNTEM	22
3.1.	Hastalar ve Kontrol Grubu	22
3.2.	Transkranial Doppler Ultrasound ile serebral kan akımının hızlarının ölçülmesi	23

3.3. İstatistiksel Analiz	29
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇ	65
7. KAYNAKLAR	66
8. ÖZET	80
9. SUMMARY	82

GİRİŞ

Baş ağrısı en sık rastlanan nörolojik hastalıklardan biridir. Primer baş ağrılarından olan Auralı, Aurasız migren ve Gerilim tipi baş ağrısı mortal olmamalarına rağmen erişkin yaş grubunda görülmesi ve hastanın günlük yaşam aktivitelerini engellemesi nedeniyle oldukça önemlidir.

Migrenin nörovasküler bir sendrom olduğu düşünülmektedir. (1) Migrenin vasküler teorisine göre; migren hastalarında kortikal anormal uyarılabilirliğe cevap olarak önce reseptör aktivasyonuna bağlı vazokonstriksiyon ardından salınan nöropeptitlerin ekstrasvazasyonuna bağlı vazodilatasyon gelişir. Bu teoriye göre baş saçlı derisindeki, duradaki, piadaki kranial arterlerin dilate olması bu damarları inerve eden trigeminal ağrı liflerini aktive eder. Bu aktivasyonun baş ağrısına sebep olabileceği düşünülmektedir.(2)

Gerilim tipi baş ağrısı etyopatogenezinde ise vasküler faktörlerin etkili olup olmadığı tartışmalıdır. (3) Gerilim tipi baş ağrılı hastalarda kontrol grubu hastalarına göre ön, orta ve arka serebral arterlerde kan akım hızlarında artmanın izlendiği farklı mekanizmaların süreçte rol aldığını öne süren çalışmalar (4) olduğu gibi serebral arterlerde anlamlı vasküler değişikliklerin saptanmadığını bildiren çalışmalar da yayınlanmıştır. (5) Gerilim tipi baş ağrısının oluşumunda muskuler faktörlerin önemli rol oynadığı düşünülmektedir. (6,7) Bu çalışmada Auralı, Aurasız migren ve Gerilim tipi baş ağrılı hastalarda atak dışı dönemde serebral kan akım hızları incelendi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MİGREN

2.1.1. Tanım ve epidemiyoloji

Migren, genetik yatkınlığı olan kişilerde tetikleyici ajanlarla ortaya çıkan baş ağrısı ataklarıyla karakterize multifaktöriyel nörovasküler bir sendromdur. Migrenin vasküler ya da klasik hipotezi Wolff tarafından 1930'lu ve 1940'lı yıllarda ortaya atılmıştır. Migren basitçe serebral damarlanmadaki vazokonstriksiyon tarafından başlatılan vazospastik bir hastalıktır. (8)

Ülkemizde migren prevalansı %16.4 olarak bildirilmiştir. Kadınlarda %12-14 erkeklerde %6-8 oranında olup kadın dominansı mevcuttur. En sık 2. ve 3. dekadlarda görülmektedir. En yüksek atak insidansı ise 35-45 yaşları arasındadır. Yaşla birlikte görülme sıklığı azalmaktadır. (9)

2.1.2. Migren Baş ağrısında sınıflama ve Tanı kriterleri

Migren baş ağrısı sınıflamasında 1998 yılında yapılan ve 2004 yılında tekrar gözden geçirilip düzenlenen International Classification of Headache Disorders kriterleri (Uluslar arası Baş ağrısı Topluluğu) kullanılmaktadır. (10)

Aurasız migren; 4 – 72 saat süren ataklarla kendini gösteren tekrarlayan baş ağrısıdır. Baş ağrısının tipik özellikleri şunlardır; unilateraldir, zonklayıcı tarzdadır, orta şiddette ya da şiddetlidir, rutin fiziksel aktiviteyle kötüleşme izlenir ve mide bulantısı ve/veya fotofobi ve fonofobi eşlik eder. Uluslar arası baş ağrısı topluluğu sınıflamasına göre;

Aurasız Migren Tanı Kriterleri

- A. Aşağıdaki kriterleri uyan en az 5 atak olmalıdır.
- B. Tedavisiz ya da etkisiz tedavi altında 4-72 saat süreli baş ağrısı atakları
- C. Aşağıdaki özelliklerden en az ikisinin olması
 - a) Tek taraflı yerleşim
 - b) Zonklayıcı özellik
 - c) Orta ya da ağır şiddette, günlük yaşam aktivitelerini etkileyecek derecede ağrı
- D. Ağrı sırasında aşağıdakilerden en az biri;
 - a) Bulantı ve/veya kusma
 - b) Fotofobi ve fonofobi
- E. Öykü, fizik ve nörolojik muayene ve gerekirse uygun tetkikler ile sekonder baş ağrısının dışlanmış olması gerekir.

Auralı Migren Tanı Kriterleri

- A. B-D kriterlerini dolduran en az iki atak
- B. Aşağıdakilerden en az birini içeren fokal motor kuvvetsizliğin olmadığı aura
 - a) Tam düzelen görsel semptomlar (pozitif semptomlar; yanıp sönen ışıklar, noktalar veya çizgiler ya da görme kaybı şeklinde negatif semptomlar

b) Tam düzelen duysal semptomlar (iğnelenme gibi pozitif ya da uyuşukluk gibi negatif semptomlar)

c) Tam düzelen disfazik konuşma bozuklukları

C. Aşağıdakilerden en az ikisi;

a) Homonim görsel semptomlar ve/veya tek yanlı duysal semptomlar

b) En az bir aura semptomunun ≥ 5 dakikada giderek gelişmesi ve/veya farklı aura semptomlarının ≥ 5 dakikada art arda ortaya çıkması

c) Her bir aura semptomunun ≥ 5 ve ≤ 60 dakika sürmesi

D. Aurasız migren için B-D kriterlerini dolduran baş ağrısının aura sırasında veya auranın başlamasını takiben 60 dakika içinde başlaması

E. Başka bir bozukluğa bağlanamaması gerekmektedir.

Migren atağı prodrom, aura (auralı migren için), baş ağrısı ve postdrom olmak üzere 4 evreden oluşmaktadır. (11) Atağın prodrom dönemi migren hastalarının %60'ından fazlasında görülür. Baş ağrısından 3 gün öncesine kadarki sürede ortaya çıkan belirtilerden oluşmaktadır. Bu belirtiler çok çeşitli ve kişiler arasında değişiklik göstermektedir. Duygu ve davranış değişiklikleri, fizyolojik, nörolojik, yapısal ya da otonomik değişiklikleri görülmektedir. En sık görülen belirtiler; yorgunluk, konsantrasyon güçlüğü, ensede gerginlik, çikolata gibi belirli yiyecekleri yeme isteği vs. dir. (12) Birbirinden farklı bu çok çeşitli semptomlar

beynin farklı bölgelerinin aktive olduğunu göstermektedir. Aura evresi yaklaşık %15 hastada görülmektedir. Baş ağrısından 15-20 dakika önce görülen geçici kompleks fokal nörolojik görsel, duysal ya da motor semptomlardır. En sık yanıp sönen ışık parlamaları, skotomlar, hemianopsi ya da görsel halüsinasyonlar şeklinde görsel semptomlar görülmektedir. Duysal auralar tek taraflı, genellikle aynı tarafta parestetik yayılım şeklinde yavaş gelişmektedir. İlk tutulan yerin en son düzelmesi oldukça tipiktir. Aura süresi 5-60 dakika arasında sürmektedir. En çok geçici iskemik ataklarla (GİA) karışabilmektedir. (12, 13, 14) Baş ağrısı döneminde ise; ağrı unilateraldir, zonklayıcı tarzdadır, orta şiddette ya da şiddetli, 4 – 72 saat süren ataklarla karakterizedir. Kafa içi basıncını artıran fiziksel aktiviteyle ağrı şiddetinde artma izlenmektedir. Mide bulantısı ve/veya fotofobi ve fonofobi eşlik etmektedir. Duyusal uyaranlara artmış cevap söz konusudur. Ağrı şiddetlendiği dönemde allodini denilen yüze, kafa derisine dokunmakla hissedilen ağrı hissi oluşmaktadır. Bazen otonom semptomlar eşlik edebilmektedir. (13, 15) Migren atağının en son evresi olan postdrom evrede ise; yorgunluk, sersemlik ve diürez görülebilmektedir. (16)

2.1.3. Migren baş ağrısının patofizyolojisi

Migren günümüzde nörovasküler bir ağrı sendromudur. Bu sendromda serebral kortekste anormal nöral uyarılabilirlik mevcuttur. Bu uyarılabilirliğin en muhtemel sebepleri magnezyum seviyesindeki azalma, kalsiyum ve glutamat seviyesinde artmadır. Bu olaylar migren hastalarında kortikal spreading depresyona (CSD) ve trigeminal vasküler sistemin periferik hassasiyetleşmesine

yatkınlık oluşturur. Ağrı duradan ve kan damarlarından başlar ve nöropeptitler tarafından nörojenik plazma protein ekstrasvazasyonu artırılır. (17, 18)

Migrenin vasküler teorisine göre baş saçlı derisindeki, duradaki, pia daki kranial arterlerin dilate olması bu damarları inerve eden trigeminal ağrı liflerini aktive eder ve bu aktivasyon baş ağrısına sebep olur. (19) Her bir trigeminal ganglion hücresi tek aksonuyla pia araknoide ve kan damarları ile duramatere bağlanır. Merkezi projeksiyonları trigeminal nukleus kaudalisten kaynaklanır. Trigeminal sinirlerin presinaptik terminalleri nöropeptitler subtrans P, kalsitonin gen ilişkili peptit (CGRP) , nörokinin A içerir. Ek olarak 5 HT 1D/1F heteroreseptörleri trigeminal sinir sonlarında bulunur. Bu reseptörlerin uyarılması subtrans P ve CGRP yi inhibe eder. Postsinaptik olarak kan damarları 5HT1B reseptörleri içerir. Bu reseptörler uyarıldıklarında vazokonstriksiyona sebep olurlar. Merkezi sinir sisteminde 5HT 1F/1B heteroreseptörleri içerir. Bunlarda 5HT nin ve nöroadrenalinin ve asetilkolinin salınımını inhibe eder. Serebral kan damarlarını inerve eden trigeminal duysal C liflerinin depolarizasyonu nöropeptitlerin salınımına neden olur. Bu nöropeptitler kan damarlarının duvarları ile etkileşirler ve dilatasyona sebep olurlar. Plazma protein ekstrasvazasyonuna, aynı zamanda mast hücrelerinin degranülasyonu ve aktivasyonuna, nörojenik inflamasyon fenomenine neden olurlar. Plazma proteinlerinin eksitasyonu Buzzi ve Moskowitz tarafından albumin iodin 125 ile işaretlenerek incelenmiş. Hayvanlarda (rat ve guine domuzları) 5HT verilmesi ya da nöropeptit verilmesi ya da trigeminal sinirlere direkt elektrik verilmesinin albumin eksitasyonunu anlamlı arttırdığı gösterilmiştir. (20)

Migrenin vasküler ya da klasik hipotezini ortaya atan Harold Wolff tarafından ekstrakranial arterlerle ilgili ilk aydınlatıcı çalışma yapılmıştır. Wolff'un gözlemlerine göre superfisial temporal arter (STA) genişlediği, ödemlendiği ve kısmen migren süresince zarar gördüğü belirtilmiştir. (21,22) 2010 yılında bu grup sistemik CGRP alımının sağlıklı bireylerde orta menengial arter (MMA) dilatasyonuna sebep olduğunu bildirmiş ve CGRP'nin migren benzeri baş ağrısı oluşturma yeteneğini göstermişlerdir. (23)

Migren baş ağrısında ağrının oluşum safhalarına bakacak olursak; en erken vazokonstrüktif aşama oluşur, bunu takiben menengial kan damarlarında dilatasyon, ardından damarların çevresindeki trigeminal sinirler aktive olur ve böylece ağrı oluşur. Trigeminal sinirlerdeki aktivasyon aynı zamanda vazoaktif nöropeptitlerin salınmasına, vazodilatasyona sebep olur. Ağrıya duyarlı kranial bölgelerde nörojenik inflamasyona sebep olur ve ağrı şiddetlenir. (24) Ancak lokal hassasiyet ve venöz göllenmeyi tek başına vazodilatasyonun açıklamayacağı; sürecin daha karmaşık olduğu düşünülmektedir. (1)

Kortikal spreading depresyon(CSD) ilk defa 1940'larda Brezilyalı fizyolog Leão tarafından tanımlanmıştır. Leão ratların serebral korteksine direkt olarak potasyum klorid verilmesinin, uygulanan bölgede elektriksel aktiviteyi deprese ettiğini ve bu depresyonun dalgalar şeklinde korteksin komşu bölgelerine yayıldığını göstermiştir. Bu fenomen Leão'nun CSD'si olarak bilinir. (25,26)

Bu elektriksel depresyonun serebral kan akımındaki azalma ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Bunu göstermek için grisefalik beyindeki CSD'yi saptamak için

difüzyon ağırlıklı MRI kullanan kedi modeli kullanılmıştır. Farelerdeki gibi CSD' nin primer dalgalarının dakikada 3-4 mm hızda ilk başladıkları hemisferin tamamına yayıldığı gösterilmiştir. (27) Bazı insanlarda baş ağrısından önce görülen görsel auranın oluşmasının insanlarda benzer kortikal reaktivite ile açıklanabileceği ifade edilmiştir.

Auralı migrenlilerde serebral kan akımının görüntülenmesi ile hemisferin posteriorundan başlayıp ön bölgeye yayılan (spreading depresyon) kan akımında ki azalmanın klasik olarak beyin doku kan akımındaki azalmayı gösterdiği, bu kan akımındaki azalmanın migren atağının başında geçici, tipik nörolojik belirtilerin görülmesini açıkladığı belirtilmiştir. Karşı hemisferde ise oksijen kullanımında artışa bağlı sıklıkla serebral kan akımında azalma olduğu ve baş ağrısı fazında geçte olsa yavaş düzelme olduğu belirtilmiştir. (28) Hadjikhani ve arkadaşları tarafından görsel auralı migrenlilerde fonksiyonel MRI, BOLD (kan oksijenizasyon bağımlı sinyal) kullanılarak CSD ve aura arasında ilişki olduğunu gösterilmiştir. Görsel aura olduğunda vazodilatasyonu gösterecek şekilde BOLD sinyalleri fokal olarak artmıştır. Extrastriat kortexte başlayıp 3-5 mm/dk hızda oksipital kortexe yayılmıştır. Sonrasında BOLD sinyalleri azalmıştır. Bu da vazodilatasyonu takiben olan vazokonstrüksiyon olduğu şeklinde yorumlanmıştır. (29) CSD (30) potasyum iyonlarının, protonlarının, Nitrik oksitin (NO), araşidonik asidin, prostaglandinlerin ve aminoasitlerin pia araknoidden salınımını sağlamaktadır. Perivasküler sinir afferentlerini aktive edecek düzeye kadar salınırlar. Duraya giden birinci yolda akson refleksi vazodilatasyona, plazma protein ekstrasvazasyonuna sebep olmaktadır. İkinci yolda ise trigeminal

gangliaları takip ederek merkezi yoldan trigeminal nukleus kaudalise gitmektedir, bu merkezi rota parasempatik outflowa refleksi arkı takip etmektedir. Takip edilen rota superior salivator nukleus, kranial ganglia, sfenopalatin ganglia en son olarak da menenkslere ulaşmakta, vazodilatasyon ve ağrı ile sonuçlanmaktadır. (31) Mekanik ya da kimyasal stimülasyonlar sonucunda trigeminal nöronların periferik duyarlılaşması migren ağrısını şiddetlendirmekte, intrakranial basıncı artırmaktadır. Deriden ve duradan uyarı alan trigeminal nukleus kaudalisin (TNc) ikinci sıra nöronlarının merkezi duyarlılaşması kutanöz alodiniye sebep olmaktadır. (31, 32, 33) Normalde trigeminal ganglia içindeki C liflerinden uyarı alan TNc içindeki wide dinamik range (WDR) nöronlarının da merkezi hassasiyetleşme mekanizmasının içinde rol aldıkları gösterilmiştir. Periferik hassasiyet ve nörojenik inflamasyonu takiben 5HT, glutamat, substans P, CGRP, NO, protonlar gibi mediatörlerin düzeylerindeki artışlar WDR nöronlarına C liflerine gelen uyarılar artırmaktadır. Bu olaylar WDR nöronlarının normalde a beta liflerinden gelen uyarılara verdikleri cevapları modifiye etmeye başlarlar. (Merkezi hassasiyetleşme) Normal şartlarda a beta liflerinden gelen uyarılar ağrısızdır. Yalnız alodini sürecinde hassaslaşmış WDR nöronları bu uyarılara ağrı cevabı vermektedir. Uyarı ve ağrı sürecindeki değişikliklere bağlı migren ağrısı oluşmaktadır. Aura hipersensitif korteks tarafından oluşturulmakta, baş ağrısı ise hem nörojenik inflamasyonun hem de periferik hassaslaşmanın sonucunda gelişmektedir. Beyin sapı nosiseptörlerinin hassaslaşması ya nörojenik inflamasyondan hemen önce ya da aynı anda oluşmaktadır. Migren atağı boyunca alodininin oluşma mekanizmasının periferik nosiseptörlerin aktivasyonunu

takiben aynı nöronların hassaslaşması, sonrasında ikincil ve üçüncül sıra nöronlardan kaynaklanan impulsların kesilmesi, başın kontralateral bölgesine yayılma ve ipsilateral kafadan uzak anatomik bölgelere yayılım olduğunu düşündürmektedir. (34) Akut migren atağında periferik ağrı lifleri hassaslaştığında ağrı hareketle kötüleşmektedir. TNc ikinci sıra nöronların hassasiyetine bağlı merkezi hassasiyet olursa kutanöz allodini gelişmektedir. Yüz derilerine dokunmaları gereken herhangi bir aktiviteyi yapamaz duruma gelmektedir. (33) Eğer üçüncü sıra nöronlar (talamus) hassaslaşmışsa bazı migren hastalarında görülen extrasefalik allodini görülmektedir. (35) Erken triptan tedavisi ağrının başında 60 dakikaya kadar yani kutanöz allodiniden önceki safha migren atağında etkilidir. Klinik çalışmalarda allodinisi olmayan migren hastalarında allodinisi olanlara kıyasla tedavi cevabı daha yüksektir. Merkezi hassaslaşma öncesinde alınan triptan hem periferik hem de merkezi sinir sonlarında nöropeptit salınımı bloke eder, nöronlar pasif hale gelir, ağrı şiddetlenmez, allodini gelişmez. Merkezi hassaslaşma sonrasında alınan triptanın hem ağrı tedavisinde hem de allodinide etkinliği düşüktür. (36)

2.2. GERİLİM TİPİ BAŞ AĞRISI

2.2.1. Tanım ve epidemiyoloji

Gerilim tipi baş ağrısı toplumda oldukça yaygın görülen en sık primer baş ağrısıdır. (37) Baş ağrısının global prevalansı %47 olup bunun %38'i gerilim tipi

baş ağrısıdır. Yaşam süresince prevelans daha da artmaktadır. Baş ağrısında global prevelans %66 ya GTB için ise bu oran %44'e kadar çıkmaktadır. (38)

2.2.2. Gerilim tipi baş ağrısında sınıflama ve tanı kriterleri

GTB sınıflamasında uluslar arası baş ağrısı derneği kriterleri kullanılmaktadır. Uluslararası baş ağrısı sınıflamasına göre GTB sık epizodik, seyrek epizodik ve kronik olmak üzere 3 alt gruba ayrılmıştır.

- Seyrek epizodik GTB için ayda bir günden seyrek veya yılda <12 gün,
- Sık epizodik GTB için en az üç aydır, ayda bir gün veya daha sık ancak 15 günden az veya yılda ≥ 12 gün ve yılda < 180 gün,
- Kronik GTB için ise en az üç aydır ayda ortalama ≥ 15 veya yılda ≥ 180 gün baş ağrısının olması gerekmektedir.

GTB %79-87 sıklıkta, bunun %2-5'i kroniktir. (10)

Uluslararası baş ağrısı sınıflamasına göre GTB tanı kriterleri;

- A. B ve D şıklarındaki özellikleri tamamlayan en az 10 ağrı atağının olması
- B. Baş ağrısı ataklarının yarım saat ile 7 gün arasında sürmesi
- C. Aşağıdaki ağrı özelliklerinden en az ikisinin varlığı;

1. Bilateral lokalizasyonlu

2. Basınç-sıkışma-ağırlık tarzında künt (zonklayıcı değil) karakterde

3. Hafif veya orta şiddette

4. Yürüme gibi günlük aktivitelerle artmayan ağrı.

D. Aşağıdakilerden ikisinin varlığı

1. Ağrıya bulantı ve kusmanın eşlik etmemesi (anoreksi olabilir)

2. Fotofobi veya fonofobiden birden fazlasının olmaması

E. Alta yatan sistemik veya nörolojik bir bozukluğun olmaması.

2.2.3. Gerilim tipi baş ağrısının patofizyolojisi

Gerilim tipi baş ağrısı migren baş ağrısına göre daha sıktır. Buna rağmen patofizyolojisi üzerine çalışma oldukça azdır. Çalışma eksikliğinin nedenlerinden biri GTB'nin yaygın olması, hayatın bir parçası olarak görülmesidir. Diğer bir sebebi ise GTB'sının ağrı şiddetinin migrene göre daha hafif olmasıdır. GTB'sının etyopatolojisinde vasküler ve otonomik nedenlerin olup olmadığı tartışmalıdır. (3) Gerilim tipi baş ağrılı hastalarda kontrol grubu hastalarına göre ön, orta ve arka serebral arterde kan akım hızlarında artmanın gözlemlendiği ve multifaktoriyel patogenezinin rol oynadığını öne süren çalışmalar (4) olduğu gibi GTB hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında serebral damarlarda anlamlı vasküler değişikliklerin saptanmadığını bildiren çalışmalar da yayınlanmıştır. (5)

Gerilim tipi baş ağrısının gelişiminde muskuler faktörlerin önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Kafa çevresindeki kaslarda dokunmayla artma,

hassasiyetteki artış hem epizodik hem de kronik GTB hastalarında gösterilmiştir. (6,7) GTB için en tipik ve yaygın bulgu olarak görülmektedir. Hassasiyeti ölçmenin iki yolu vardır. Manuel palpasyon daha sık ve kolay yapılabilmesine karşın, palpometre ile ölçümün duyarlılığı daha yüksektir. Kas hassasiyetindeki artış ile basınç ağrı eşiğinde azalma GTB'sının kronikleşme yolunda olduğunu göstermektedir. GTB hastalarında myofasyal kas hassasiyeti ilk başta yoktur ancak hassasiyet arttıkça baş ağrısı sıklığı da artmaktadır. (39, 40, 41)

Seyrek epizodik GTB hastalarında kafa çevresinde hassasiyet nadirdir. Bununla beraber sürekli myofasyal ağrı merkezi değişiklikleri artırabilir. Sürekli myofasyal ağrı sonucu artmış merkezi uyarılabilirlik artabilir ve merkezi ağrı duyarlılığının inhibisyonu azalabilir. Zaman içinde bu kafa çevresinde hassasiyete dönmektedir. Kronik ağrı durumunda artmış hassasiyet hem periferik nosisepsiyondan hem de santral merkezi hassasiyetten kaynaklanmaktadır. Periferik nosisepsiyon santral merkezi hassasiyetten sorumlu tek mekanizma değildir. Emosyonel faktörler, stres, anksiyete gibi faktörler GTB'sının kronikleşmesini sağlamaktadır. Gerilim tipi baş ağrısının kas hassasiyetinin orijini bilinmemekle birlikte tendon girişlerinde, fasyalarda ve çizgili kaslardaki damarların çevresinde bulunan ağrı reseptörleri GTB da ağrı kaynakları olarak belirtilmiştir. (42,43)

GTB da ağrı algılama çalışmaları patofizyolojisinin anlaşılmasında önemli rol oynamıştır. Ağrı algılama çalışmaları kronik GTB patofizyolojik mekanizmasını oluşturan merkezi ağrı yollarının hassasiyetinin anlaşılmasında anahtardır. Ağrı algısı temporal toplanma, eşik üstü uyarıma verilen ağrı cevabı, ağrı tolerans

eşikleri, ağrı tespit eşikleri, kas hassasiyetinin ölçümleri gibi değişik metodları içeren çalışmalar kullanılarak incelenmektedir. Epizodik GTB'sının tersine kronik GTB hastalarında sefalik bölgede basınç, ısı ve ağrı eşiklerinin normal kontrollere göre daha düşük olduğu belirtilmiştir. (44, 45, 46, 47, 48, 49, 40) GTB hastaları ile sağlıklı bireyler arasında extrasefalik ağrı eşikleri arasındaki farklılıklar genellikle örnek sayısı yüksek (25-50 kişilik) çalışmalarda bulunmuş, 12-20 kişi sayılı çalışmalarda farklılıklar bulunmamıştır. Extrasefalik bölgelerdeki (paravertebral, aşıl vs.) ağrı eşiklerinin de düşük olduğu bunun da hipersensitivitenin yaygın olduğunu gösterdiği ancak non spesifik olduğu belirtilmiştir. (50,51) Yaşla birlikte perikranial hassasiyet artmaktadır. (39, 52) Genel ağrı hissinde merkezi seviyenin etkilenmesine bağlı hiperaljezi ve allodini gelişmektedir. Sık epizodik ve kronik GTB hastalarında ağrı eşikleri düşük iken seyrek epizodik GTB hastalarında normal olması sık epizodik ve kronik GTB'lılarda merkezi ağrı sürecinin değiştiğini göstermektedir. Altta yatan mekanizmanın kronik ve sık epizodik GTB hastalarında santral hassasiyetin varlığına bağlı olduğu düşünülmektedir. (53)

2.3. TRANSKRANİEL DOPPLER ULTRASOUND

2.3.1. Tanım ve Tarihçe

Transkraniyel doppler ultrasound (TKD) intrakranial damarlardaki kan akımının dolaylı olarak incelenmesi amacıyla kullanılan girişimsel olmayan,

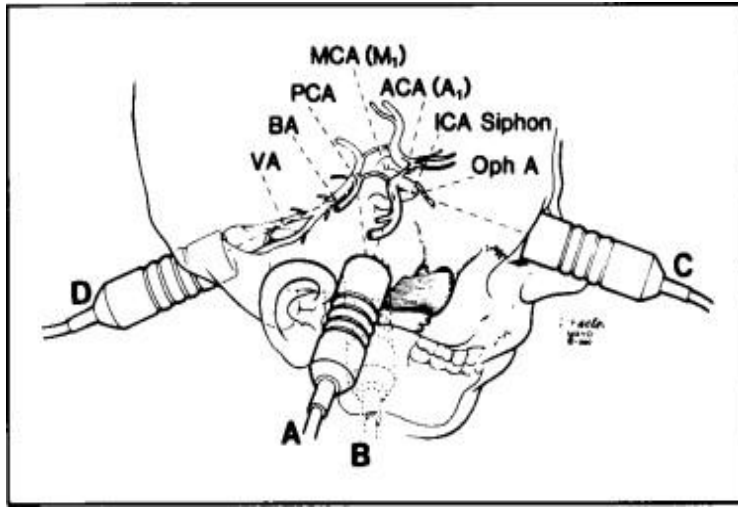
tekrarlanabilen, yatak başı uygulanabilir (54) tanı yöntemidir ve invaziv yöntemlerle ölçülen serebral kan akımları ile de yakın bir ilişki gösterir. (55)

Beyni besleyen ekstrakranial arterlerdeki kan akım hızını kaydeden doppler USG 1965 yılında Miyazaki ve Kato tarafından kullanılmıştır. (56) Serebral kan akımındaki değişikliklerin seri olarak ölçülebilmesine olanak sağlayan ve noninvaziv bir yöntem olan TKD özellikle nörolojik sekele yol açabilecek serebral kan akımı azalmalarında çok değerli bilgiler verme özelliğine sahiptir. Beyin cerrahisi ve nöroloji pratiklerinde rutin olarak kullanılmaktadır. (57, 58, 59, 60) Açık fontanelleri olan çocuklarda, cerrahi işlemlerde intrakranial damarlardaki hızların ölçümü doppler teknikle izlenebilmektedir. (58, 61, 62)

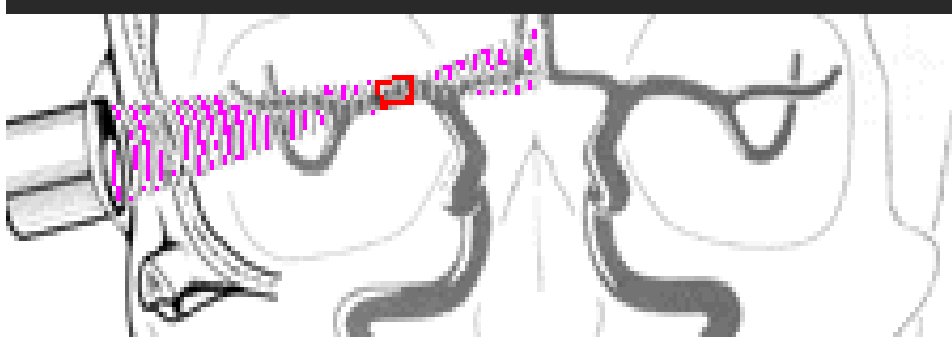
Erişkinlerde ise kafatası kemiğinin ultrasonik dalgaların geçişini engellemesi nedeniyle USG penetrasyonu iyi değildir. 5-10 MHz dalga aralığında çalışan geleneksel doppler cihazları ile intrakranial arterlerden kan akım hızının tespitini non-invaziv bir şekilde ölçümü imkânsızdır. Daha düşük frekanslarda (1-2 MHz gibi) ise kemik ve yumuşak dokunun etkisi daha azdır. Kafatası kemikleri değişik kalınlıklarda olup temporal kemik daha ince olduğu için USG penetransı için uygun bir bölgedir. Bu metodla orbital akustik pencereden oftalmik ve intrakranial karotid arter, temporal akustik pencereden orta serebral arter (OSA), anterior serebral arter (ASA), posterior serebral arter (PSA), foramen magnum akustik penceresinden intrakranial vertebral arter (VA) ve baziler arter (BA) incelenebilmektedir. (Şekil 1) (63) Damar içi hemodinamikleri göstermek için transkranyal doppler tekniği kullanılırken, doku ve damarların yapılarını göstermek için B-mode, dupleks ve renkli doppler uygulamaları geliştirilmiştir.

İntrakranial uygulama için genellikle 2 MHz lik prob kullanılarak gönderilen ultrasonografik dalgalar, damar içinde ilerleyen kanın şekilli elemanlarından yansıyarak bilgisayar yardımı ile dalga ve spektral forma dönüştürülür. (Şekil 2)

(64) Bu şekilde kanın damar içindeki akım hızı (V;cm/s cinsinden) ve akım yönü belirlenebilmektedir. (64)



Şekil 1. Transkranyal doppler ultrasound incelenmesinde kullanılan pencereler (A:Transtemporal pencere, B: Submandibular C: Transorbital, D: Transforaminal pencere)



Şekil-2. Transkranyal doppler ultrasound ile intraserebral arterlerin incelenmesi

Pulsatilité, insone edilen arterin beslediği serebral dokunun periferik rezistansını gösterir. Pulsatilité indexi (PI), pulsatilitenin matematiksel temsilidir ve Gosling denklemi kullanılarak hesaplanır. Sistolik akım hızından diastolik akım hızının çıkarılıp ortalama kan akım hızına bölünmesi ile elde edilir.

$$PI = \text{Sistolik hız (Vs)} - \text{diastolik hız (Vd)} / \text{Ortalama hız (Vm)}$$

Pulsatilité indexi 0,8-1,2 arasında ise normal kabul edilir. 1,2 nin üstündeki artmış pulsatilité indexi yüksek intrakranial basınç ya da hipokapni gibi artmış serebral periferik rezistansa bağlı olarak gelişir. Ayrıca bradikardi ve aort yetmezliği gibi kardiyak patolojilere bağlı olarak da izlenebilir. Azalmış pulsatilité indexi (< 0,8) ise arteriovenöz malformasyonu besleyen arterde azalmış periferik rezistansa ya da yüksek dereceli stenozun distalinde azalmış kan akımına bağlı olarak gelişir. (65)

Transkranial doppler ultrasound ile ölçüm yapılan yerdeki fokal darlıklarda akım hızlarında artış saptanırken, ölçüm yapılan bölgenin proksimalindeki darlıklarda ölçüm alanında kan akım hızlarında azalma izlenir. Arteriovenöz malformasyon gibi vasküler rezistansta azalma yapan süreçlerde kayıt bölgesinde kan akım hızı artarken PI azalır. Darlık ya da stenoz gibi vasküler rezistansı arttıran tablolarda ise lezyonun proksimalinde kan akım hızı azalırken, PI artar. Total oklüzyonda hiçbir akım sinyali alınmaz. (66) Arteriyel kan akım hızları bölgesel kan akımının bire bir göstergesi olmasada perfuzyon alanı ve arterin çapı sabit tutulursa bölgesel kan akımı ile çok sıkı bir korelasyonda gösterdiği bildirilmiştir.

Yaş, intrakranial basınç, serebral venöz basınç ve kan viskozitesinde artma ile vazokonstriktif özelliği olan ilaçlar serebral kan akım hızını azaltırken, anemi, artmış PaCO₂ ve vazodilatasyon özelliği olan ilaçlar kan akım hızını arttırmaktadır. (Tablo 1) (66)

Tablo1. TKD’de kan akım hızını etkileyen farklı fizyolojik durumların etkileri

Fizyolojik Faktörler	Etkileri
Artmış yaş	Akım hızında azalma
Artmış intrakranial basınç	Akım hızında azalma
Artmış santral venöz basınç	Akım hızında azalma
Artmış kan viskozitesi	Akım hızında azalma
Vazokonstriktif özelliği olan ilaçlar	Akım hızında azalma
Anemi	Akım hızında artma
Artmış PaCO ₂	Akım hızında artma
Vazodilatasyon özelliği olan ilaçlar	Akım hızında artma

Noninvasiv ve portable oluşu, kolay uygulanabilirliği, güvenilirliği, hastalar tarafından iyi tolere edilebilirliği ve diğer inceleme yöntemlerine göre daha ucuz oluşu nedeniyle kullanımı hızla yaygınlaşmıştır. İstenilen serebral arterlerin kan akım hızlarının istenilen anda hemen ve istenilen süre boyunca monitörize edilebilmesi en büyük avantajlarından. Deneyimli kişilerce yapılan TKD’de hata payı çok yüksek değildir. Transkranyal doppler ultrasound ile hata payının gözden geçirildiği bir çalışmada serebral kan akım hızlarının ölçümünde %6’dan daha az bir sistematik hata payının olduğu; bunun inceleme açısı ve damar kesit alanından kaynaklandığı bildirilmiştir. Ölçümlerin birkaç kez yinelenmesi ve

ortalama sonuçların alınmasıyla hata payının kabul edilebilir düzeye indirilebileceği gösterilmiştir. (54)

2.3.2. Transkranial Doppler Ultrasound kullanım alanları

Transkranial doppler ultrasound ile geniş intrakranial damarların proksimal parçalarının kan akımları ölçülebilmektedir. Özellikle serebrovasküler hastalıkların değerlendirilmesi ve izleminde kullanılmaktadır. Normal koşullarda bazal serebral arterlerin çapları sabittir. Bundan dolayı akım hızı akım hacmi ile doğru orantılıdır. Kesin akım miktarı ölçülemese bile akımdaki değişiklikler tespit edilebilir. TKD damar direnci hakkında bilgi verdiği için dolaylı olarak emboli ve tırbülans varlığı tespit edilebilir. (67) İntrakranial damarlardaki stenoz tanısı için Digital Subtraksiyon Anjiyografisi (DSA)'ya alternatif oluşturmaktadır. Tekrarlanabilir olması, ucuz ve kontrast gerektirmemesi avantajları iken sadece geniş intrakranial damarların proksimal parçalarında olan stenozu gösterebilmesi de DSA'ya göre dezavantajlarıdır.

Transkranial doppler USG arterlerde stenoz, okluzyon gibi serebral kan akımını azaltan süreçlerde, subaraknoid kanama gibi vazospazm oluşturan tablolarda ya da migren gibi geçici vasküler değişiklik oluşturan hastalıkların tanı ve takibinde kullanılmaktadır.

Klinik pratikte;

1- Çocuklarda orak hücre anemisine bağlı distal internal karotid arter (ICA), OSA ve ASA'nın proksimal parçasında okluziv vaskülopatiye bağlı gelişen iskemik serebrovasküler hastalıkta

2- Sağ-sol kardiyak şantların (patent foramen ovale) oluşturduğu paradoksal emboliye bağlı gelişen enfarktlarda

3- İntrakranial steno-okluziv hastalıklarda

4- Akut serebrovasküler hastalıkta

5- Ekstrakranial internal karotid arter stenozunda

6- Vazomotor reaktivitenin ölçülmesinde (semptomatik ya da asemptomatik ekstremal ICA stenozu, travmatik ya da anevrizmatik subaraknoid kanama (SAK), serebral küçük arter hastalıklarının değerlendirilmesinde)

7- Serebral mikroembolik sinyallerin tespitinde

8- Perioperatif monitorizasyonda

9- Koroner arter bypass operasyonu sonrası gelişebilecek serebral enfarkt ya da ensefalopati tespitinde

10-Serebral trombozlarda

11-Yoğun bakım ünitelerinde spontan ya da travmatik SAK 'a bağlı vazospazm takibinde

12- İskemik ya da hemorajik serebral enfarktlarda

13-Migren baş ağrısında

14-Intraserebral basıncın arttığı beyin ölümü tanısında kullanılmaktadır. (68)

Transkranial doppler ultrasound migren baş ağrılarında atak sırasında ve sonrasında ölçülebilmesi, tekrarlanabilmesi, kolay uygulanabilir oluşu, semptomatik ve asemptomatik tarafı kıyaslayabilmesi nedeni ile kullanılmaktadır. Migrenin vasküler teorisini tespit edebilmek için birçok çalışma yapılmıştır. Ancak çalışmalarda çelişkili sonuçlar bulunmuştur. OSA kan akım hızında artma (69, 70), azalma (71,72,73,74,75,76,77) veya değişme olmadığını bildiren (78, 79,80) çalışmalar mevcuttur. Semptomatik ile asemptomatik taraf arasında kan akım hızlarında değişiklik olmadığını bildiren çalışmalar (69) olduğu gibi semptomatik OSA kan akım hızlarında azalma olduğunu bildiren çalışmalar (72) da mevcuttur. Birçok çalışma serebral kan akım değişkenliğinin migrenle ilişkili olduğunu GTB da vasküler patolojilerin mekanizmada yer almadığını bildirirse de gerilim tipi baş ağrılı hastalarda kontrol grubuna oranla ön, orta ve arka serebral arterlerde kan akım hızlarında artmanın saptandığı ve multifaktoriyel mekanizmaların süreçte rol oynadığını öne süren çalışma (4) da mevcuttur.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hastalar ve Kontrol Grubu

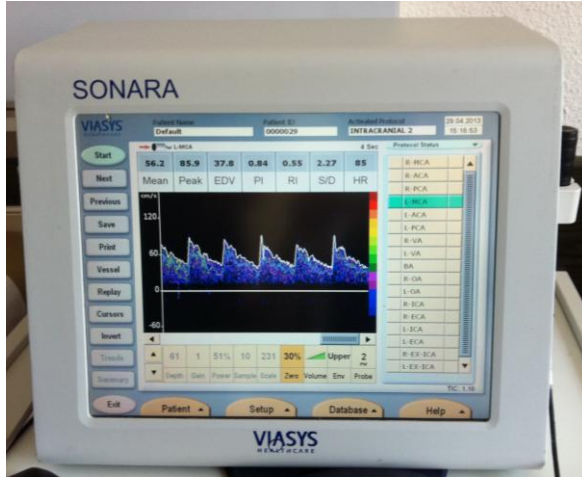
Bu çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji A.B.D Baş ağrısı Polikliniği'ne başvuran International Classification of Headache Disorders kriterlerine (Uluslar arası Baş ağrısı Topluluğu) göre klinik olarak tanı alan 30'u Aurasız Migren, 10'u Auralı Migren, 10'u Gerilim Tipi Baş ağrısı olan toplam 50 hasta ile benzer yaş ve demografik özelliklerde 25 sağlıklı kontrol birey alındı. Dışlama kriterleri; serebral perfüzyonu bozacak patolojileri bulunan hastalar; tümör, geçirilmiş inme, menenjit, ensefalit, kafa travması ve diğer primer baş ağrısı hastaları olarak belirlendi. Kontrol grubunu yaşları 18-60 arasında değişen sağlıklı gönüllüler oluşturdu. Öyküsünde serebral kan akımını bozacak patolojisi bulunmayan (Migren ya da Gerilim tipi baş ağrısı tanısı alma, serebral tümör, inme, menenjit, ensefalit, kafa travması gibi serebral perfüzyonu bozacak patolojiler geçirme) kişiler arasından seçildi. 50 hastanın 15'i erkek, 35'i kadındı. 25 kontrol bireyin 8'i erkek, 17 tanesi kadındı. Auralı ve aurasız migren gruplarındaki hastaların baş ağrısı süreleri 2 ile 20 yıl arasında, GTB hastalarının baş ağrısı süreleri ise 2 ile 15 yıl arasında değişmekteydi. Hastaların hiçbirisinde profilaktik ilaç kullanımı öyküsü yoktu. Hastalar baş ağrısız dönemde incelendi. Migren gruplarında ataktan en az 72 saat sonra inceleme yapıldı. Çalışma 01.12.2012 ile 01.03.2013 tarihleri arasında yürütüldü.

3.2. Transkranyal Doppler Ultrason ile serebral kan akım hızlarının ölçülmesi

Çalışmada Aaslid'in tanımladığı teknikle hasta supin pozisyonunda iken 2 MHz'lik sektör prob ile temporal pencereden her iki taraf orta serebral arter (OSA), anterior serebral arter (ASA), posterior serebral arter (PSA), hasta oturur pozisyonda ve sırtı bize dönük şekilde transforaminal pencereden bilateral vertebral arter (VA) ve baziler arterlerin (BA) serebral kan akım hızları, Transkranyal Doppler tekniği kullanılarak ölçüldü. (Resim 1) Değerlendirmeler Viaysis /-Sonara (Cardinal Health –Madison-WI/USA) marka transkranyal doppler USG aleti kullanılarak yapıldı. (Resim 2) ASA ölçümleri 60-75mm, OSA 55-65 mm, PSA 65-75 mm, VA 60-80 mm, BA ölçümleri ise 90-110 mm derinlikte incelendi. Akım paterninin en net izlendiği dalga üzerinden cihazın otomatik ölçüm tekniğiyle elde edilip değerlendirmeye alındı. Yapılan transkranyal incelemede ön ve arka dolaşım arterlerinin pik sistolik (Vpik), ortalama akım hızları (Vmean-M) ve pulsatilite indeksine (PI) bakıldı. Her arter için üç derinlikten kayıt alındı.



Resim 1. Transtemporal pencereden OSA, ASA ve PSA serebral kan akım hızlarının incelenmesi

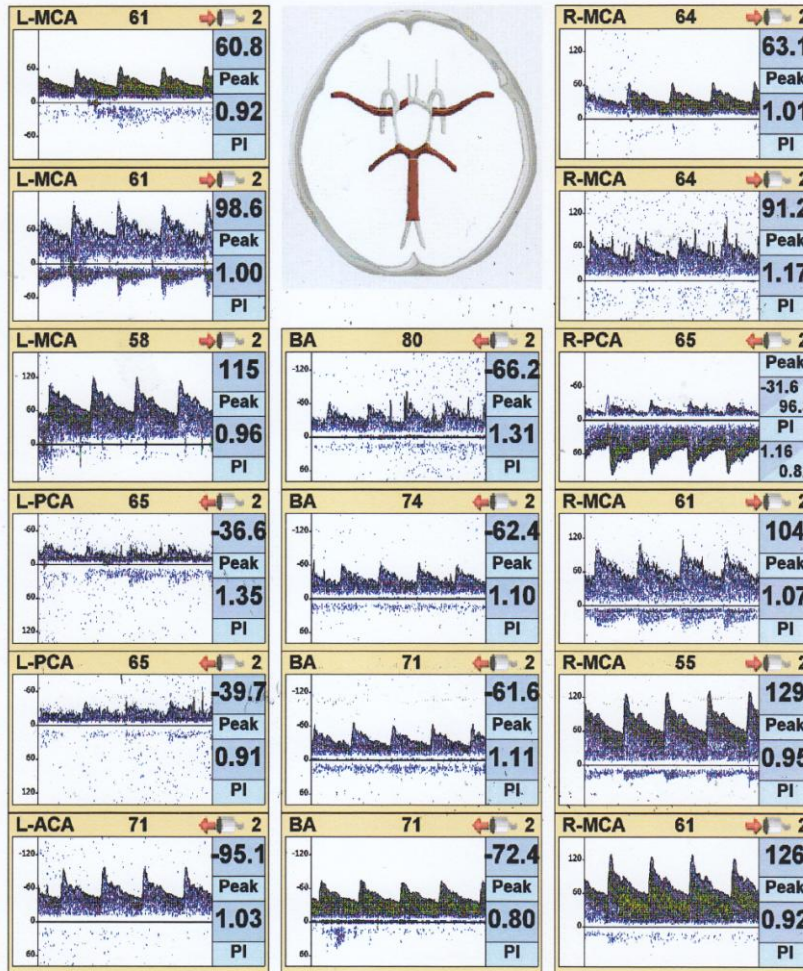


Resim 2 Viasis/Sonara (Cardinal Health –Madison-WI/USA) marka Transkraniyal doppler USG cihazı

Transkraniyal Doppler USG incelemesinde probunun tam pozisyonunun yeri oldukça önemlidir. Kaliteli sinyal için zigomatik arkın üzerinde, kulağın 1-5 cm

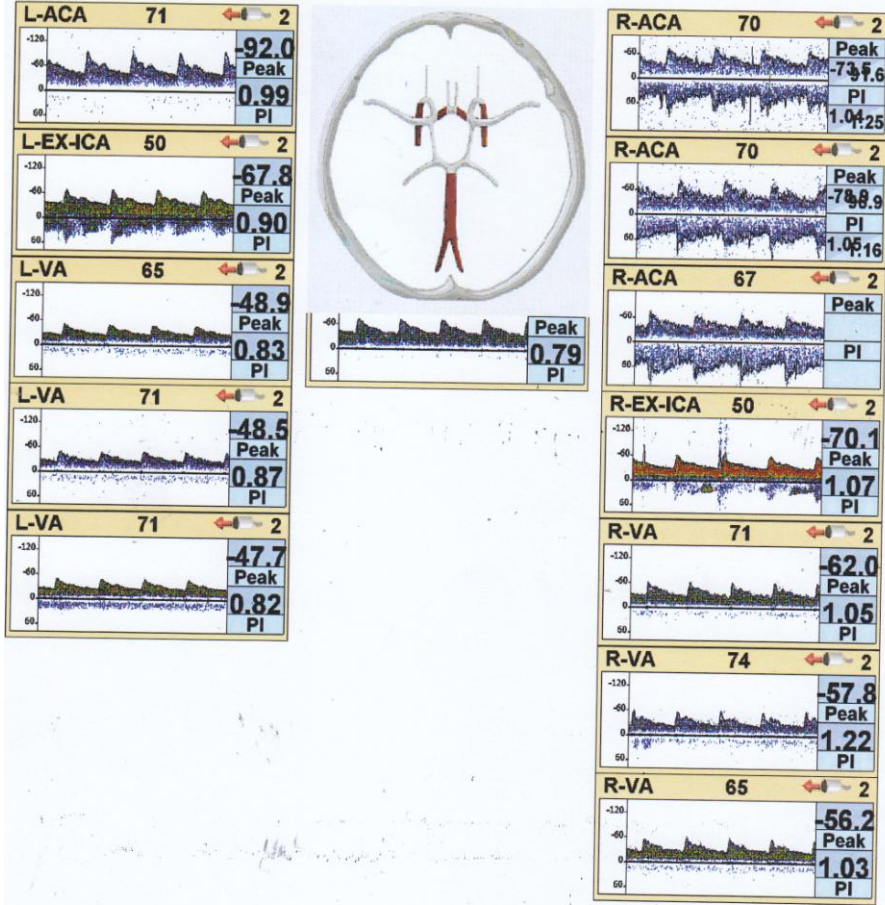
önündeki ‘Ultrasonik pencere’ diye adlandırılan bölgeden maksimum sinyal alınan yeri tespit etmek için bu bölge araştırıldı. Bu bölgede OSA, ASA ve PSA kan akım hızları ölçüldü. OSA’daki akım hızının sinyali bulundu. OSA akımı zayıflayana kadar derinlik artırıldı. Proksimal ASA’dan gelen sinyaller OSA’ dan gelen sinyallere göre ters yönde ve daha derinde olduğu için prob yönü ters çevrildi ve ölçüm derinliği en iyi sinyali alana kadar artırıldı. ASA kısa bir arterdir, teşhisi zordur. OSA üzerinden olmazsa bulmak neredeyse imkânsızdır. Ancak spektrum analizi yapılırken ters yönde ikisi de kaydedilebildiği için verinin yorumlanmasında bir sorun oluşturmamaktadır. PSA ölçümü için OSA lokalize edilip sinyal zayıflayana ya da tamamen yok olana dek derinlik arttırıldı. Prob daha posterior ve hafif kaudale kaydırıldı. Bu bölgede doppler sinyali bulana dek derinlik arttırılarak arandı. Transforaminal pencereden bilateral VA ve BA serebral kan akım hızları ölçüldü. Baş hafif antefleksiyon pozisyonunda iken prob Wills poligonuna dik olacak şekilde tutularak baziler arterden hafif bir dalga elde edildi. Baziler arter kranial bölgede oldukça derin yerleşimli olduğu için derinlik artırıldı ve en iyi sinyal alınan üç derinlikten kan akım hızları hesaplandı. Vertebral arter kan akım hızı ölçümü için prob baziler arterin daha distaline doğru kaydırıldı. Bilateral olacak şekilde kayıtlama yapıldı. (Şekil 3,4,5)

Date: 13.02.2013, 10:27	Age: 29, 01.08.1984
Name:	Gender: Male
ID #:	Comments:
Tel:	Address: SEBNEM TEZ



Şekil 3. TKD yapılan hastanın serebral arter kan akım dalgaları

Date: 13.02.2013, 10:27	Age: 29, 01.08.1984
Name:	Gender: Male
ID #:	Comments:
Tel:	Address: SEBNEM TEZ



Şekil 4. TKD yapılan hastanın serebral arter kan akım dalgaları

Date: 13.02.2013, 10:49	Age: 33, 15.09.1980
Name	Gender: Male
ID #:	Comments:
Tel:	Address: SEBNEM TEZ

Blood Vessel	Depth	Mean	Peak	PI	RI	S/D	HR	Scale	Sample	Gain	Power	Probe
R-MCA	61	45.8	91.2	1.48	0.74	4.08	54	231	10	1	51	2
R-MCA	61	45.0	82.0	1.14	0.63	2.74	54	231	10	1	51	2
R-MCA	58	45.8	80.5	1.11	0.63	2.76	60	231	10	1	51	2
R-MCA	58	52.0	89.3	1.05	0.61	2.59	58	231	10	1	51	2
R-MCA	61	54.7	91.6	1.01	0.60	2.53	61	231	10	1	51	2
R-ACA	70	-46.6	-77.8	1.00	0.60	2.55	59	231	10	4	51	2
R-ACA	70	-50.0	-85.5	1.03	0.61	2.57	59	231	10	4	51	2
R-ACA	67	-49.3	-77.0	0.86	0.51	2.36	59	231	10	4	51	2
R-PCA	64	23.9	65.5	2.13	0.80	5.10	119	231	10	4	51	2
R-PCA	64	24.6	89.7	3.12	0.86	7.61	56	231	10	4	51	2
L-MCA	61	41.6	67.4	0.95	0.59	2.47	60	231	10	4	51	2
L-MCA	58	46.2	76.6	0.92	0.53	2.37	80	231	10	4	51	2
L-MCA	58	50.4	81.2	0.89	0.55	2.25	56	231	10	4	51	2
L-MCA	61	52.0	82.8	0.90	0.57	2.35	56	231	10	4	51	2
L-ACA	67	-39.7	-63.5	1.15	0.71	10.8	53	231	10	4	51	2
L-ACA	67	-40.0	-61.2	0.87	0.57	2.36	54	231	10	4	51	2
L-ACA	70	-42.0	-62.0	0.81	0.51	2.46	217	231	10	4	51	2
L-PCA	64	28.9	99.3	3.01	0.88	8.46	58	231	10	4	51	2
L-PCA	64	25.4	63.5	1.90	0.77	4.37	64	231	10	4	51	2
R-EX-ICA	52	-38.5	-62.0	0.92	0.55	2.48	78	231	10	4	51	2
L-EX-ICA	52	-33.5	-58.5	1.03	0.59	2.49	230	231	10	4	51	2
R-VA	70	-26.2	-50.4	1.45	0.75	5.47	69	231	10	4	51	2
R-VA	67	-25.0	-37.3	0.90	0.61	2.59	62	231	10	4	51	2
R-VA	67	-20.0	-28.9	0.86	0.61	3.18	68	231	10	4	51	2
L-VA	64	36.6	50.8	0.65	0.47	1.90	67	231	10	4	51	2
L-VA	67	35.4	50.8	0.73	0.51	2.06	69	231	10	4	51	2
L-VA	70	37.7	52.7	0.79	0.57	2.53	68	231	10	4	51	2
BA	76	-26.9	-51.6	1.21	0.62	2.82	79	231	10	4	51	2
BA	82	-29.3	-47.0	0.84	0.53	2.15	79	231	10	4	51	2

Left Lindegaard Ratio = 1.55

Right Lindegaard Ratio = 1.42

Şekil 5. Üç derinlikten ölçülen serebral arter ortalama, tepe kan akım hızları ve PI değerleri

Çalışma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul tarafından 14.11.2012 tarihinde 361 sayılı yazı ile onaylandı.

Hastalar baş ağrısız dönemde incelemeye alındı. Her iki gruptan katılımcılara çalışmaya alınmadan önce çalışma hakkında bilgi verildi ve onam formları imzalatıldı.

3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS for Windows Version 15.0 paket programında yapıldı. İstatistiksel test olarak Ki-Kare testi, Wilcoxon testi, Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kruskal Wallis testinde fark çıkanların ikili karşılaştırılmasında Man Witney U testi yapıldı ve Bonferroni düzeltmesi kullanılarak değerlendirildi. Korelasyon testi olarak Kendall'ın tau testi kullanıldı. Sonuçlar ortalama (ort) $\pm$ standart sapma (SS) ve ortanca (minimum, maksimum) olarak ifade edildi. Tüm istatistiksel hesaplamalarda anlamlılık sınırı $p<0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji A.B.D Baş ağrısı Polikliniği'ne başvuran International Classification of Headache Disorders kriterlerine (Uluslararası Baş ağrısı Topluluğu) göre tanı alan 18-60 yaş arasında 30'u Aurasız Migren, 10'u Auralı Migren, 10'u Gerilim Tipi Baş ağrısı olan toplam 50 hasta ile benzer yaş ve demografik özelliklerde 25 sağlıklı kontrol birey alındı.

Çalışmaya katılan 50 hastanın 35'i (%70) kadın, 15'i (%30) erkek; kontrol grubu olarak seçilen 25 kişinin 17'si (%68) kadın, 8'i (%32) erkek idi. Tüm gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. ($p=0,877$) (Tablo 2).

Tablo 2. Çalışma gruplarının demografik özellikleri

	Grup				
	Auralı Migren	Aurasız Migren	Gerilim tipi baş ağrısı	Kontrol	Toplam
Kadın	7	21	7	17	52
Erkek	3	9	3	8	23

Auralı migren grubu hastaların yaşları 28 ile 43, aurasız migren hastalarının yaşları 19 ile 48, gerilim tipi baş ağrılı hastaların yaşları 28 ile 46, kontrol grubunun yaşları ise 25 ile 58 arasındaydı. Auralı migren grubu hastaların ortalama yaşı $34,5 \pm 4,45$, aurasız migren hastalarının $32,5 \pm 8,01$, gerilim tipi baş ağrılı hastaların $34 \pm 5,27$, kontrol grubunun ise $31 \pm 8,68$ di. Tüm gruplar arasında

yaş dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. (p= 0,816) (Tablo 3, 4)

Tablo 3. Çalışma gruplarının yaş ortalamaları

	Yaş			
	Ortalama	Standart sapma	Minimum	Maksimum
Auralı Migren	34,5	4,45	28	43
Aurasız Migren	32,5	8,01	19	48
Gerilim Tipi Baş ağrısı	34	5,27	28	46
Kontrol	31	8,68	25	58

Tablo 4. Çalışma gruplarının ortanca değerleri

	Auralı Migren	Aurasız Migren	Gerilim Tipi Baş ağrısı	Kontrol	P
Ortanca değer	43,40	36,83	40,15	36,38	0,816

Auralı ve aurasız migren gruplarındaki hastaların hastalık süreleri 2 ile 20 yıl arasında, GTB hastalarının baş ağrısı süreleri ise 2 ile 15 yıl arasında değişmekteydi. Hastaların hiçbirisinde profilaktik ilaç kullanımı öyküsü mevcut değildi. Baş ağrısının süresine göre incelediğimizde hastalarımızın 40'ında (%80) ağrı süresi 4-24 saat, 10 hastada ise (% 20) 24-72 saat idi. 72 saatten uzun baş ağrısı süresi olan hasta yoktu. Auralı migren grubunda tüm hastaların görsel auraları vardı. Atak sıklığı auralı migren grubunda ayda 1-4, aurasız migrenlilerde 1-6, gerilim tipi baş ağrısı grubunda ise ayda 15-20 idi. (Tablo 5) Serebral perfüzyonu bozacak patolojileri bulunan hastalar; tümör, geçirilmiş inme,

menenjit, ensefalit, kafa travması ve diğer primer baş ağrısı kriterlerine uyan hastalar çalışma dışı tutuldu. Tüm hastalar baş ağrısız dönemde incelendi. Migren gruplarında ataktan en az 72 saat sonra inceleme yapıldı.

Tablo 5. Auralı, Aurasız migren ve Gerilim tipi baş ağrısı hastalarının hastalık süreleri, aylık atak sayıları ve atak süreleri

		Auralı Migren	Aurasız Migren	Gerilim tipi baş ağrısı	P
Hastalık süresi	<5 yıl	1	7	2	0,291
	5-10 yıl	2	9	4	
	10-15 yıl	5	7	4	
	15-20 yıl	2	7	-	
Atak sayısı/ay	< 4	10	18	-	0,000
	5-10	-	12	-	
	>10	-	-	10	
Atak süresi	4-24 saat	6	24	10	0,082
	24-72 saat	4	6	-	

Tablo 6. Auralı Migren grubu hastalarında OSA'nın ortalama ve tepe serebral kan akım hızları ile pulsatil index değerleri

	OSA					
	Sağ			Sol		
	Ortalama Serebral Kan Akım Hızı (cm/s)	Tepe Serebral Kan Akım Hızı(cm/s)	Pulsatil İndex (PI)	Ortalama Serebral Kan Akım Hızı(cm/s)	Tepe Serebral Kan Akım Hızı(cm/s)	Pulsatil İndex (PI)
1	56	84	0.8	53	75	0.7
2	76	107	1.1	78	199	2
3	79	146	1.2	75.5	105	0.8
4	76	121	1	73.5	122	1.2
5	69	167	1.2	67	104	1
6	70	145	1.4	73	141	1.3
7	66	92	0.7	58	90	0.9
8	65.5	95	0.8	68.5	102	1.2
9	65.5	101	0.9	59	95	1
10	55	92	1.5	52	83	1

Auralı Migren grubu hastalarında OSA'nın ortalama ve tepe serebral kan akım hızları ile pulsatil index değerlerinin tanımlayıcı istatistik bilgileri tablo 6'da gösterilmektedir.

Tablo 7. Auralı Migren grubu hastalarında ASA'nın ortalama ve tepe serebral kan akım hızları ile pulsatil index değerleri

	ASA					
	Sağ			Sol		
	Ortalama Serebral Kan Akım Hızı (cm/s)	Tepe Serebral Kan Akım Hızı(cm/s)	Pulsatil İndex (PI)	Ortalama Serebral Kan Akım Hızı(cm/s)	Tepe Serebral Kan Akım Hızı(cm/s)	Pulsatil İndex (PI)
1	49	67	0.6	45.5	63	0.7
2	45	68	0.8	63.5	92	0.8
3	56	83	0.9	65	90	0.7
4	49	77	0.9	54	89	1.3
5	46	83.5	1.2	60	87	0.7
6	57	83.5	1.3	58	85	0.8
7	61	86	0.7	58	89	0.9
8	40	55	0.7	28.5	44	1
9	48.5	71	0.7	56	78.5	1
10	50	85.5	1	42	63.5	1.1

Auralı Migren grubu hastalarında ASA'nın ortalama ve tepe serebral kan akım hızları ile pulsatil index değerlerinin tanımlayıcı istatistik bilgileri tablo 7'de gösterilmektedir.

Tablo 8. Auralı Migren grubu hastalarında PSA'nın ortalama ve tepe serebral kan akım hızları ile pulsatil index değerleri

	PSA					
	Sağ			Sol		
	Ortalama Serebral Kan Akım Hızı (cm/s)	Tepe Serebral Kan Akım Hızı(cm/s)	Pulsatil İndex (PI)	Ortalama Serebral Kan Akım Hızı(cm/s)	Tepe Serebral Kan Akım Hızı(cm/s)	Pulsatil İndex (PI)
1	21	34	1.1	20	32	1.2
2	34	57	1.1	27	42	1
3	18	29	1	28.5	74	2
4	24	88	3.4	28	96	3
5	27	46	1.2	22	36	1
6	25	37	0.9	26	42	1.1
7	29	73	2	28	41	0.9
8	18	26	0.8	30	44	0.8
9	24	47	1.3	22	43.5	1.4
10	25	90	3	29	99	3

Auralı Migren grubu hastalarında PSA'nın ortalama ve tepe serebral kan akım hızları ile pulsatil index değerlerinin tanımlayıcı istatistik bilgileri tablo 8 'de sunulmaktadır.

Tablo 9. Auralı Migren grubu hastalarında VA'nın ortalama ve tepe serebral kan akım hızları ile pulsatil index değerleri

	VA					
	Sağ			Sol		
	Ortalama Serebral Kan Akım Hızı (cm/s)	Tepe Serebral Kan Akım Hızı(cm/s)	Pulsatil İndex (PI)	Ortalama Serebral Kan Akım Hızı(cm/s)	Tepe Serebral Kan Akım Hızı(cm/s)	Pulsatil İndex (PI)
1	46	60	0.6	27	57	1.4
2	57	86	1.3	45	77	1.3
3	38	54	0.8	42	65	1
4	25	45	1.4	36	56	1
5	51	84	1	60	87	1
6	24	35	0.8	39	60	0.9
7	46	63	0.7	39	59	1.4
8	38.5	63.5	1.3	27	46	1.5
9	40	61	1.6	25	40	1
10	26	50	1.4	38	53	0.8

Auralı Migren grubu hastalarında VA'nın ortalama ve tepe serebral kan akım hızları ile pulsatil index değerlerinin tanımlayıcı istatistik bilgileri tablo 9'da sunulmaktadır.

Tablo 10. Auralı Migren grubu hastalarında BA'nın ortalama ve tepe serebral kan akım hızları ile pulsatil index değerleri

	BA		
	Ortalama Serebral Kan Akım Hızı (cm/s)	Tepe Serebral Kan Akım Hızı(cm/s)	Pulsatil İndex (PI)
1	47	87	1,3
2	67	101	0,9
3	49	78	1
4	47	72	1
5	65	94	0,8
6	54	103	1,4
7	52	97	1,2
8	31	79	1,9
9	27	66	1,9
10	29	52	1,2

Auralı Migren grubu hastalarında BA'nın ortalama ve tepe serebral kan akım hızları ile pulsatil index değerlerinin tanımlayıcı istatistik bilgileri tablo 10'da sunulmaktadır.

Tablo 11. Aurasız Migren grubu hastalarında OSA'nın ortalama ve tepe serebral kan akım hızları ile pulsatil index değerleri

	OSA					
	Sağ			Sol		
	Ortalama Serebral Kan Akım Hızı (cm/s)	Tepe Serebral Kan Akım Hızı(cm/s)	Pulsatil İndex (PI)	Ortalama Serebral Kan Akım Hızı(cm/s)	Tepe Serebral Kan Akım Hızı(cm/s)	Pulsatil İndex (PI)
1	60	83	0.9	70	100	0.9
2	77	114	0.9	70.5	111	1
3	58	86	0.9	70.5	100	0.9
4	57	87	0.9	56	83	0.9
5	70	111	1	68	105	0.9
6	65.5	90	0.7	77	104	0.9
7	61	123	1.4	59	141	1.8
8	58	87	1	61	89	0.8
9	88	120	1	92	126	0.8
10	60	88.5	1	62	88	0.9
11	85.5	121	1	82	112	0.8
12	64	94	0.8	73	124	1
13	60	89	1	56	86	0.9
14	80	122	0.9	71	106	0.8
15	68.5	132	1.4	78	110	0.9
16	73.5	104	0.9	87	171	1.3
17	53	96	1.3	59	107	1.4
18	57	93	1.2	60	103	1
19	61	86	0.9	59	106	1.1
20	70.5	173	2	68	118	1.2
21	60	92	0.9	57	89	0.9
22	48.5	70	1.1	53	88.5	1.1
23	71	131	1.4	67	119	1.1
24	61	101	1	66	100	1
25	71	100	0.8	68.5	94	0.8
26	85	147	1.2	76	131	1.1
27	72	126	1.2	65	107	0.9
28	73	107	0.8	77	122	1.2
29	43.5	73	1.2	58.5	96	1
30	53	87	1	59	95	1

Aurasız migren grubu hastalarında OSA'nın ortalama ve tepe serebral kan akım hızları ile pulsatil index değerlerinin tanımlayıcı istatistik bilgileri tablo 11'de gösterilmektedir.

Tablo 12. Aurasız Migren grubu hastalarında ASA'nın ortalama ve tepe serebral kan akım hızları ile pulsatil index değerleri

	ASA					
	Sağ			Sol		
	Ortalama Serebral Kan Akım Hızı (cm/s)	Tepe Serebral Kan Akım Hızı(cm/s)	Pulsatil İndex (PI)	Ortalama Serebral Kan Akım Hızı(cm/s)	Tepe Serebral Kan Akım Hızı(cm/s)	Pulsatil İndex (PI)
1	42	60.4	0.8	48	69	1
2	51	77	1	51	83	1
3	42	60	0.9	50	76	0.9
4	49	71	0.8	35	54	0.8
5	35	61	1.2	42	72	1.5
6	53	84	1	57	85.5	1
7	50	82	1.4	50	76	1.3
8	38.5	65	1.1	29	48	1
9	55	73	0.8	68	89	0.7
10	53	72	0.6	57	78	0.9
11	49	72	1	53	73	0.9
12	58	94	0.9	66	92	0.7
13	48	73	0.9	45	69	1
14	40	70	1.3	53	95	1.3
15	58.5	85.5	0.9	42	66	1
16	58	82	0.7	52	72	0.7
17	43.5	80	1.2	38	61	1.3
18	52	70.5	0.8	48	82	1.1
19	42	61	1	49	71	0.9
20	45	86	2	43.5	74	1.3
21	48	72	0.9	36	53	0.8
22	32	55	1	37	68	1.2
23	60	99	1.2	60	84	1.1
24	44	75.5	1.2	53	82	1.1
25	69	99	0.7	50	75	1
26	43	66	1.4	40	64	1.1
27	56	84	1	45	81	1.2
28	40	63	0.8	49	74	0.8
29	40	61	0.9	44	80.5	1.2
30	47	73	1.2	41	67	1

Aurasız Migren grubu hastalarında ASA'nın ortalama ve tepe serebral kan akım hızları ile pulsatil index değerlerinin tanımlayıcı istatistik bilgileri tablo 12'de gösterilmektedir.

Tablo 13. Aurasız Migren grubu hastalarında PSA'nın ortalama ve tepe serebral kan akım hızları ile pulsatil index değerleri

	PSA					
	Sağ			Sol		
	Ortalama Serebral Kan Akım Hızı (cm/s)	Tepe Serebral Kan Akım Hızı(cm/s)	Pulsatil İndex (PI)	Ortalama Serebral Kan Akım Hızı(cm/s)	Tepe Serebral Kan Akım Hızı(cm/s)	Pulsatil İndex (PI)
1	17	28	1.1	23	79	3
2	17	27	1	24	41	1.2
3	20	32	1	31	79	2.2
4	23	47	1.5	25	49	1.4
5	27	52	1.4	22	84	4
6	27	57	1.6	28	44	1
7	29	46	1.3	30	66	1.7
8	26	42	1	30	59	1.3
9	35	95	2.3	33	59	1.2
10	25	39	1.2	22	35	1
11	21	36	1.2	26	70	2.2
12	31	58.5	1.6	35	52	0.9
13	21	38.5	1.3	24	35	0.9
14	28.5	43	0.9	18	33	1.2
15	21	32	1	24	39	1
16	36	79	1.6	34	48	0.8
17	22	43	1.4	27	52	1.4
18	23.5	78.5	3.7	28	85	2.4
19	26	37	0.8	19	30	0.9
20	31	61	1.4	28	76	2.4
21	23.5	56	2	27	73	2.3
22	29	46	1	25	50	1.5
23	22	29	0.5	27	43	1
24	22	40	1.2	27	65	1.8
25	20	32	1	22	76	3
26	25	112	4	27	95	3
27	23.5	39	1	20	36	1.1
28	32	46	0.7	26	36	0.7
29	30	113	4	18.5	63	3
30	17	40	1.7	26	69	2.2

Aurasız migren grubu hastalarında PSA'nın ortalama ve tepe serebral kan akım hızları ile pulsatil index değerlerinin tanımlayıcı istatistik bilgileri tablo 13'de sunulmaktadır.

Tablo 14. Aurasız Migren grubu hastalarında VA'nın ortalama ve tepe serebral kan akım hızları ile pulsatil index değerleri

	VA					
	Sağ			Sol		
	Ortalama Serebral Kan Akım Hızı (cm/s)	Tepe Serebral Kan Akım Hızı(cm/s)	Pulsatil İndex (PI)	Ortalama Serebral Kan Akım Hızı(cm/s)	Tepe Serebral Kan Akım Hızı(cm/s)	Pulsatil İndex (PI)
1	38	58	1.4	40	70.5	1.8
2	37	51	0.7	43	65	0.8
3	48	67	0.8	35	55	1
4	43	58	0.8	44	60	0.9
5	37	58	1.2	44	66	1.1
6	42	73	1.3	34	50	0.9
7	42	73	1.3	36	59	1.8
8	33.5	51	1	41	64	1
9	49	70	0.9	43	62	0.9
10	43	56	0.8	36	52	1.3
11	54	79	0.8	39	58	1.1
12	47	77	1	52	80	1
13	29	44	0.9	40	62	1.1
14	37	54	0.7	50	80	0.9
15	35	50	0.9	35	53.5	1
16	40	60	1	40	63	1
17	46	74	1	41	58	0.9
18	36	55	1	37	53	0.9
19	36	53	0.8	37	58	0.9
20	43	68	1.4	43.5	70	1.2
21	42	67	1.2	31	45	0.9
22	30	51	1	22	43.5	1.3
23	46	72	0.8	31	49	1
24	31	55	1.4	42	53	0.7
25	29	42	0.8	27	70	1.8
26	44	59	0.7	45	71	0.9
27	40	62	1.1	30	43.5	1
28	28.5	42	0.8	22	31	0.6
29	33	47	0.9	23	35	0.9
30	31	46	0.8	24	36	1

Aurasız migren grubu hastalarında VA'nın ortalama ve tepe serebral kan akım hızları ile pulsatil index değerlerinin tanımlayıcı istatistik bilgileri tablo 14'de sunulmaktadır.

Tablo 15. Aurasız Migren grubu hastalarında BA'nın ortalama ve tepe serebral kan akım hızları ile pulsatil index değerleri

	BA		
	Ortalama Serebral Kan Akım Hızı (cm/s)	Tepe Serebral Kan Akım Hızı(cm/s)	Pulsatil İndex (PI)
1	43	89	1,5
2	57	81	0,8
3	36	61	1
4	38	71	1,4
5	65,5	107	1,2
6	45	70	1
7	58	107	1,4
8	46	64	0,9
9	44	69	1,2
10	47	77	1,1
11	58	87	1,1
12	55	80	1
13	26	81	2,8
14	51	69	0,6
15	48	70,5	1
16	51	70	0,7
17	46	72	1
18	42	90	1,5
19	49	71	0,7
20	48	73,5	1
21	33,5	55	1
22	33	55	1
23	36	63	1
24	36	51	1
25	41	61	1,4
26	47	70	1,5
27	41	72	1,2
28	38	57	0,7
29	35	60	1
30	25	38,5	0,9

Aurasız migren grubu hastalarında BA'nın ortalama ve tepe serebral kan akım hızları ile pulsatil index değerlerinin tanımlayıcı istatistik bilgileri tablo 15'de sunulmaktadır.

Tablo 16. Gerilim tipi baş ağrısı grubu hastalarında OSA'nın ortalama ve tepe serebral kan akım hızları ile pulsatil index değerleri

	OSA					
	Sağ			Sol		
	Ortalama Serebral Kan Akım Hızı (cm/s)	Tepe Serebral Kan Akım Hızı(cm/s)	Pulsatil İndex (PI)	Ortalama Serebral Kan Akım Hızı(cm/s)	Tepe Serebral Kan Akım Hızı(cm/s)	Pulsatil İndex (PI)
1	67	102	1	63	99	0.9
2	77	109	0.8	75	109	0.8
3	71	135	1.4	72	124	1.3
4	73	111	1.3	72	108	0.9
5	83.5	119	0.8	91	141	0.9
6	82	122	1	82	119	1
7	47	93	1.5	48	69	0.9
8	52	73	0.9	60	91	0.9
9	79	129	1.2	72	115	1
10	43	67	0.9	32	64	1.2

Gerilim tipi baş ağrısı grubu hastalarında OSA'nın ortalama ve tepe serebral kan akım hızları ile pulsatil index değerlerinin tanımlayıcı istatistik bilgileri tablo 16'da gösterilmektedir.

Tablo 17. Gerilim tipi baş ağrısı grubu hastalarında ASA'nın ortalama ve tepe serebral kan akım hızları ile pulsatil index değerleri

	ASA					
	Sağ			Sol		
	Ortalama Serebral Kan Akım Hızı (cm/s)	Tepe Serebral Kan Akım Hızı(cm/s)	Pulsatil İndex (PI)	Ortalama Serebral Kan Akım Hızı(cm/s)	Tepe Serebral Kan Akım Hızı(cm/s)	Pulsatil İndex (PI)
1	40	68.5	1.2	49	73	0.8
2	63.5	92	0.8	65.5	96	0.8
3	45	84	1.5	59	92	1
4	37	62	1.2	56	82	0.9
5	65	90	1.1	51	78	0.9
6	69	100	0.8	68	107	1
7	32	54	1	40	60	0.8
8	39	59	0.9	46	73	0.9
9	47	79	1	55	95	1
10	34	49	0.7	35	61	1.2

Gerilim tipi baş ağrısı grubu hastalarında ASA'nın ortalama ve tepe serebral kan akım hızları ile pulsatil index değerlerinin tanımlayıcı istatistik bilgileri tablo 17'de gösterilmektedir.

Tablo 18. Gerilim tipi baş ağrısı grubu hastalarında PSA'nın ortalama ve tepe serebral kan akım hızları ile pulsatil index değerleri

	PSA					
	Sağ			Sol		
	Ortalama Serebral Kan Akım Hızı (cm/s)	Tepe Serebral Kan Akım Hızı(cm/s)	Pulsatil İndex (PI)	Ortalama Serebral Kan Akım Hızı(cm/s)	Tepe Serebral Kan Akım Hızı(cm/s)	Pulsatil İndex (PI)
1	24	40	1	21	34	1
2	30	46	0.9	25	39	1.2
3	23	59	2.1	26	42	1.4
4	27	41	0.9	23.5	48	1.7
5	33	51	1.4	25	40	1
6	25	41	1	26	41	1
7	23	63.5	2.2	26	43	1
8	21	31	1.1	22	53.5	2
9	17	32	1.2	25	40	1.3
10	24	35	0.9	26	80	2.7

Gerilim tipi baş ağrısı grubu hastalarında PSA'nın ortalama ve tepe serebral kan akım hızları ile pulsatil index değerlerinin tanımlayıcı istatistik bilgileri tablo 18'de sunulmaktadır.

Tablo 19. Gerilim tipi baş ağrısı grubu hastalarında VA'nın ortalama ve tepe serebral kan akım hızları ile pulsatil index değerleri

	VA					
	Sağ			Sol		
	Ortalama Serebral Kan Akım Hızı (cm/s)	Tepe Serebral Kan Akım Hızı(cm/s)	Pulsatil İndex (PI)	Ortalama Serebral Kan Akım Hızı(cm/s)	Tepe Serebral Kan Akım Hızı(cm/s)	Pulsatil İndex (PI)
1	38	56	0.9	33	50	0.9
2	55	74	0.7	53	73	0.8
3	49	72	0.9	39	63	1.2
4	38.5	69	1.5	43	58	0.8
5	43	58.5	0.8	43.5	60	0.8
6	45	65	1	46	66	0.9
7	30	45	0.9	30	55	1.2
8	41	74	1.5	36	52	0.8
9	36	62	1.2	32	49	0.9
10	31	45	0.9	47	65	0.7

Gerilim tipi baş ağrısı grubu hastalarında VA'nın ortalama ve tepe serebral kan akım hızları ile pulsatil index değerlerinin tanımlayıcı istatistik bilgileri tablo 19'da sunulmaktadır.

Tablo 20. Gerilim tipi baş ağrısı grubu hastalarında BA'nın ortalama ve tepe serebral kan akım hızları ile pulsatil index değerleri

	BA		
	Ortalama Serebral Kan Akım Hızı (cm/s)	Tepe Serebral Kan Akım Hızı(cm/s)	Pulsatil İndex (PI)
1	51	78	0,9
2	70,5	99	0,8
3	55	95,5	1,2
4	68,5	93	0,7
5	63,5	85	0,7
6	54	85	0,9
7	*		
8	56	88	1,2
9	48,5	73,5	1,3
10	54	98	1,2

*:Teknik olarak alınamadı.

Gerilim tipi baş ağrısı grubu hastalarında BA'nın ortalama ve tepe serebral kan akım hızları ile pulsatil index değerlerinin tanımlayıcı istatistik bilgileri tablo 20'de sunulmaktadır.

Tablo 21. Kontrol grubu hastalarında OSA'nın ortalama ve tepe serebral kan akım hızları ile pulsatil index değerleri

	OSA					
	Sağ			Sol		
	Ortalama Serebral Kan Akım Hızı (cm/s)	Tepe Serebral Kan Akım Hızı(cm/s)	Pulsatil İndex (PI)	Ortalama Serebral Kan Akım Hızı(cm/s)	Tepe Serebral Kan Akım Hızı(cm/s)	Pulsatil İndex (PI)
1	51	80	0.9	65.5	104	0.9
2	53.5	79	0.8	40	70	1
3	47	69	0.9	54	84	1
4	53.5	74	0.8	57	81	0.7
5	72	104	0.8	81	112	0.7
6	62	96	0.8	72	108	1
7	63	109	1.1	72	142	1.3
8	64	92	0.9	51	80	0.9
9	65	99	1	52	88	1.1
10	86	144	1	77	132	1.2
11	67	104	1.1	68.5	107	1
12	79	167	1.4	83.5	133	1
13	62	99	1	72	154	1.3
14	55	87	1	50	87	1.1
15	90	160	1.3	80.5	108	0.9
16	70	126	1.2	69	109	1
17	77	127	1	77	199	2
18	54	93	1	60	108	1.4
19	62	88	0.8	53	88	1
20	44	82	1.2	48.5	93	1.3
21	45	100	1.6	51	87	1
22	47	74	1	48	75	1
23	53	83	0.8	59	89	0.8
24	56	93	1	58	87	0.7
25	43.5	70.5	1	49	77	0.8

Kontrol grubu hastalarında OSA'nın ortalama ve tepe serebral kan akım hızları ile pulsatil index değerlerinin tanımlayıcı istatistik bilgileri tablo 21'de gösterilmektedir.

Tablo 22. Kontrol grubu hastalarında ASA'nın ortalama ve tepe serebral kan akım hızları ile pulsatil index değerleri

	ASA					
	Sağ			Sol		
	Ortalama Serebral Kan Akım Hızı (cm/s)	Tepe Serebral Kan Akım Hızı(cm/s)	Pulsatil İndex (PI)	Ortalama Serebral Kan Akım Hızı(cm/s)	Tepe Serebral Kan Akım Hızı(cm/s)	Pulsatil İndex (PI)
1	47	72	0.8	33	61	1.3
2	48	79	1	35	57	1
3	45	72	1	38	58	1
4	43	63.5	0.9	54	78	0.9
5	67	96	0.7	58.5	80	0.7
6	43	67	1	52	73	0.9
7	42	80	1.3	55	87	1
8	47	70	0.8	51	79	0.9
9	47	85	1.3	48	80	1.2
10	45	84	1.4	43	74	1.1
11	55	82	0.9	50	73	0.8
12	75	109	0.8	80	124	0.9
13	43.5	78	1.1	45	74	1
14	50	78.5	1	42	80.5	1.4
15	58.5	85	0.9	50	72	0.8
16	43	78.5	1.5	45	74	1.1
17	55	95	1.1	61	94	1
18	35	68	1.4	46	86	1.3
19	60	90	1	58	87	0.8
20	42	75.5	1.2	41	72	1.7
21	38.5	66	1	51	80	0.8
22	49	75	0.9	43	64	1.1
23	50	90	1.1	48.5	75	0.9
24	45	65	0.8	54	84	0.8
25	35	56	1	45	79	1

Kontrol grubu hastalarında ASA'nın ortalama ve tepe serebral kan akım hızları ile pulsatil index değerlerinin tanımlayıcı istatistik bilgileri tablo 22'de gösterilmektedir.

Tablo 23. Kontrol grubu hastalarında PSA'nın ortalama ve tepe serebral kan akım hızları ile pulsatil index değerleri

	PSA					
	Sağ			Sol		
	Ortalama Serebral Kan Akım Hızı (cm/s)	Tepe Serebral Kan Akım Hızı(cm/s)	Pulsatil İndex (PI)	Ortalama Serebral Kan Akım Hızı(cm/s)	Tepe Serebral Kan Akım Hızı(cm/s)	Pulsatil İndex (PI)
1	24	43	1.4	26	41	1.3
2	23	33.5	0.8	27	49	1.3
3	26	40	0.9	28.5	45	0.9
4	15	25	1.1	22	44	1.4
5	28.5	38	0.6	30	43	0.8
6	29	43.5	0.8	23	38.5	1.1
7	24	50	1.6	24	50	1.9
8	20	30	0.8	26	43.5	1.1
9	22	50	1.7	31	52	1
10	30	80	2.2	23.5	47	1.6
11	23.5	63	2.1	28.5	55	1.4
12	27	77	2.3	27	63.5	1.8
13	23	39	1.2	28	43	0.8
14	16	40	2	23	42	1.3
15	25	73.5	2.5	23	70	2.7
16	18	29	1	24	46	1.8
17	26	87	3	25	51	1.5
18	22	38	1	21	48	1.7
19	30	43.5	0.8	22	33	1
20	*					
21	22	37	1	24	38.5	0.9
22	20	50	1.9	27	50	1.2
23	29	58	1.4	16	288	1.4
24	16	27	1	22	33	0.8
25	16	28	1.1	28.5	49	1

*Teknik olarak alınamadı.

Kontrol grubu hastalarında PSA'nın ortalama ve tepe serebral kan akım hızları ile pulsatil index değerlerinin tanımlayıcı istatistik bilgileri tablo 23'de sunulmaktadır.

Tablo 24. Kontrol grubu hastalarında VA'nın ortalama ve tepe serebral kan akım hızları ile pulsatil index değerleri

	VA					
	Sağ			Sol		
	Ortalama Serebral Kan Akım Hızı (cm/s)	Tepe Serebral Kan Akım Hızı(cm/s)	Pulsatil İndex (PI)	Ortalama Serebral Kan Akım Hızı(cm/s)	Tepe Serebral Kan Akım Hızı(cm/s)	Pulsatil İndex (PI)
1	24	48	1.8	28.5	47	1
2	25	42	1.1	40	54	0.8
3	21	32	0.9	21	34	0.9
4	34	49	0.8	28	43	0.8
5	32	44	0.8	28	45	1
6	27	42	0.9	37	57	1
7	35	52	0.8	34	70	1.4
8	41	55	0.6	22	32	0.8
9	40	61	1.2	43.5	69	1
10	43	70.5	1	44	77	1.2
11	55	74	1	38.5	53	0.7
12	36	53	0.9	44	69	0.8
13	47	73	1.2	41	69	1.1
14	36	55	1	41	65	1
15	46	66	0.8	44	61	0.7
16	43	71	1.4	38	53	0.8
17	36	55	1	37	58.5	0.9
18	26	45	1	35	51	0.7
19	25	28	0.8	29	53	0.7
20	22	38.5	1.1	25	43	1.2
21	37	65.5	1	28	45	1
22	30	47	1.3	29	47	0.9
23	23.5	34	0.8	39	57	0.8
24	35	61	1	34	58	1
25	*					

*Teknik olarak alınamadı.

Kontrol grubu hastalarında VA'nın ortalama ve tepe serebral kan akım hızları ile pulsatil index değerlerinin tanımlayıcı istatistik bilgileri tablo 24'de sunulmaktadır.

Tablo 25. Kontrol grubu hastalarında BA'nın ortalama ve tepe serebral kan akım hızları ile pulsatil index değerleri

	BA		
	Ortalama Serebral Kan Akım Hızı (cm/s)	Tepe Serebral Kan Akım Hızı(cm/s)	Pulsatil İndex (PI)
1	43	106	2
2	40	62	0,9
3	34	53	0,9
4	51	84	1
5	48	69	0,8
6	56	87	0,9
7	26	45	1,3
8	40	58	0,8
9	39	58	0,9
10	35	53	1
11	46	71	0,9
12	48	75,5	0,9
13	45	67	0,8
14	42	62	1
15	52	70	0,8
16	28	49	1,2
17	45	74	0,9
18	47	88	1,3
19	34	54	0,9
20	44	85	1,6
21	45	85	1,3
22	29	48	0,9
23	39	65	1
24	28	40	0,7
25	28	52	1,1

Kontrol grubu hastalarında BA'nın ortalama ve tepe serebral kan akım hızları ile pulsatil index değerlerinin tanımlayıcı istatistik bilgileri tablo 25'de sunulmaktadır.

Tablo 26. Tüm grupların sağ ve sol OSA, ASA, PSA, VA ortalama, tepe serebral kan akım hızları ve pulsatil index değerlerinin ortalamaları

ARTER	Ortalama (cm/s)	Ortanca Değer (cm/s)	Standart Sapma	Minimum (cm/s)	Maksimum (cm/s)
Sağ OSA ortalama kan akım hızı	64,52	64	11,91	43	90
Sağ OSA tepe kan akım hızı	104,57	99	24,7	67	173
Sağ OSA pulsatil index (PI)	1,04	1	0,23	0,7	2
Sol OSA ortalama kan akım hızı	65,32	67	11,8	32	92
Sol OSA tepe kan akım hızı	106,51	104	25,4	64	199
Sol OSA pulsatil index (PI)	1,03	1	0,25	0,7	2
Sağ ASA ortalama kan akım hızı	48,3	47	9,1	32	75
Sağ ASA tepe kan akım hızı	75,78	75,5	12,3	49	109
Sağ ASA pulsatil index (PI)	1	1	0,24	0,6	2
Sol ASA ortalama kan akım hızı	49,51	50	9,66	28,5	80
Sol ASA tepe kan akım hızı	76,76	76	13,12	44	124
Sol ASA pulsatil index (PI)	0,99	11	0,2	0,7	1,7
Sağ PSA ortalama kan akım hızı	24,29	24	4,81	15	36
Sağ PSA tepe kan akım hızı	48,83	43	20,01	25	113
Sağ PSA pulsatil index (PI)	1,46	1,2	0,76	0,5	4
Sol PSA ortalama kan akım hızı	25,43	26	3,63	16	35
Sol PSA tepe kan akım hızı	51,81	46,5	16,97	28	99
Sol PSA pulsatil index (PI)	1,52	1,3	0,71	0,7	4
Sağ VA ortalama kan akım hızı	37,66	37,5	8,52	21	57
Sağ VA tepe kan akım hızı	57,5	57	12,63	28	86
Sağ VA pulsatil index (PI)	1	1	0,25	0,6	1,8
Sol VA ortalama kan akım hızı	36,7	37,5	8,03	21	60
Sol VA tepe kan akım hızı	56,99	57,5	11,68	31	87
Sol VA pulsatil index (PI)	1	1	0,24	0,6	1,8

Tablo 27. Tüm grupların sağ ve sol OSA, ASA, PSA, VA ortalama, tepe serebral kan akım hızları ve pulsatil index değerlerinin karşılaştırılması

ARTER	P
Sağ-Sol OSA ortalama serebral kan akım hızı (cm/s)	0,30
Sağ-Sol OSA tepe serebral kan akım hızı (cm/s)	0,63
Sağ-Sol OSA pulsatil index (PI)	0,53
Sağ-Sol ASA ortalama serebral kan akım hızı (cm/s)	0,20
Sağ-Sol ASA tepe serebral kan akım hızı (cm/s)	0,46
Sağ-Sol ASA pulsatil index (PI)	0,74
Sağ-Sol PSA ortalama serebral kan akım hızı (cm/s)	0,06
Sağ-Sol PSA tepe serebral kan akım hızı (cm/s)	0,20
Sağ-Sol PSA pulsatil index (PI)	0,64
Sağ-Sol VA ortalama serebral kan akım hızı (cm/s)	0,34
Sağ-Sol VA tepe serebral kan akım hızı (cm/s)	0,75
Sağ-Sol VA pulsatil index (PI)	0,93

Tüm gruplar arasında OSA, ASA, PSA, VA ortalama serebral kan akım hızlarında, tepe serebral kan akım hızlarında ve pulsatil index değerlerinde sağ ve sol taraf arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ($p>0.05$) (Tablo 27)

Tablo 28. Tüm gruplar arasında ön dolaşım ortalama, tepe serebral kan akım hızları ve pulsatil index istatistiksel analiz değerleri

	Grup	Sayı	Ortanca değer	Ortalama	P
OSA Ortalama Serebral Kan Akım Hızı (cm/s)	Auralı Migren	10	67,50	66,77±8,64	0,21*
	Aurasız Migren	30	66,75	66,52±9,71	
	Gerilim tipi baş ağrısı	10	72,00	67,07±15,58	
	Kontrol grubu	25	57,50	61,40±11,97	
OSA Tepe Serebral Kan Akım Hızı(cm/s)	Auralı Migren	10	110,00	113±25,6	0,50*
	Aurasız Migren	30	101,00	106,08±18,02	
	Gerilim tipi baş ağrısı	10	109,25	104,95±22,30	
	Kontrol grubu	25	93,50	102,03±24,90	
OSA Pulsatil Index (PI)	Auralı Migren	10	1,05	1,08±0,24	0,90*
	Aurasız Migren	30	0,97	1,03±0,19	
	Gerilim tipi baş ağrısı	10	1,02	1,03±0,16	
	Kontrol grubu	25	1,05	1,03±0,18	
ASA Ortalama Serebral Kan Akım Hızı (cm/s)	Auralı Migren	10	52,62	56,1±7,72	0,38*
	Aurasız Migren	30	46,50	47,88±7,38	
	Gerilim tipi baş ağrısı	10	48,75	49,80±11,33	
	Kontrol grubu	25	47,50	48,71±8,50	
ASA Tepe Serebral Kan Akım Hızı (cm/s)	Auralı Migren	10	81,50	77,02±11,91	0,48*
	Aurasız Migren	30	73,75	74,01±9,12	
	Gerilim tipi baş ağrısı	10	78,00	77,72±16,07	
	Kontrol grubu	25	76,25	78,11±10,82	
ASA Pulsatil Index (PI)	Auralı Migren	10	0,85	0,89±0,14	0,26*
	Aurasız Migren	30	0,97	1,02±0,21	
	Gerilim tipi baş ağrısı	10	0,97	0,97±0,12	
	Kontrol grubu	25	1,00	1,02±0,18	

*: Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Bonferroni düzeltmeli Man Witney U

testi uygulanmıştır.

Tablo 29. Tüm gruplar arasında arka dolaşım ortalama, tepe serebral kan akım hızları ve pulsatil index istatistiksel analiz değerleri

	Grup	Sayı	Ortanca değer	Ortalama	p
PSA Ortalama Serebral Kan Akım Hızı (cm/s)	Auralı Migren	10	25,00	25,27±2,89	0,78*
	Aurasız Migren	30	24,50	25,45±3,04	
	Gerilim tipi baş ağrısı	10	24,75	24,62±2,49	
	Kontrol grubu	25	24,50	24,06±2,77	
PSA Tepe Serebral Kan Akım Hızı (cm/s)	Auralı Migren	10	47,37	53,82±22,05	0,38*
	Aurasız Migren	30	52,75	54,09±17,05	
	Gerilim tipi baş ağrısı	10	43,50	45,00±6,91	
	Kontrol grubu	25	41,62	46,37±11,82	
PSA Pulsatil İndex (PI)	Auralı Migren	10	1,25	1,56±0,84	0,63*
	Aurasız Migren	30	1,42	1,61±0,74	
	Gerilim tipi baş ağrısı	10	1,27	1,35±0,30	
	Kontrol grubu	25	1,35	1,37±0,48	
VA Ortalama Serebral Kan Akım Hızı (cm/s)	Auralı Migren	10	34,62	38,47±8,76	0,11*
	Aurasız Migren	30	38,75	37,95±6,20	
	Gerilim tipi baş ağrısı	10	39,87	40,45±6,75	
	Kontrol grubu	25	32,50	34,33±6,93	
VA Tepe Serebral Kan Akım Hızı (cm/s)	Auralı Migren	10	56,62	60,07±13,13	0,20*
	Aurasız Migren	30	58,50	58,13±9,05	
	Gerilim tipi baş ağrısı	10	61,12	60,57±7,31	
	Kontrol grubu	25	52,37	53,58±10,49	
VA Pulsatil İndex (PI)	Auralı Migren	10	1,07	1,11±0,18	0,24*
	Aurasız Migren	30	0,97	1,01±0,20	
	Gerilim tipi baş ağrısı	10	1,00	0,96±0,14	
	Kontrol grubu	25	0,95	0,96±0,16	
BA Ortalama Serebral Kan Akım Hızı (cm/s)	Auralı Migren	10	48,00	46,80±14,06	0,001*
	Aurasız Migren	30	44,50	43,96±9,48	
	Gerilim tipi baş ağrısı	10	55,00	57,88±7,75	
	Kontrol grubu	25	42,00	40,48±8,36	
BA Tepe Serebral Kan Akım Hızı (cm/s)	Auralı Migren	10	83,00	82,90±16,56	0,001*
	Aurasız Migren	30	70,25	71,41±14,92	
	Gerilim tipi baş ağrısı	10	88,00	88,33±8,87	
	Kontrol grubu	25	65,00	66,42±16,25	
BA Pulsatil İndex (PI)	Auralı Migren	10	1,20	1,26±0,38	0,17*
	Aurasız Migren	30	1,00	1,12±0,40	
	Gerilim tipi baş ağrısı	10	0,90	0,98±0,23	
	Kontrol grubu	25	0,90	1,03±0,28	

*: Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Bonferroni düzeltmeli Man Witney U

testi uygulanmıştır.

Çalışmamızda gruplar arasında ön dolaşımında ortalama, tepe serebral kan akım hızları ve pulsatil index değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 28) Auralı, aurasız migren, GTB ve kontrol grupları arasında baziler arter ortalama serebral kan akım hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. ($p<0,05$) (Tablo 29) Bu farkın hangi gruplardan kaynaklandığı yönünde yapılan ikili karşılaştırmalarda ise; farkın Aurasız migren-GTB grubu ve GTB-Kontrol grubu arasında baziler arter ortalama serebral kan akım hızlarından kaynaklandığı saptanmıştır. (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,0001$) Auralı, aurasız migren, GTB ve kontrol grupları arasında baziler arter tepe serebral kan akım hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. ($p<0,05$) Bu farkın hangi gruplardan kaynaklandığı yönünde yapılan ikili karşılaştırmalarda ise farkın Aurasız-GTB grubu ve GTB-Kontrol grubu arasında baziler arter tepe serebral kan akım hızlarından kaynaklandığı saptanmıştır. (her ikisinde de $p=0,001$)

Gruplar arasında hastalık süreleri ve atak süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ($p>0,05$) Hastalık süresi ile kan akım hızları arasında ve atak süresi ile kan akım hızları arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ($p>0,05$) Atak sayısı arttıkça baziler arter ortalama kan akım hızlarında artma olduğu ($p=0,04$) ve bu ilişkinin zayıf korelasyon değeri olduğu saptandı. (korelasyon katsayısı 0,23)

TARTIŞMA

Baş ağrısının vasküler patogenezi son yıllarda değişik şekillerde tanımlanmış olan iyi araştırılmış bir konudur. Kantitatif ve kalitatif intrakranial vasküler değişiklikler migren ve diğer primer baş ağrıları süresince incelenen bile hala ana konular netlik kazanmamıştır. (28) Doğal olarak meydana gelen ve kimyasal olarak indüklenen migren baş ağrısı süresince meydana gelen vasküler değişiklikleri inceleyen görüntüleme çalışmaları çelişkili sonuçlar verdiği için vasküler teori tam olarak anlaşılamamıştır. (2) Migrenin patofizyolojisi halen tam olarak anlaşılamamış olsa bile bir çok çalışma göstermiştir ki intrakranial damarların çapındaki değişiklikler migren tipi baş ağrısında önemli bir rol oynamaktadır.(81)

Transkranyal doppler ultrasound (TKD) baş ağrıları ve fonksiyonel bozukluklara sebep olan patofizyolojik mekanizmaların bilinmeyen yönlerinin anlaşılmasında büyük olanaklar sağlamaktadır. Transkranyal doppler ultrasound incelemeleri vasküler baş ağrılarının değişik klinik formlarının teşhis ve tedavi yaklaşımlarının oluşturulmasında güvenilir bir yöntemdir. (28) Çalışmamızda auralı, aurasız migren ve GTB hastaları ile benzer yaş ve demografik özelliklerde kontrol grubu hastaları TKD kullanılarak atak dışı dönemde incelendi. Gerilim tipi baş ağrısı grubunun tüm hastaları kronik tipte gerilim tipi baş ağrısı olan hastalardı. Serebral perfüzyonun etkilenmemesi için migren hastaları migren atağından en az 72 saat sonra incelemeye alındı. İlaçların serebral kan akım hızları

üzerine etki oluşturabileceği göz önüne alınarak profilaktik ilaç kullanan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi.

Transkranial doppler ultrasound baş ağrısı sırasında, öncesinde ve sonrasında meydana gelen serebral kan akımında değişiklikleri incelemek için kullanılmaktadır. Norris JW ve arkadaşlarının (82) yaptığı çalışmada auralı migren hastaları transkranial doppler ultrasound kullanılarak aura dönemlerinde incelenmiş, serebral hipoperfüzyonun auradan daha uzun sürmekte olduğu, bu sürenin 6 saate kadar uzayabildiği, bazen hiperperfüzyon da izlenebileceği belirtilmiştir. Auralı ve aurasız migren hastalarını atak sırasında inceleyen bir diğer çalışmada (28) atak tarafı ile karşı hemisfer arasında anlamlı fark görülmediği bildirilmiştir. Çalışmamızda hastalar atak döneminde incelenmemesine rağmen semptomatik ve asemptomatik taraf arasında pulsatil index ve kan akım hızlarında fark saptanmadı. Auralı ve aurasız migrenli hastaların baş ağrılı ve baş ağrısız dönemlerinde incelendiği Zanette'nin çalışmasında, auralı migrenlilerde semptomatik tarafta OSA diastolik kan akımında anlamlı azalma, aurasız migrenlilerde ise; baş ağrısız döneme kıyasla atak sırasında her iki taraf tüm arterlerinde akım hızlarında anlamlı artma ve pulsatil indexte azalma gösterilmiştir. Thie ve arkadaşlarının çalışmasında (69) ise tersine auralı migren hastalarında pulsatil indexte azalma, ortalama kan akım hızında artma, aurasız migren hastalarında ise pulsatil indexte artma, ortalama kan akım hızında azalma şeklinde fark bulunmuştur. Zanette'nin çalışmasındaki bulgular auralı migrende arterlerin vazokonstrüksiyona bağlı rezistansının artması,

aurasız migrende ise dilatasyon olması ile açıklanabileceği ve bu farklılığın iki tip migrendeki farklılığın nedeni olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Thie ve arkadaşlarının çalışmasındaki fark ise incelemenin ataktan 24 saat sonra yapılmasına bağlanmıştır. Auralı migrenlilerde ataktan 1.7 ile 3.4 saat sonra olmak üzere iki kez yapılan TKD ölçümünde ise anlamlı fark saptanmamıştır. (72) Anlamlı serebral kan akım hızı artışının auralı ve aurasız migrenlilerin her iki grubunda gözlemlendiği çalışmalar da vardır.(28) Aurasız migrenlileri baş ağrısız dönemde ve atak sırasında inceleyen ve fark saptamayan çalışmalar da yayınlanmıştır. (82,83) Nitrogliserinle oluşturulmuş deneysel migren modellerinde. pulsatil index ve akım hızları baş ağrısı atakları süresince ve baş ağrısız dönemlerde ölçülmüştür. Migren hastalarında atak sırasında sol vertebral arterde ortalama kan akım hızında, sağ vertebral arterde de pulsatile indexte anlamlı artış izlenmiştir. Kontrol grubunda ise nitrogliserin sonrasında incelenen tüm arterlerde akım hızlarında azalma şeklinde net etkiler gözlenmiştir.(84) Doğal olarak meydana gelen ve kimyasal olarak indüklenen migren baş ağrısı süresince meydana gelen vasküler değişiklikleri inceleyen görüntüleme çalışmaları çelişkili sonuçlar verdiği için vasküler teori tam olarak anlaşılamamıştır.(2)

Baş ağrısının öncesinde ve atak sırasında yürütülen TKD çalışmalarında Thie ve arkadaşları (69,85) serebral kan akımında atakta azalma, öncesinde ise artma tespit etmişken, tam ters sonuçlar bildiren çalışmalar da vardır. (72,78) Bu çelişkili sonuçların hastaların kendilerine has serebral hemodinamilerine (TKD monitörizasyon zamanı, baş ağrısı ataklarının aralığı, ilaç tedavisi, ağrının gün

içindeki zamanı, menstruasyon, hafta sonu, dinlenme vs.) bağlı olabileceği belirtilmiştir. (28) Çalışmamızda hastalar baş ağrısız dönemde incelenmiş olup migren baş ağrısının öncesindeki ya da sırasındaki değişikliklerden ayırt edilmesi amacıyla ataktan en az 3 gün sonra incelenmeye alınmışlardır.

Migren hastaları ile kontrol grubunu baş ağrısız dönemde inceleyen bazı çalışmalarda (85, 86, 87, 88) migren hastalarında kontrol grubuna göre bazal serebral arterlerde ortalamanın üzerinde kan akım hızının olduğu tespit edilmiştir. Zanette'nin çalışmasında ise auralı ve aurasız migren hastalarının ataksız dönemleri ile kontrol grubu arasında bizim çalışmamız ile benzer sonuçlar elde edilmiş, fark bulunmamıştır. Bu (85, 86, 87, 88) çalışmalarda migren hastalarındaki bu akım hızındaki artmanın nedeninin ya vazodilatasyon ya da incelenen OSA parçasının lümeninin dar olmasına bağlı olabileceği ifade edilmiştir.

Friberg ve arkadaşlarının (71) 4'ü auralı migren toplam 7 migren hastası üzerinde yaptıkları çalışmada baş ağrısı tarafındaki OSA'nın migren atağı sırasında kan akım hızında baş ağrısız tarafa ve ataksız safhaya göre azalma olduğu saptanmış. Bölgesel serebral kan akımının değişmediği, ipsilateral OSA'nın tek taraflı baş ağrısında atak sırasında dilate olduğu düşünülmüştür. Ancak daha büyük sayıda hasta ile yürütülen farklı çalışmalarda (69, 72, 79, 80) atak sırasında, ataksız dönemde baş ağrısı tarafında ve baş ağrısız tarafta incelenen OSA kan akımları benzer saptanmış ve OSA dışındaki intrakranial arterlerinde incelenmesinin önemli olduğu vurgulanmıştır. Çalışmamızda ataksız

dönemde baş ağrısı olan ve olmayan taraflarda OSA kan akım hızlarında değişiklik saptanmamıştır. Bu çalışmalardan esinlenerek yapılan incelemelerde migren hastalarında sadece OSA kan akımında değil baş saçlı derisindeki, duradaki, pia daki kranial arterlerde, menengial kan damarlarında da dilatasyon meydana geldiği saptanmış. Orta serebral arter (OSA)'nın balon dilatasyonu sonucunda oluşturulan frontotemporal baş ağrısının migrenlilerde pial arterlerin genişlemesi ile ilgili kanıt oluşturduğu belirtilmiştir. Superficial temporal arter (STA) dilatasyonunun migren patofizyolojisine olan katkısını sorgulayan son zamanlarda yürütülen bir çalışmada sildenafil verilmesi sonrası migren baş ağrısı oluşturulmuş ancak STA'da kan akım hızında değişiklik saptanmamıştır. Bu nedenle STA dilatasyonu ile migren baş ağrısı arasında ilişki olmadığı düşünülmüştür.(89) Nitrogliserin infüzyonu ile oluşturulan migren atağı çalışmasında da orta menengeal arter (MMA) çapında değişiklik saptanmamış ve aynı çalışmada pial arterlerde ve OSA da dilatasyona yönelik kanıt bulunmamıştır. (78) Vazoaktif intestinal polipeptit (90) ve adrenomedullin (91) verilerek OSA' nın dilate edildiği çalışmalarda ise baş ağrısı gözlenmemiştir. Orta serebral arter (OSA)'nın dilate olmasına rağmen baş ağrısının oluşmadığı bu çalışmalarda OSA vazodilatasyonu ile migren arasında bir ilişki olmadığını desteklemektedir. Ortaya çıkan bu kanıtlar migrenin vasküler teorisini zayıflatmaktadır. Buna karşın Asghar ve arkadaşlarının yaptığı intravenöz kalsitonin gen ilişkili peptit (CGRP) uygulaması ile migren benzeri baş ağrısı oluşturması çalışmasında; geçen süre boyunca menengial arterlerdeki dilatasyonu tespit etmek amacıyla yüksek çözünürlüklü MR Anjiyografi tekniğini kullanılmış

(92) ve MMA ile OSA' nın selektif dilatasyonu tespit edilmiştir. Çalışmada ağrı tek taraflı ise tek taraflı, çift ise çift taraflı dilatasyon izlenmiştir. Sumatriptan ile ağrının sonlanması sonrasında ise vazokonstriksiyon OSA da görülmezken MMA da görülmüştür. Bu veriler ışığında araştırmacılar migrenin vasküler teorisinin tekrar gözden geçirilmesi gerektiğini vurgulamışlardır. (92) Ayrıca yapılan PET ve nörogörüntüleme çalışmaları migren atak başlangıcının ekstrakranial derin beyin yapılarından kaynaklandığını göstermiştir. Klinik bulgular göstermektedir ki; baş ağrısı safhası perivasküler duyuşal sinir terminallerden kaynaklanan nosiseptif uyarılara bağlıdır. Migrenin bir beyin hastalığı olduğu, baş ağrısının duyuşal liflerden kaynaklandığı ve bu liflerin intrakranial ve ekstrakranial kan damarlarından ağrı sinyallerini taşıdığı belirtilmiştir. (93) PET kullanarak spontan migren atağı süresince beyin sapının aktivasyonu izlenmiş, başarılı migren tedavisi sonrası bile aktive olduğu görülmüştür. (94) Merkezi ağrı kontrolünde rol oynayan beyin sapı nuklei nosiseptörlerinin migren hastalarında bozuk olabileceği ya da trigeminal nöral hipereksitabilite toleransında artma olabileceği de düşünülmüştür. Ancak PET ve fonksiyonel MRI çalışmalarında aurasız migrende ne ağrının prodrom döneminde ne de interiktal fazında değişiklik gözlenmemiştir. (28) Bu bilgiler ışığında çalışmamızda sadece OSA değil ASA, PSA, VA ve BA incelenmiştir.

Migrenin vasküler teorisine göre; migren atağının ilk evresi erken vazokonstriktif aşamadır. Bu aşamadan sonra baş saçlı derisindeki, duradaki, pia daki kranial arterlerde, menengial kan damarlarında dilatasyon meydana

gelmektedir. Auralı migrende atak esnasında serebral kan akımının hemisferin posteriorundan azalmaya başladığı ve anterior bölgelere yayıldığı, migren baş ağrısının başlangıcındaki geçici nörolojik defisitlerin görülmesinde bu durumla açıklanabileceği belirtilmiştir. (28) Dilatasyon sonrasında arterlerin çevresindeki trigeminal sinirler aktive olmaktadır. (2) Serebral kan damarlarını inerve eden trigeminal duysal C liflerinin depolarizasyonu vazoaaktif nöropeptitlerin salınımına neden olmaktadır. Bu salınan nöropeptitler kan damarlarının duvarları ile etkileşip vazodilatasyona ve plazma protein ekstavazasyonuna sebep olurlar. Bunun yanı sıra mast hücrelerinin degranülasyonu ve aktivasyonuna, ağrıya duyarlı kranial bölgelerde nörojenik inflamasyon fenomenine de neden olmaktadır. Böylece ağrı şiddetlenmektedir. (24) Plazma proteinlerinin eksitasyonu Buzzi ve Moskowitz tarafından yapılan hayvan çalışmasında albumin iodin 125 ile işaretlenerek incelenmiş, 5HT ya da nöropeptit verilmesi ya da trigeminal sinirlere direkt elektrik uygulamasının albumin eksitasyonunu anlamlı derecede artırdığı tespit edilmiştir. (20) Menengial nosiseptörlerin aktivasyonu vazodilatasyon sonucu genişlemiş damarların duvarlarında bulunan mekanosensitif gerilim reseptörlerinin stimülasyonu sonucunda oluşmaktadır. Ancak Asghar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada damar dilatasyonun bu reseptörlerin aktivasyonu için gereken dilatasyona göre çok daha az olduğunu, lokal sensitif ajanların (TNF alfa, serotonin ve PGI₂ vs.) meningeal nosiseptörlerin mekanik aktivasyon eşliğini düşürebildiğini ve nosiseptörlerin supersensitif hale gelebildiğini belirtilmişlerdir. Böylece olduğundan daha düşük miktarda damar dilatasyonları bu reseptörleri aktive edebilmektedir. (2)

Çalışmamızda auralı ve aurasız migren gruplarında ön ve arka dolaşım serebral arterlerinde vazodilatasyon saptanmadı. Bu durum reseptörlerin aktivasyonu için gereken dilatasyon miktarının az olmasından kaynaklanabileceğini düşündürmektedir.

Migren atak tedavisinde kullanılan triptanlar ve dihidroergotamin preperatları trigeminal sinirlerin tek taraflı stimülasyonunu takiben dura da meydana gelen plazma ekstrasvazasyonunu bloke etmektedir. Aktive olmuş mast hücre sayısı anlamlı miktarda azalıp trigeminal stimulusu takiben CGRP artmaktadır. (95, 96, 97) Nörokinin A ve substans P verilmesi ise aynı etkiyi yapmamaktadır. 5-HT_{1B/1D} agonisti olarak bilinen triptanlar presinaptik trigeminal sonlarında inhibe edici heteroreseptör olarak çalışmaktadırlar. Aynı zamanda postsinaptik olarak serebral kan damarlarında ve merkezi sinir sisteminde de çalışmaktadırlar. Moskowitz ve arkadaşları tarafından aura ve baş ağrısı arasında bir bağlantı olduğu, auranın primer görsel, primer duyuşal ve primer motor kortexte olduğu saptanmıştır. Bu bölgelerin önemi ise beyin yüzeyini inerve eden trigeminal vasküler sistemin yakın komşuluğundaki gri cevher yapıları olmalarıdır. CSD ile baş ağrısı arasındaki bağlantı hala tam olarak bilinmemektedir. Beyin sapının migren modülatörü mü yoksa jenaratör mü olduğu netlik kazanmamıştır. (97) Çalışmamızda hastalar atak dönemlerinde incelemeye alınmadıkları için triptan ya da dihidroergotaminin serebral arterler üzerinde etki oluşturup oluşturmadıkları değerlendirilememiştir.

Vazokonstrüktörlere cevap migren hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksektir. Bazı çalışmalar bunun sadece auralı migrende olduğunu bildirmektedir. Vazodilatör ajan kullanılan çalışmalarda farklı metodoloji kullanmalarına bağlı çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Migren hastalarında hipersensitivitede artma ya da hem vazodilatasyona hem de vazokonstrüksiyona cevapta yetersizlik olduğunu belirtilmiştir. (81, 99, 100) Nitrat alımı sonrasında oluşturulan vazodilatasyona bağlı görülen baş ağrısını inceleyen bir çalışmada; migrenlilerde kontrol grubuna göre etkinin daha uzun sürede ortaya çıktığı, bu sürenin kontrollerde 15-45 dakika iken migrenlilerde 3-5 saate kadar uzayabildiği saptanmıştır. Bu durumun migrenlilerde vazodilatasyon cevabında yetersizlikle ilişkili olduğu belirtilmiştir. (28) Ayrıca arterlerdeki vazodilatasyonun vazomotor stimuluslara verilen cevabın bozulmasından kaynaklandığı aurasız migrenlilerin ortalama kan akım hızının GTB hastalarına göre 8 cm/saniye fazla olduğunu tespit edildiği (5) çalışmayla da desteklenmiştir. Ashina kronik GTB hastalarında merkezi sensitizasyon sonucunda santral sinir sisteminde nöron uyarılabilirliklerinin arttığını ve nitrik oksit (NO), kalsitonin-gen ilişkili peptit (CGRP), substans P (SP), nöropeptit Y (NPY) ve vazoaktif intestinal polipeptit (VIP) gibi nörotransmitterlerin kronik ağrı oluşumundan sorumlu olduğunu belirtmiştir. Çalışmada kronik GTB hastalarında NO ve CGRP salınımına bağlı vazodilatasyona duyarlılık saptanmıştır. (43) Bu çalışmaların sonucunda hem migren hem de kronik gerilim tipi baş ağrısında merkezi sensitizasyon sorumlu tutulmuştur. Çalışmamızda saptanan diğer gruplara kıyasla kronik GTB hastalarının baziler arterlerindeki ortalama ve tepe kan akım hızındaki istatistiksel olarak anlamlı artış merkezi

sensitizasyon sonucu oluşan NO ve CGRP salınımı ve bu nörotransmitterlerin vazodilatasyona duyarlılığı artırması ile ilişkili olabilir.

Migren günümüzde nörovasküler bir ağrı sendromudur. Bu sendromda serebral kortekste anormal nöral uyarılabilirlik mevcuttur. Bu uyarılabilirliğin en muhtemel sebepleri magnezyum seviyesindeki azalma ile kalsiyum ve glutamat seviyesindeki artmadır. Bu olaylar migren hastalarında CSD ye ve trigeminal vasküler sistemin periferik hassasiyetleşmesine yatkınlık oluşturmaktadır. (17, 18,101) Periferik hassasiyet ve nörojenik inflamasyonu takiben 5HT, glutamat, substans P, CGRP, NO, protonlar gibi mediatörlerin düzeylerindeki artışlar WDR nöronlarına C liflerinden gelen uyarıları artırmaktadır. Normal şartlarda a beta liflerinden gelen uyarılar ağrısızdır. Yalnız allodini sürecinde hassaslaşmış WDR nöronları bu uyarılara ağrı cevabı vermektedir. WDR nöronları normalde a beta liflerinden gelen uyarılara verdikleri cevapları modifiye etmeye başlamaktadır. Böylece merkezi hassasiyetleşme gerçekleşmektedir. (1) Uyarı ve ağrı sürecindeki değişikliklere bağlı migren baş ağrısı oluşmaktadır. Aura hipersensitif kortex tarafından oluşturulurken, baş ağrısı ise hem nörojenik inflamasyonun hem de periferik hassaslaşmanın sonucunda gelişmektedir. Beyin sapı nosiseptörlerinin hassaslaşması ya nörojenik inflamasyondan hemen önce ya da aynı anda olmaktadır. (1) PET kullanarak spontan migren atağı süresince beyin sapının aktivasyonunun izlendiği çalışmalarda başarılı migren tedavisi sonrası bile beyin sapının aktive olduğu gösterilmiştir. (94) Merkezi ağrı kontrolünde rol oynayan beyin sapı nuklei nosiseptörlerinin migren hastalarında bozuk olabileceği ve trigeminal nöral hipereksitabilite toleransında artma olabileceği belirtilmiştir.

Çalışmamızda hem auralı hem de aurasız migren hastalarında serebral dolaşımda ne ortalama kan akım hızlarında ne de pulsatil indexte farklılık izlenmemesi migren patogenezinde vasküler teoriden ziyade nöral teorinin daha etkin olduğunu düşündürmektedir.

Baş ağrısı tiplerinde akım hızının rolü, zamanlaması ve doğasındaki farklılıklar migren patofizyolojisindeki vasküler anormalliklerin rolünün tespitini güçleştirmektedir. (102, 103)

Wallasch TM'nin yaptığı çalışmada GTB ile vasküler patogeneze ilişkisi tanımlanmasına rağmen Antonio Arjona ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (5) kontrol grubu ile GTB hastaları arasında fark saptanmamıştır. Gerilim tipi baş ağrısının toplumda sık görülmesine rağmen hastaneye başvuru sayısının düşük olması, migren baş ağrısına göre ağrının daha hafif oluşu ve hayatın bir parçası olarak görülmesi nedeniyle bu konuda yapılan çalışma sayısı yetersizdir.(104) Gerilim tipi baş ağrısı patogenezinde vasküler değişikliklerin olup olmadığı oldukça çelişkilidir. (4) Çalışmamızdaki GTB grubu hastaları ile diğer gruplar arasında baziler arterdeki ortalama ve tepe kan akım hızlarında istatistiksel anlamlılığın GTB grubu hastalarımızın hepsinin kronik GTB hastaları olmaları ile ilişkili olabilir. Pulsatil indexte gruplar arasında fark olmaması da vasküler direnç ile ilgili bir patolojiden ziyade artmış vazodilatasyona sekonder gelişen yanıtı desteklemekteydi. Kronik gerilim tipi baş ağrısında da migren gibi merkezi sensitizasyonun olduğu ve NO salınımına bağlı vazodilatasyon olduğunu desteklemek için daha fazla ve geniş popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Bu çalışmada auralı, aurasız migren ve gerilim tipi baş ağrısı tanısı ile izlenen hastalar transkranyal doppler ultrasound kullanılarak serebral kan akım hızlarında atak dışı dönemde normal bireylere oranla bir farklılığın mevcut olup olmadığını belirlemek amacıyla değerlendirildi. Benzer yaş ve demografik özellikleri olan 30 aurasız, 10 auralı migren hastası, 10 kronik GTB ve 25 kontrol vaka incelenmiştir. Migren hastaları ataktan en az 72 saat sonra incelemeye alınmıştır. Hastaların hiçbirisi profilaktik ilaç kullanmamaktaydı. Tüm hastaların bilateral orta (OSA), anterior (ASA) ve posterior (PSA) serebral ve vertebral arterleri (VA) ile baziler arterleri (BA) incelendi. Hastalarda ağrılı ve ağrısız taraflar arasında serebral kan akım hızları açısından bir farklılık olmadığı izlendi. ($p=0,816$)

Gruplar arasında ön dolaşım arterlerinde kan akım hızlarında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmazken gerilim tipi baş ağrısı grubu ile diğer gruplar arasında baziler arterde ortalama ve tepe kan akım hızlarında istatistiksel olarak anlamlı farkın mevcut olduğu görüldü. ($p<0.005$) Bu durumun kronik GTB hastalarındaki merkezi sensitizasyona bağlı nitrik oksit (NO) ve kalsitonin gen ilişkili peptit (CGRP) seviyelerinin artması ve vazodilatasyona duyarlılık oluşturması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Auralı ve aurasız migren hastalarında incelenen serebral arterlerde kan akım hızlarında farklılık saptanmaması migren etyopatogenezinde vasküler teoriden ziyade nöral teorinin daha etkin olabileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Silberstein SD. *Migraine pathophysiology and its clinical implications. Cephalalgia*, 2004; 24 (2): 2–7.
2. Levy D, Burstein R. *The vascular theory of migraine: leave it or love it? Ann Neurol*. 2011 Apr;69(4):600-1.
3. Heckmann JG, Mück-Weymann M, Katalinic A, Hilz MJ, Claus D, Neundörfer B. *Transcranial Doppler exercise test in patients with chronic tension headache. Nervenarzt*. 1998 Feb;69(2):131-6.
4. Wallasch TM. *Transcranial Doppler ultrasonic features in episodic tension-type headache. Cephalalgia*. 1992 Oct;12(5):293-6.
5. Arjona A, de Torres LA, Serrano-Castro PJ, Guardado-Santervas PL, Olivares J, Rubí-Callejon J. *A transcranial doppler study in interictal migraine and tension-type headache. J Clin Ultrasound*. 2007 ; 35(7): 372-5.
6. Bendtsen L. *Central sensitization in tension-type headache—possible pathophysiological mechanisms. Cephalalgia*. 2000; 20: 486-508.
7. Lipchik GL, Holroyd KA, O'Donnell FJ, Cordingley GE, Walker S et al. *Exteroceptive suppression periods and pericranial muscle tenderness in chronic tension-type headache: Effects of psychopathology, chronicity and disability. Cephalalgia*. 2000; 20: 638-46.
8. Graham JR, Wolff HG. *Mechanism of migraine headache and action of ergotamine tartrate. Arch Neurol Psychiatry* 1938; 39: 737–63.

9. Ertaş M, Baykan B, Orhan EK, Zarifoğlu M, Karlı N et al. Türkiye'de migren prevalansı: Ülke çapında ev tabanlı yapılmış çalışma, 2009.
10. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 2nd ed. Cephalalgia 2004; 24(1): 1-160.
11. Silberstein SD, Saper JR, Freitag F. Migraine: diagnosis and treatment . In: Silberstein S.D., Lipton R.B., Dalessio D.J., ed. Wolff's headache and other head pain , 7th edition Oxford University Press New York 2001: 121-237.
12. Silberstein SD, Young SD, Young WB. Migraine aura and prodrome. Sem Neurol 1995; 45: 175-82.
13. Jensen K, Tfelt-Hansen P, Lauritzen M, Olesen J. Classic migraine, a prospective recording of symptoms. Acta Neurol Scand 1986; 73: 359-62.
14. Blau JN. Classical migraine: symptoms between visual aura and headache onset. Lancet 1992; 340: 355-6.
15. Olesen J. Some Clinical features of the acute migraine attack. An analysis of 750 patients. Headache 1978; 18: 268-71.
16. Sacks O. Migraine: understanding a common disorder. Berkeley: University of California Press, 1985.

17. Welch KM, D'Andrea G, Tepley N, Barkley G, Ramadan NM. *The concept of migraine as a state of central neuronal hyperexcitability. [abstract] Neurol Clin 1990; 8: 817–28.*
18. Fusco M, D'Andrea G, Micciche F, Stecca A, Bernardini D, Cananzi AL. *Neurogenic inflammation in primary headaches. Neurol Sci 2003; 24(2): 61–64.*
19. Levy and Burstein: *Vascular Theory of Migraine American Neurological Association 2011.*
20. Buzzi MG, Moskowitz MA. *The antimigraine drug, sumatriptan (GR431175) , selectively blocks neurogenic plasma extravasation from bloodvessels in dura mater. Br J Pharmacol. 1990;99 (1):202-6.*
21. Wolff HG, Tunis MM, Goodell H. *Studies on migraine. Arch Intern Med 1953; 92: 478–84.*
22. Wolff HG. *Headache and other head pain. New York, NY: Oxford University Press, 1963.*
23. Asghar MS, Hansen AE, Kapijimpanga T, van der Geesst RJ, van der Koning P et al. *Dilation by CGRP of middle meningeal artery and reversal by sumatriptan in normal volunteers. Neurology 2010; 75: 1520–26.*
24. Lauritzen M. *Cerebral blood flow in migraine and cortical spreading depression. [abstract] Acta Neurol Scand Suppl 1987; 113: 1–40.*

25. Leão AA. *Spreading depression of activity in the cerebral cortex. J Neurophysiol* 1944; 7: 359–90.
26. Leão AA, Morison RS. *Propagation of spreading cortical depression. J Neurophysiol* 1945; 8: 33–46.
27. James MF, Smith MI, Bockhorst KH, Hall LD, Houston GC, Papadakis NG, et al. *Cortical spreading depression in the gyrencephalic feline brain studied by magnetic resonance imaging. J Physiol.* 1999; 519(2): 415-25.
28. Micieli G, Bosone D, Marcheselli S, Cavallini A, Rossi F, Nappi G. *Cerebral hemodynamics in primary headaches: the transcranial Doppler experience. Cephalalgia.*1998; 18(21): 17-22.
29. Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, et al. *Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 4687–92.
30. Somjen GG. *Mechanism of spreading depression and hypoxic spreading depression like depolarization Physiol Rev.* 2001; 81(3): 1065-96.
31. Pietrobon D, Striessnig J. *Neurobiology of migraine. NatRev Neurosci* 2003; 4: 386–98.
32. Strassman AM, Raymond SA, Burstein R. *Sensitization of meningeal sensory neurons and the origin of headaches. Nature* 1996; 384: 560–4.

33. Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh I, Ransil BJ, Bajwa ZH. An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann Neurol* 2000; 47: 614–24.
34. 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* 2000; 123: 1703–9.
35. Burstein R, Yamamura H, Malick A, Strassman AM. Chemical stimulation of the intracranial dura induces enhanced responses to facial stimulation in brainstem trigeminal neurons. *J Neurophysiol* 1998; 79: 964–82.
36. Burstein R, Collins B, Jakubowski M. Defeating migraine pain with triptans: a race against the development of cutaneous allodynia. *Ann Neurol* 2004; 55: 19–26.
37. Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Epidemiology of headache in a general population—a prevalence study. *J Clin Epidemiol.* 1991; 44: 1147-57.
38. Jensen R, Stovner LJ. Epidemiology and comorbidity of headache. *The Lancet Neurol.* 2008; 4: 354-61.
39. Buchgreitz L, Lyngberg AC, Bendtsen L, Jensen R. Increased pain sensitivity is not a risk factor but a consequence of frequent headache: A populationbased follow-up study. *Pain.* 2008; 137: 623-30.

40. Schmidt-Hansen PT, Svensson P, Bendtsen L, Graven-Nielsen T, Bach FW. Increased muscle pain sensitivity in patients with tension-type headache. *Pain*. 2007; 129: 113-21.
41. Pikoff H. Is the muscular model of headache stil viable? A review of conflicting data. *Headache*. 1984; 24: 186-98.
42. Bendtsen L. Central sensitization in tension-type headache—possible pathophysiological mechanisms. *Cephalalgia*. 2000; 20: 486-508.
43. Ashina M. Neurobiology of chronic tension-type headache. *Cephalalgia*. 2004; 24: 161-72.
44. Bendtsen L, Jensen R, Olesen J. Decreased pain detection and tolerance thresholds in chronic tension-type headache. *Arch Neurol*. 1996; 53: 373-6.
45. Jensen R, Bendtsen L, Olesen J. Muscular factors are of importance in tension-type headache. *Headache*. 1998; 38: 10-17.
46. Ashina S, Babenko L, Jensen R, Ashina M, Magerl W, Bendtsen L. Increased muscular and cutaneous pain sensitivity in cephalic region in patients with chronic tension-type headache. *Eur J Neurol*. 2005; 12: 543-9.
47. Fernández-de-Las-Peñas C, Cuadrado ML, Arendt- Nielsen L, Ge HY, Pareja JA. Increased pericranial tenderness, decreased pressure pain threshold, and headache clinical parameters in chronic tensiontype headache patients. *Clin J Pain*. 2007; 23: 346-52.

48. Langemark M, Jensen K, Jensen TS, Olesen J. *Pressure pain thresholds and thermal nociceptive thresholds in chronic tension-type headache. Pain. 1989; 38: 203-10.*
49. Sandrini G, Rossi P, Milanov I, Serrao M, Cecchini AP, Nappi G. *Abnormal modulatory influence of diffuse noxious inhibitory controls in migraine and chronic tension-type headache patients. Cephalalgia. 2006; 26: 782-9.*
50. Schoenen J, Bottin D, Hardy F, Gerard P. *Cephalic and extracephalic pressure pain thresholds in chronic tension-type headache. Pain. 1991; 47: 145-9.*
51. Langemark M, Olesen J, Poulsen DL, Bech P. *Clinical characterization of patients with chronic tension headache. Headache. 1998; 28: 590-6.*
52. Buchgreitz L, Lyngberg A, Bendtsen L, Jensen R. *Increased prevalence of tension-type headache over a 12-year period is related to increased pain sensitivity. A population study. Cephalalgia. 2007; 27: 145- 52.*
53. Buchgreitz L, Lyngberg AC, Bendtsen L, Jensen R. *Frequency of headache is related to sensitization:A population study. Pain. 2006; 123: 19-27.*
54. Sarkar S, Ghosh S, Ghosh SK, Collier A. *Role of transcranial Doppler ultrasonography in stroke. Postgrad Med J. 2007; 83(985): 683-9.*
55. Sadik JC, Riquier V, Koskas P, Zylberberg F, Beyloun-Mainardi C, Szmaragd V, et al. *Transcranial Doppler imaging: state of the art. J Radiol. 2001;82(7): 821-31.*

56. Miyazaki M, Kato K. *Measurement of cerebral blood flow by ultrasonic Doppler technique. Jpn Circ J* 1965; 29: 375-82.
57. Brisman R, Grossman BL, Correll JW. *Accuracy of transcutaneous Doppler ultrasonics in evaluating extracranial vascular disease. J Neurosurg* 1970; 32: 529-33.
58. Friedrich H, Hfinzel-Friedfich G, Seeger W. *Intraoperative Doppler sonography of brain vessels. Neurochirurgia* 1980; 23: 89-98.
59. Holen J, Aaslid R, Landmark K, Simonsen S. *Determination of pressure gradient in mitral stenosis with a non-invasive ultrasound Doppler technique. Aeta Med Scand* 1976; 199: 455-60.
60. Keller H. *Die eerebrovascul~e Doppler-Ultraschall-Untersuchung (cv-Doppler). Bull Schweiz Akad Med Wiss* 1980; 36:129-42.
61. Nornes H, Grip A, Wikeby P. *Intraoperative evaluation of cerebral hemodynamics using directional Doppler technique. Part 1: Arteriovenous malformations. J Neurosurg* 1979; 50: 145-51.
62. Nornes H, Grip A, Wikeby P. *Intraoperative evaluation of cerebral hemodynamics using directional Doppler technique. Part 2: Saccular aneurysms. J Neurosurg* 1979; 50: 570-7.
63. Petty GW, Wiebers DO, Meissner I. *Transcranial Doppler ultrasonography: clinical applications in cerebrovascular disease. [abstract] Mayo Clin Proc.* 1990;65(10):1350-64.

64. Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive Transcranial doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* 1982; 57:769-74.
65. Lupetin AR, Davis DA, Beckman I, Dash N. Transcranial doppler sonography. Part I. Principles, technique and normal apperances. *Imaging&Therapeutic Technology* 1995;15:179-91.
66. Kassab MY, Majid A, Farooq MU, Azhary H, Hershey LA et al. Transcranial doppler: an introduction for primary care physicians. *J Am Board Fam Med* 2007;20:65-71.
67. Sean M. Transcranial Doppler ultrasonography: a diagnostic tool of increasing utility Kincaid *Current Opinion in Anaesthesiology* 2008; 21: 552–9.
68. Sloan MA, Alexandrov AV, Tegeler CH, Spencer MP, Caplan LR, Feldmann E, et al. Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Assessment: transcranial Doppler ultrasonography: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2004; 62(9):1468-81.
69. Thie A, Fuhlendorf A, Spitzer K, Kunze K. Transcranial Doppler evaluation of common and classic migraine, part II: ultrasonic features during attacks. *Headache* 1990; 30: 209–15.

70. Abernathy M, Donnelly G, Kay G, Wieneke J, Morris S, Bergeson S, et al. *Transcranial Doppler sonography in headache-free migraineurs. Headache* 1994; 34: 198–203.
71. Friberg L, Olesen J, Iversen HK, Sperling B. *Migraine pain associated with middle cerebral artery dilatation: reversal by sumatriptan. Lancet* 1991; 338: 13–17.
72. Zanette EM, Angoli A, Roberti C, Chiarotti F, Cerbo R, Fieschi C. *Transcranial Doppler in spontaneous attacks of migraine. Stroke* 1992; 23(5): 680–5.
73. Totaro R, De Matteis G, Marini C, Prencipe M. *Cerebral blood flow in migraine with aura: A transcranial Doppler sonography study. Headache* 1992; 32: 446–51.
74. Zwelsloot CP, Caekbeke JF, Jansen JC. *Blood flow velocity changes in migraine attacks—a transcranial Doppler study. Cephalalgia* 1991; 11: 244.
75. Pierelle F, Pauri F, Cupini LM, Fiermonte G, Rizzo PA. *Transcranial Doppler study in familial hemiplegic migraine. Cephalalgia* 1991; 11: 29–31.
76. Thomsen LL, Iversen HK, Olesen J. *Cerebral blood flow velocities are reduced during attacks of unilateral migraine without aura. Cephalalgia* 1995; 15(2): 109–16.
77. Totaro R, Matteis GD, Marini C, Baldassarre M, Carolei A. *Sumatriptan and cerebral blood flow velocity changes during migraine attacks. Headache* 1997; 37: 635–9.

78. Zwetsloot CP, Caekebeke JFV, Ferrari MD. *Lack of asymmetry of cerebral artery blood velocity in unilateral migraine. Stroke* 1993; 24:1335–8.
79. Pavy Le Traon A, Cesari JB, Faber N. *Contribution of transcranial Doppler to the study of cerebral circulation in the migraineur. N Adv H R* 1989; 157–61.
80. Zwetsloot CP, Caekebeke JFV, Jansen JC, Odink J, Ferrari MD: *Blood flow velocities in the vertebrobasilar system during migraine attacks- a transcranial Doppler study. Cephalalgia* 1992; 12(1): 29–32.
81. Dora B, Balkan S. *Exaggerated interictal cerebrovascular reactivity but normal blood flow velocities in migraine without aura. Cephalalgia* 2002;22:288-90.
82. Norris JW, Hachinski VC, Cooper PW. *Changes in cerebral blood flow during a migraine attack. Br Med J* 1975; 3: 676-7.
83. Andersen AR, Friberg L, Olsen TS, Olesen J. *Delayed hyperemia following hypoperfusion in classic migraine: Single photon emission computed tomographic demonstration. Arch Neurol* 1988; 45: 154-9.
84. Kassab MY, Majid A, Bakhtar O, U. Farooq M, et al. *Transcranial Doppler measurements in migraine and nitroglycerin headache. J Headache Pain* 2007; 8: 289-93.
85. Thie A, Fuhlendorf A, Spitzer K, Kunze K. *Transcranial Doppler evaluation of common and classic migraine, part I: Ultrasonic features during the headache-free period. Headache* 1990; 30: 201-8.

86. Kastrup A, Thomas C, Hartmann C, Schabet M. Cerebral blood flow and CO₂ reactivity in interictal migraineurs: a transcranial Doppler study. *Headache* 1998;38:608-13.
87. Valikovics A, Olah L, Fulesdi B, Kaposzta Z, Ficzere A, Bereczki D et al. Cerebrovascular reactivity measured by transcranial Doppler in migraine. *Headache* 1996; 36: 323-8.
88. Abernathy M, Donnelly G, Kay G, Wieneke J, Morris S, Bergeson S, et al. Transcranial doppler sonography in headache-free migraineurs. *Headache* 1994; 34: 198-203.
89. Kruuse C, Thomsen LL, Birk S, Olesen J. Migraine can be induced by sildenafil without changes in middle cerebral artery diameter. *Brain* 2003; 126: 241–7.
90. Hansen JM, Sitarz J, Birk S, Rahmann AM, Oturai PS et al. Vasoactive intestinal polypeptide evokes only a minimal headache in healthy volunteers. *Cephalalgia* 2006; 26: 992–1003.
91. Petersen KA, Birk S, Kitamura K, Olesen J. Effect of adrenomedullin on the cerebral circulation: relevance to primary headache disorders. *Cephalalgia* 2009; 29: 23–30.
92. Asghar MS, Hansen AE, Amin FM, van der Geest RJ, Koning PVD, Larsson HB, et al. Evidence for a vascular factor in migraine. *Ann Neurol* 2011; 69: 635–45.

93. Olesen J, Burstein R, Ashina M, Tfelt-Hansen P. *Origin of pain in migraine: evidence for peripheral sensitisation. Lancet Neurol* 2009; 8 :679–90.
94. Weiller C, May A, Limmroth V, Jofner M, Kaube H, Schayck R, et al. *Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. [abstract] Nat Med* 1995;1: 658–60.
95. Buzzi MG, Carter WB, Shimizu T, Heath H III, Moskowitz MA. *Dihydroergotamine and sumatriptan attenuate levels of CGRP in plasma in rat superior sagittal sinus during electrical stimulation of the trigeminal ganglion. Neuropharmacology* 1991; 30: 1193–200.
96. Buzzi MG, Dimitriadou V, Theoharides TC, Moskowitz MA. *5 hydroxytryptamine receptor agonists for the abortive treatment of vascular headaches block mast cell, endothelial and platelet activation within the rat duramater after trigeminal stimulation. Brain Res* 1992; 583: 137–49.
97. Saito K, Markowitz S, Moskowitz MA. *Ergot alkaloids block neurogenic extravasation in dura mater: proposed action in vascular headaches. Ann Neurol* 1988; 24: 732–7.
98. Tracey I, Ploghaus A, Gati JS, Clare S, Smith S, Menon RS, Matthews PM. *Imaging attentional modulation of pain in the periaqueductal gray in humans. J Neurosci* 2002;22:2748-52.
99. Zaletel M, Strucl M, Bajrovic FF, Pogacnik T. *Coupling between visual evoked cerebral blood flow velocity responses and visual evoked potentials in migraineurs. Cephalalgia* 2005;25:567-74.

100. Baäcker M, Sander D, Hammes MG, Funke D, Deppe M, Conrad B. *Altered cerebrovascular response pattern in interictal migraine during visual stimulation. Cephalalagia* 2001;21:611-6.
101. Tepper SJ, Rapoport A, Sheftell F. *The pathophysiology of migraine. The Neurologist* 2001;7:279-86.
102. Olesen J. *The pathophysiology of migraine. In: Rose FC, ed. Handbook of Clinical Neurology, IV. Amsterdam: Elsevier;1986;59-83*
103. Meyer JS, Hata T, Imai A. *Evidence supporting a vascular pathogenesis of migraine and cluster headache. In: Blaw JN, ed. Migraine Clinical Therapeutic Conceptual and Research aspect. London: Chapman and Hall;1987;265-302.*
104. Bezov D, Ashina S, Jensen R, Bendtsen L. *Pain Perception Studies in Tension-Type Headache. Headache* 2011;51:262-71.

ÖZET

Migrenin vasküler teorisine göre; migren hastalarında kortikal anormal uyarılabilirliğe cevap olarak önce reseptör aktivasyonuna bağlı vazokonstriksiyon ardından salınan nöropeptitlerin ekstrasvazasyonuna bağlı vazodilatasyon oluşur. Gerilim tipi baş ağrısı etyopatogenezinde ise vasküler faktörlerin etkili olup olmadığı tartışmalıdır. Gerilim tipi baş ağrısının gelişiminde muskuler faktörlerin ön planda rol oynadığı düşünülmektedir. Bu çalışmada auralı, aurasız migren ve GTB hastalarında atak dışı dönemde serebral kan akım hızları incelendi.

Çalışmada 30'u aurasız, 10'u auralı migren, 10'u gerilim tipi baş ağrısı olan toplam 50 hasta ile 25 sağlıklı kontrol grubu baş ağrısız dönemde incelemeye alındı. TKD ile bilateral OSA, ASA, PSA, VA ve BA ortalama, tepe serebral kan akım hızları ve pulsatil index değerleri ölçüldü.

Hasta ve kontrol grupları arasında ağrılı ve ağrısız taraflar arasında serebral kan akım hızları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. ($p>0,05$) Çalışmamızda gruplar arasında ön dolaşımda ortalama, tepe serebral kan akım hızları ve pulsatil index değerlerinde istatistiksel anlamlı farklılık bulunmazken, baziler arter ortalama ve tepe serebral kan akım hızlarında anlamlı artış saptandı. ($p<0,05$) Diğer gruplara kıyasla kronik GTB hastalarının baziler arterlerindeki ortalama ve tepe serebral kan akım hızındaki istatistiksel olarak anlamlı artmanın merkezi sensitizasyon sonucu oluşan NO ve CGRP salınımı ve bu

nörotransmitterlerin vazodilatasyona duyarlılığının artması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda auralı ve aurasız migren hastalarında serebral kan akım hızları ve pulsatil indexlerinde farklılık saptanmaması migren patogenezinde vasküler teoriden ziyade nöral teorinin daha etkin olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Migren, Gerilim tipi baş ağrısı (GTB),Transkranyal doppler ultrasound (TKD), Serebral kan akım hızı

SUMMARY

According to the vascular theory of migraine, as a response to cortical abnormal arousability; initially there is vasoconstriction due to receptor activation followed by vasodilatation due to extravasations of neuropeptides. It is debated whether vascular factors have a role in the etiopathogenesis of tension-type of headache and it's believed that muscular factors are more prominent and plays a leading role in tension-type of headache. In this study cerebral blood flow velocities in patients with migraine (with and without aura) as well as in patients with tension-type of headache were evaluated.

A Total of 50 patients; 30 migraine patients with-out aura, 10 migraine patients with aura and 10 patients with tension-type of headache were evaluated during a head-ache free episode. Mean, peak cerebral blood flow velocities and pulsatility indexes of bilateral anterior, middle, posterior cerebral as well as vertebral and basilar arteries were determined.

There were no statistically significant differences in between cerebral blood flow velocities on headache side and nonheadache side as well as in normal controls. In this study no statistically significant differences were present in between groups on mean, peak and PI indexes on anterior circulation arteries however a statistically significant increases in mean and peak velocities of basilar artery was present ($p < 0.05$) When compared to other groups, the increases in mean and peak cerebral blood flow velocities in patients with tension-type of headache may be due to the release of NO and CGRP following the central

sensitization as well as to the increases in vazodilating responses of neurotransmitters.

Lack of difference in cerebral blood flow and pulsatility indexes in migraine patients with and without aura may be due to more prominent affects of neural than vascular factors in migraine pathogenesis.

Key Words: Migraine, Tension-type of headache, Transcranial Doppler Sonography (TCD), Cerebral blood flow velocity.