

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİMDALI

AURALI MİGRENDE
ÖZEFAGOGASTRODUODENOSKOPİ BULGULARI

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM BAKANLIĞI
TEZ

138706

UZMANLIK TEZİ

DR. MEHMET ALİ BEREKETOĞLU

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. A. CEMAL ÖZCAN

MALATYA-1998

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİMDALI

AURALI MİGRENDE
ÖZEFAGOGASTRODUODENOSKOPİ BULGULARI

UZMANLIK TEZİ

DR. MEHMET ALİ BEREKETOĞLU

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. A. CEMAL ÖZCAN

MALATYA-1998

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ ve AMAÇ.....	3
GENEL BİLGİLER.....	5
1-Migrende Etyopatogenez.....	5
2-Migrende Tanı ve Sınıflama.....	6
3-Midenin Anatomofizyolojisi.....	7
4-Yutma Nörofizyolojisi.....	9
5-Mide Motilite ve Sekresyon Fizyolojisi.....	11
6-Mide Ülserinde Etyopatogenez.....	13
7-Migren-Mide Ülseri İlişkisi.....	14
8-Gastrik Ülserde Tanı Yöntemleri.....	15
MATERYAL ve METOD.....	17
1-Vakaların Özellikleri.....	17
2-İncelemeYöntemi.....	17
3-İstatistiksel Yöntem.....	18
BULGULAR.....	19
TARTIŞMA.....	21
ÖZET.....	25
ŞEKİLLER.....	26
1-Otonom Sinir Sisteminin Şematik Görünümü.....	26
2-Midenin Otonom Sinir Sisteminin Görünümü.....	27
3-Mide Kas İçi Otonom Sinir Sisteminin Görünümü.....	28

TABLÖLÄR.....	29
1-Migren ve Kontrol Guruplarının Demografik Özellikleri.....	29
2-Migren ve Kontrol Guruplarında Özefagogastroduodenoskopi Bulguları.....	30
3-Migren Gurubunda Aura Bulguları ile Gastrik Ülser İlişkisi.....	31
KAYNAKLAR.....	32



GİRİŞ ve AMAÇ:

Migren değişik sıklık, süre ve şiddette (genelde orta şiddette) ortaya çıkan; hemikraniyal olmasına rağmen farklı lokalizasyonlar gösteren; daha çok aurasız ve auralı tipleri bilinen, nöbetlerle seyreden nonepileptik paroksizmal primer bir baş ağrısı sebebidir.

Çok uzun bir tarihçesi olan migrenin yıllardır süren araştırmalara rağmen etyopatogenezi kesin olarak açıklanabilmiş değildir. Bu güne kadar etyopatogenezi açıklamaya yönelik birkaç teori kabul görmüştür. Son zamanlarda ise trigeminovasküler teori ve nöropeptidler üzerinde durulmaktadır.

Migren her ne kadar baş ağrısı ile tanınsa da vücudun diğer sistemleriyle ve özellikle gastrointestinal sistemle ilgili belirti ve bulgulara sıklıkla neden olur. Örneğin migren atağı ile birlikte bulantı ve kusma şikayetinin olması son derece mutaddır. Ancak bununla beraber gastrointestinal şikayetler arasında iştahsızlık, gaz, geğirti, regürjitasyon, tükürük artışı, ağız kuruluğu, diare, karın ağrısı, gurultu, bazı yiyeceklerden tikslenme ve benzerlerinin olduğu bilinmektedir.

Migrenin aura ve baş ağrısı döneminde multisistemik şikayetlerin olması ve bunların özellikle gastrointestinal sistem üzerinde yoğunlaşması bizde migren ile bu sistem arasında daha hassas bir ilişki arama fikri ortaya çıkardı. Migrenli hastalarda gastrointestinal sistemle ilgili problemlerin (bulantı gibi) düzeltilmesinin tedavi şansını artırdığı bilinmektedir. Migrende ve gastrointestinal sistem hastalıklarında otonomik sinir sistemi şikayetlerine sıkça rastlanılır. Her ikisinin tedavisinde de otonomik sinir sistemi üzerine etikili çeşitli yöntemler denendiği bilinmektedir (antikolinerjikler, antiserotoninerjikler, vagotomi gibi). Keza çeşitli stres etmenleri migren ve gastrointestinal sistem hastalıklarının tetiklenmesinde benzer bir şekilde önemli rol oynar. Biz trigeminovasküler, nöropeptiderjik ve vagal sistem etkisi altındaki otonomik sinir sisteminin migrende disfonksiyone olarak üst gastrointestinal sistemde savunma

mekanizmalarını bozduğunu; bunun sonucunda da aura tipleriyle korelasyon oluşturacak patolojilere yol açacağını düşündük. Bu nedenle migrenli hastalarda pratik ve kesin bir tanı yöntemi olan özefagogastroduodenoskopi ile üst gastrointestinal sistemi taradık. Biz bu çalışma ile migrenlilerde normal popülasyondan farklı olarak üst gastrointestinal sistem bozukluklarının olup olmadığını araştırmayı amaçladık.



GENEL BİLGİLER:

Migren değişik yaşlarda ortaya çıkabilirse de genelde genç erişkin çağda başlar. Toplumda kadınlarda biraz daha sık görülen migren her yüz kişiden 5 ila 25'inde vardır.^{14,33,34} Sıklıkla aileseldir. Geçiş şekli otozomal dominant veya otozomal resesiftir.^{2,14,34}

Bu hastalar genelde benzer kişilik özelliği gösteren entelektüel ve sosyoekonomik düzeyi yüksek kişilerdir.^{3,20}

Migrende bazı faktörler nöbeti başlatabilmektedir. Bu faktörler arasında; fizik ve psikolojik stres, bazı duyuşal uyarılar (ses, ışık, koku gibi), menstrüasyon, uykusuzluk, öğün atlama, bazı yiyecekler (çikolata, eski peynirler, yağlı yiyecekler, portakal, domates, alkol, fındık, soğan, salam, sosis, soğuk dondurma gibi), hormon tedavisi, oral kontraseptifler, mevsimler, kafein sayılabilir.^{4,14,15,20}

Migren endokrin dengeden çok etkilenir. Kadınlarda menstrual siklus ile migren atakları sıklaşabilmekte veya mevcut atak şiddetlenebilmektedir. Ayrıca menapoz dönemi ve gebelik migren seyrini önemli derecede etkilemektedir.^{14,15,16,20}

Migrende çeşitli prodromal semptomlar vardır ve bunlar ataktan saatler veya günler öncesinden başlayabilir. Bunlar arasında esneme, uyku isteği, yorgunluk aşırı yemek yeme gibi gastrointestinal ve hipotalamik semptomlar yer almaktadır.^{4,5,11,14,15,16,20}

1-Migrende Etyopatogenezi:

Migren belirli bir dış uyaran veya santral sinir sistemindeki sıklık değişikliklerin neden olduğu bir nörovasküler reaksiyondur. Yapılan pek çok araştırmaya rağmen etyopatogenezi tek bir teori ile açıklanamamıştır. Büyük bir olasılıkla atak santral sebeplerle başlar. Ağrı ve otonomik bozukluklar ise vasküler orijinlidir.^{4,7,14,33}

Migren etyopatogenezinde ilk olarak vasküler teori ortaya atılmıştır. Bu teoriye göre; bir migren atağının aurasından sorumlu olan intrakranial arterlerdeki

vazokonstriksiyon ve bunu takip eden ve uzun süren baş ağrısından sorumlu ekstrakranial arterlerdeki vazodilatasyon dönemleridir.^{1,4,7,14,15,16}

İkinci olarak trigeminovasküler teori kabul görmüştür. Migrenli bir hastada bazı uyaranların tetiklediği kortikal, talamik ve hipotalamik desenden yollar, beyin sapındaki dorsal raphe nukleusu ve lokus ceruleus'un aktivitelerinde değişikliğe neden olurlar. Bu nukleusların serotoninerjik ve adrenerjik santral uzantıları kranial sirkülasyondaki arterler ve arteriovenöz anastomozlarda dilatasyona neden olurlar. Arterlerdeki vazodilatasyon trigeminal sinirin perivasküler liflerini stimüle ederek ağrıya ve vazoaktif nöropeptidlerin açığa çıkmasına neden olur. Bu reaksiyonların sonucu ise steril nörojenik inflamatuvar cevaptır. Bu teoriye göre fasial sinirle ilişkili olarak ortaya çıkan trigeminovasküler refleks te ağrıdan sorumludur. Bu refleks parasempatik sinir sistemi interaksiyonuna da neden olur.^{4,6,8,9,10,11,14,15,16,33}

Bir diğer migren teorisi ise nörojenik teoridir. Burada migren atağının aura döneminde beyin sapındaki dorsal raphe nukleusu ve locus ceruleusdaki deşarjların projekte oldukları oksipital kortekste bir elektriksel eksitasyona ve kortikal mikrosirkülasyonda vazokonstriksiyona neden olduğu ileri sürülür. Mikrosirkülasyondaki vazokonstriksiyon ve bununla beraber olan nöronal depresyon sonucu yayılan bir oligemi meydana gelir. Oligemiye bir süre sonra hiperemi izler. Bu oligemi ve hiperemi olayları migrenin kliniğini ortaya çıkarır.^{4,10,11,14,15,16}

Güçlü bir vazokonstriktör olan serotonin vasküler tonüsün sağlanması, ağrının endojen kontrolü gibi pek çok önemli görevler üstlenmiştir. Vücutta en çok beyin, gastrointestinal sistem ve trombositlerde bulunur. Migrenin patofizyolojisinde serotoninin özel bir yeri vardır. Bir migren atağının aura fazında locus coeruleus'un stimülasyonu torakal intermedyolateral hücre kolonu bağlantısı yoluyla adrenal medulladan noradrenalin açığa çıkmasına neden olur. Noradrenalin veya noradrenalin tarafından serbestleştirilen serotonin releasing factor trombosit agregasyonuna neden olur. Sonuçta ise serotonin salınır ve

vazokonstriksiyon başlar. Daha sonra serotonin yıkılır ve vazodilatasyon meydana gelir. Rezerpin ile benzer bir şekilde serotonin salınımı ve migren atağını başlatmak mümkündür. Aynı atak %0.1'lik serotoninin intravenöz infüzyonu sonucu durdurulabilir ancak bu sırada gastrointestinal bazı yan etkiler meydana gelir. Serotoninin migren atağı üzerindeki kilit etkisi nedeniyle hem akut hem de profilaktik tedavide serotonin üzerinden etkili ilaçlar kullanılmaktadır.^{10,14,18,19}

Baş ağrısı duyusu anatomik olarak N. Trigemini, N. Glossopharyngeus, N. Vagus ile ilişkilidir. Bu kranial sinirler bilhassa trigeminal nükleusun sinapsları vasıtasıyla ağrı impulslarını talamus ve kortekse iletirler. Bu sırada da söz konusu kranial sinirlerin ağrı yolları periaqueductal gri cevherdeki median raphe nükleusundan gelen serotonin ve locus ceruleus'dan gelen noradrenalin ve biraz da başka nörotransmitterin etkisi altında kalarak çalışmaktadır. Ağrı kontrolünde söz sahibi olan serotoninergic sistem talamus, hipotalamus, mezensefalon, medulla spinalis ve korteks ile ilişki içerisinde çalışır ve ağrı kontrolünün yanı sıra uyku ve nöroendokrin kontrol ile de ilgilidir. Serotoninergic sistem bu işlevlerini yaparken başta adrenergik etki olmak üzere bir çok nörotransmitter etkisi altındadır.^{2,4,7,8,10,14,33,37,39,55}

2-Migrende tanı ve sınıflama:

1988 International Headache Society tanı kriterlerine göre en önemli migren tiplerinden bir tanesi auralı migrendir.¹ Migrenli hastaların yaklaşık olarak %10'da görülmektedir. Auranın eşlik ettiği migren tipi klasik tip olarak bilinir. Bu tipte en önemli ve ayırt edici dönem baş ağrısından 5 ila 30 dakika önce ortaya çıkan aura'dır. Aura sırasında çeşitli semptomlar görülür. Bunlar; görsel, işitsel, duyuşal, motor, konuşma, otonomik veya karışık olabilir. En sık olarak karışık tip semptom ortaya çıkar. Görsel semptom olarak skotom, takipsi, fotopsi, bulanık görme ve diğer görme bozuklukları bulunur. Otonomik semptomlar arasında; sık idrara çıkma, çok idrara çıkma, idrar yapma problemleri, ateş basması, terleme, ağız kuruluğu, açlık hissi, diare gibi semptomlar vardır. Burada görülenlerin yanı sıra ağrı

sırasında gastrointestinal semptomlar da (bulantı, kusma, geğirti gibi) ortaya çıkmaktadır.^{4,12,13,14,33,37}

Migren atağı sırasında ortaya çıkan gastrointestinal semptomlar çok zengindir. Bunlar arasında epigastrik ağırlık hissi, epigastrik ağrı, geğirme, barsak rahatsızlığı (özellikle ishal ve gaz), meteorizmin yanı sıra en sıklıkla migrenin tanı kriterleri arasında yer alan bulantı ve kusma vardır.^{33,35,36} Kusma , medulla oblongatada entegre edilen otonomik bir reflekstir (medüller retiküler formasyonun nukleus olivarius düzeyinde bulunan kusma merkezi tarafından denetlenir). Tükürük salgısında artış ve bulantı ile başlar. Ters peristaltik dalgalar duodenum içeriğini mideye boşaltır. Daha sonra glottis kapanır, solunum inspirasyonun ortasında kesilir, karın duvar kasları kasılır, alt özefageal sfinkter ve özefagus gevşer ve gastrik içerik çıkarılır.^{18,19,37} Bulantı ve kusmanın pek çok sebebi olmasına rağmen (gastrik ülser, duodenal ülser, lümen obstrüksiyonu, gastroözefageal reflü, disotonomia, bazı bağırsak hastalıkları, enfeksiyonlar, bazı metabolik hastalıklar, psikiyatrik sebepler ve diğerleri) migrendeki sebep henüz kesin olarak açıklanabilmiş değildir.^{24,33,34,39,41,42}

3-Midenin Anatomofizyolojisi;

Mide; sindirim kanalının özefagus ve duodenum arasını teşkil eden en önemli organlarından birisidir. Mide otonom sinir sistemi tarafından çok geniş bir şekilde innerve edilir (şekil 1 ve 2). Parasempatik innervasyon ön vagal truncus ve arka vagal truncus şeklinde nervus vagustan gelir. Sempatik sinir sistemi lifleri ise 6,7,8,9 ve 10'uncu torakal segmentlerden çıkarlar ve plexus coeliacus'ta sinaps yapıp mideye dağılırlar. Sempatik ve parasempatik lifler submukoza da plexus submucosus (meissner plexus'u) ve kas tabakaları arasında plexus myentericus'u (auerbach plexus'u) yaparlar. Mideyi saran vagal lifler tarafından parietal hücrelerin asit salgıları kontrol edilir. Ayrıca açlık, susuzluk ve tokluk duyularının santral sinir sistemi ve hedef organ ilişkisi vagal sistemle sağlanır. Midenin ağrı

duyusu ise sempatik sinir sistemi ile taşınır. Bu fonksiyonlar parasempatik ve sempatik sistemin koordineli çalışması ile sağlanabilmektedir.^{17,37,39}

Gastrointestinal yolda intrensek olarak iki sinir ağı bulunmaktadır (şekil 3). Myenterik plexus (Auerbach plexusu) dıştaki longitidüal ve ortadaki sirküler kas tabakaları, submukoza plexusu (Meissner plexusu) ise sirküler kas tabakası ile mukoza arasındadır. Bu plexustaki nöronlar enterik sinir sistemini meydana getirirler. Burada 80-100 milyon nöron vardır. Bu nöron topluluğuna bazı yazarlarca otonom sinir sisteminin üçüncü bir kısmı kabul edilerek enterik sinir sistemi adı verilmiştir.^{18,19,24,37,39,41}

Otonom sinir sisteminin fonksiyonu daha çok gastrointestinal sistem düz kaslarının kasılmasını başlatmaktan ziyade düzenlemek ve salınmasını sağladığı kimyasal maddeler vasıtasıyla çalışmasını yönlendirmek şeklindedir. Bunun düzenlenmesinde otonomik nörotransmitter olan asetilkolin ve noradrenalin rol alır. Bu iki nörotransmitterin fonksiyonu iyi bilinmektedir. Midede kolinerjik aktivite ile motilite ve tonus artar, sfinkterler genelde gevşer ve sekresyonlar artar. Noradrenerjik aktivite ile motilite ve tonus azalır, sfinkterler genelde kasılır ve sekresyonlar azalır. Bunların yanı sıra salınan dopamin, serotonin, GABA, ATP, VIP, nöropeptid-Y gibi maddelerin de önemli rol oynadığı kabul edilmektedir.^{18,19,20,24,37} Örneğin bunlardan bazı monoamin transmitterler; somatik duyumun sağlanması, ağrı kontrolü, emosyonel davranış, metabolizma ve hormonal kontrol üzerinde etkilidirler. Serotonin bu işlevlerin yanı sıra bolca bulunduğu gastrointestinal sistemde nöromodulator etki yapar.^{30,39} Ayrıca serotonin'in mide-barsak mukozasında parakrin nitelikte bir işlev gördüğü ve post-prandiyal mide-barsak hiperemisinden sorumlu olduğu öne sürülmüştür.²⁰

4-Yutma Nörofizyolojisi:

Midenin besinleri bir süre depolamak, salgıları ile sindirmek ve kontrollü bir şekilde sabit bir hızla duodenuma boşaltmak gibi çok önemli görevleri vardır. Bu işlevler

kişinin besinle karşılaşması ile başlar, yutma ile artar, besinin mideye teması ile maksimuma ulaşır.^{18,19}

Yutma trigeminal, glossofaringeal ve vagal afferent impulslar ile gerçekleştirilen refleks bir yanıttır (Ancak ağız içeriğinin dil üstünde toplanması ve bunun farinkse doğru itilmesi istemlidir). Bu otonomik refleksin merkezi medulla oblongatadadır. Yutma refleksi faringeal kaslarda materyali farinksten özofagusa iten istemsiz bir kasılma dalgasını başlatır. Bu impulslar traktus solitoriusun çekirdeğinde ve nukleus ambiguusta entegre edilirler. Efferent lifler faringeal kaslara ve dile trigeminal, fasial ve glossofaringeal sinirler içinde ulaşır.^{18,19,37,41}

Özefagus ağızdan gönderilen materyali peristaltik dalgalarla mideye gönderir. Materyal mideye girmeden önce alt özefageal sfinkterden geçer. Bu sfinkter tonik olarak aktif olmasına rağmen yutkunmayla gevşer. Gevşeme VIP salgılayan nöronlar aracılığıyla gerçekleşmektedir. Alt özefageal sfinkterin tonik aktivitesi iki yemek arası dönemde mide içeriğinin özefagusa reflusunu engeller. Gastrinin yüksek dozları alt özefageal sfinkterin tonüsünü artırır.^{18,19,37,39}

Besin mideye girdiğinde, mide refleks bir olay olan reseptif relaksasyon ile gevşer. Mide kas sisteminin bu gevşemesi farinks ve özefagusun hareketleri ile başlatılır. Bunu besini karıştıran ve belli bir hızda duodenuma iten peristaltik kasılmalar takip eder. Peristaltik dalgalar midenin distal yarısında daha fazla gözlenmektedir. Midedeki peristaltik kasılmalar mide yavaş dalgası ile kontrol edilir. Bu dalga fundusun düz kaslarından pilora doğru ilerler. Vagus disfonksiyonunda (vagotomi gibi) bu dalga ve buna bağlı olarak meydana gelen peristaltizm düzensizleşir. O nedenle vagal etki altındaki bu dalga hareketi mide boşalmasının kontrolünde temel rolü oynamaktadır.^{18,19,41,42}

5-Mide Motilite ve Sekresyon Fizyolojisi:

Mide motilite ve sekresyonu sinirsel ve hormonal mekanizmalarla düzenlenir. Sinirsel komponent kolinerjik nöronları içeren lokal otonomik refleksler ve merkezi sinir sisteminden vagal yol ile gelen impulslardır. Vagal stimulasyon ile salgılanan gastrin serbestleştirici peptid gastrin sekresyonunu artırır. Vagal liflerin bir kısmı ise korpus ve fundustaki bez hücreleri üzerine direkt etki eden asetilkolini serbestleştirerek asit ve pepsin sekresyonunu artırır. Ancak bununla beraber vagotomi lokal uyarılara verilen sekresyon yanıtını tam olarak ortadan kaldıramaz.^{18,19,24,41,42}

Kolay anlaşılabilmesi için gastrik sekresyonun fizyolojik regulasyonu çoğunlukla sefalik, gastrik ve intestinal etkiler adı altında tartışılır. İntestinal etkiler ince barsak mukozasından başlatılan mide sekresyonu üzerine etkili olan refleks ve hormonal feedback etkilerdir. Gastrik etkiler esas olarak lokal sinirsel reflekslere ve gastrine verilen yanıtlardır. Sefalik etkiler ile başlayan mide sekresyonundaki artış besin mideye girince hızlandırılır. Mide duvarı ve mukozada bulunan reseptörler gerilme ve aminoasitler başta olmak üzere sindirim ürünlerinin oluşturduğu kimyasal uyarılara cevap verirler. Reseptörlerden gelen lifler reseptör nöronlarının gövdelerinin lokalize olduğu meissner plexusuna girerler. Bunlar parietal hücrelerde sonlanan asit sekresyonunu stimüle eden postganglionik parasempatik nöronlarda sinaps yaparlar. Böylece asit yanıtları mide duvarı içinde bulunan lokal refleksler ile üretilir. Mide duvarındaki bu lokal refleks yayındaki postganglionik nöronlar, beyinden gelen ve sekresyonun sefalik fazında aracılık eden afferent vagal preganglionik nöronlar ile aynıdır. Sefalik etkiler merkezi sinir sistemindeki aktivite tarafından başlatılan ve vagusun aracılık ettiği yanıtlardır. Ağızda besin bulunması refleks olarak mide sekresyonunu stimüle eder. Bu refleksle ilgili efferent lifler vagus sinirinin içindedir. Vagal yolla sağlanan mide sekresyonundaki artışlar kolaylıkla şartlandırılabilir. Örneğin insanlarda besinin görülmesi, kokusunun alınması ve hatta

düşünülmesi mide sekresyonunu artırır. Bu artışlar hayatın ilk dönemlerinde gelişen alimenter şartlı reflekslere bağlıdır.^{18,19}

Ön hipotalamus ve komşu orbital frontal korteksin stimülasyonu vagal efferent aktiviteyi ve mide sekresyonunu artırır. Sefalik etkiler normal bir yemeğe cevaben salgılanan asitin üçte biri ile yarısı kadarından sorumludur.^{18,19,24}

Bunun yanı sıra sempatik aktivitenin ve psişik durumların da mide sekresyonu ve motilitesi üzerine etkisi vardır. Örneğin korku, depresyon, fiziksel veya ruhsal stres gibi sempatik hiperaktivite yapan nedenler motilitenin inhibisyonuna, mide kan akımı ve sekresyonunun azalmasına neden olurlar. Buna karşılık heyecanlanma mide boşalmasını hızlandırır. Ancak hipoglisemi de fiziksel bir stres etmeni olmasına rağmen serebral ve vagal efferent yoluyla etki ederek asit ve pepsin sekresyonunu stimüle eder.^{18,19,24,40,41,42,44,45}

Gastrin mide mukozasının antral bölgesindeki bezlerin lateral duvarlarında bulunan ve G hücreleri olarak adlandırılan hücreler tarafından üretilir. Gastrin mide asit ve pepsin sekresyonunu sağlarken, gastroözefageal sfinkteri de kasar. Gastrin sekresyonu nörohormonal, vagal, sempatik etki ile mide içeriğinin duvardaki reseptörlere verdiği uyarıların etkisi altındadır. İnsanlarda vagal deşarj muhtemelen nonkolinerjik etki ile gastrin salgısını sağlamaktadır (G hücrelerini innerve eden postganglionik vagal liflerden transmitter olarak asetilkolinden ziyade gastrin serbestleyici peptit salgılanır). Bu nedenle atropin test yemeğine verilen gastrin sekresyon yanıtını inhibe edememektedir. Gastrine cevap olarak (yanı sıra histamin ve asetilkolinin de etkileri ile) hızla ve özellikle antral mukozadan hidroklorik asit salgılanır. Asit salgılatan maddeler birbirini stimüle ederken hidroklorik asit bunların (özellikle gastrinin) salınımını negatif feedback yolla inhibe etmektedir. Midede gastrik asidin salınmasına karşılık etkilerini kompanze eden bir mukozal bikarbonat bariyer vardır. Prostaglandinler (özellikle E tipi) mukus sekresyonunu stimüle ederler ve gastrin üzerinden asit sekresyonunu

sentezini inhibe ederek hem bu mukus (bikarbonat) bariyerine zarar verirler hem de dolaylı yoldan asit salınmasını artırır^{18,19,21,24,40,41,42,43}

6-Mide Ülserinde Etyopatogenezi:

Gastrik ülser midenin asit ile temas eden kısmında meydana gelen bir yaradır.^{21,22,24,43} Her ne kadar asit en önemli etkense de mide ülseri multifaktöriyeldir. Bu faktörler defansif ve agresif olarak iki grupta incelenebilir.^{28,29,40,41,42,43} Genel olarak ele alındığında ülser oluşumunda agresif faktör olarak mide asidi, pepsin, safra asitleri, motilite bozukluğu (otonomik disfonksiyon), nikotin, alkol, nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar, kortikosteroidler ve diğer nedenler sayılabilir. Buna karşılık gelen defansif faktörler prostoglandinler, bikarbonat, müküs, surfaktan, yüzeyel epitel hücresi, mikrosirkülasyon ve diğerleridir. Mide ülseri oluşumunda asitin mukoza ile teması gereklidir. Ancak pratikte daha çok agresif ve defansif faktörlerin ilişkisi sonucu belirlemektedir. Duodenal ülserde asit fazlalığı genelde çok önemli rol oynarken; mide ülserinde aside karşı koyan defansif faktörlerin gücü önemli rol oynar.^{21,22,23,24,25,26,43}

Mide mukozasının koruma fonksiyonunda yüzey epitel hücre bütünlüğü esas, mukus ise yardımcı rol alır. Mide mukoza bariyeri lümen ile kan arasındaki elektriksel ve hidrojen iyon konsantrasyonu gradiyentinin devamını sağlar. Özellikle uzun süre nonsteroid antiinflatuvar ilaç kullanımı, safra tuzları ve alkol vasküler hasara yol açarak asitin ülser oluşturmaya yol açarlar.^{21,22,23,40,41,42,43}

Prostoglandinler daha çok prostoglandin-E2 ve I2 şeklinde mide mukozasında bulunurlar. Burada asit ve gastrin salınmasını inhibe etmek, bikarbonat ve mukus salgısını uyarmak, mikrovasküler sirkülasyonu düzenlemek gibi defansif görevleri olduğu ileri sürülmüştür.^{21,22,23,24,25,40,41,42} O nedenle bu koruyucu faktörlerin herhangi bir sebeple (nonsterid ve steroid antiinflatuvar ilaçlar gibi) azalmasının mide ülseri oluşma riskini artıracak ileri

Mide mukozasının kan akımının muskularis mukoza altındaki arteriovenöz anastomozların zenginliği nedeniyle çok iyi düzenlendiği bilinmektedir. Burada oluşan ve sebat eden bir iskeminin mide ülser etyolojisinde yer alabileceği düşünülmüştür.^{23,40,41,42,45,46}

Bazı gastrik ülserli hastalarda asit ve pepsin salgısının normal veya normalden az bulunması araştırmacılar da mide boşalmasındaki gecikme nedeniyle midenin asit ile uzun süre temas ettiği fikrini uyandırmıştır. Bu tür hastalarda mide deviniminin bozuk olması ve bununla beraber pilor sfinkter yetmezliğinin bulunması çok muhtemeldir. Bu olay bir çok sebebe bağlı olmasına (migren gibi) rağmen ortak mekanizma olasılıkla vagal ve enterik uyarılma ve bazı maddelere olan (sekretin, kolesistokinin gibi) refleks yanıtta disfonksiyondur.^{45,54,58,67,70,71,76} Bu disfonksiyon sonucu mide asit ve duodenogastrik reflü materyalinin (oxycholic ve chenodeoxycholic asit) ülserojenik etkisine maruz kalır. Bu hastalarda olayın şiddetiyle paralel olarak bir tür reflü olan kusma ve bulantının sık görülen bir semptom olması tesadüf değildir.^{23,24,25,40,41,42,43,45}

7-Migren-Mide Ülseri İlişkisi:

Migrenin pek çok organı etkileyen bir sendrom olabileceği uzun süredir iddia edilmektedir.^{33,53,58,67} Mide migrenden etkilenenler arasında en çok dikkati çeken organlardan birisidir.^{33,54,56,58,62} Bu nedenle bu güne dek migrende rastlanan dispepsiyi^{56,63,67} açıklamak için pek çok farklı çalışma yapılmıştır.^{49,56,57,58,59,60,61} Bu çalışmalar arasında gastrointestinal motilite bozuklukları⁶² ve buna eşlik eden safralı kusma⁶³ dikkati çekmektedir. Zira bu güne kadar yapılan çalışmalarda migrende rastlanan gastrointestinal bulgulara dikkat çekilmiştir. Ancak bunun migrenin parçası olduğu vurgulanmakla beraber; esas sebebin kesin olarak ortaya konamadığı vurgulanmıştır.^{33,57,58,67,70,76} Bir diğer önemli husus migren ve gastrik ülserin benzer nöropeptidlerden etkileniyor olmasıdır. Bu peptidler arasında bulunan serotoninin hem migrende hem de mide ülserinde anahtar bir role sahip olduğu belirtilmiştir.

yönlendirdiği ve ayrıca serotoninin bu fonksiyonları yaparken migrende olduğu gibi otonom sinir sistemi ile (dorsal vagal kompleks gibi) etkileşime girdiği ifade edilmektedir.^{33,55,62,67,69,71,72,73,74,75,76} Migrende sık rastlandığı fark edilen gastroduodenal ülser patogeneğinde motilite bozukluğu, peptiderjik etki ve diğer otonomik etkiler çok önemlidir.^{33,58} Migrenle ilişkili olmayan gastrik ülserde de safralı kusma (yani safranin geriye reflusu) anahtar bir rol oynar. Bu çok önemli bulgunun yanısıra migren ve gastrik ülser benzer bulgular yönünden zengindir ve her ikisinde de bazı ortak nöropeptidlerin ve otonomik sinir sistemin etkilendiği gösterilmiştir.^{56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,68,69,70,71,73}

Yapılan incelemelerde üst gastrointestinal sistem rahatsızlıklarının önemli bir kısmının sebeplerinden kabul edilen helicobacter pyloriye mide ülserinde de (antrum mukozasında daha çok olmak üzere) rastlanmıştır. Bu bakterinin eradike edilemediği hastalarda gastrit ve gastrik ülser nükslerinin daha fazla olduğu görülmüş olmakla beraber yine de bu bakterinin gastrit etyolojisi ve nükslerinde daha önemli olduğu düşünülmektedir.^{24,25,28,29,40,41,42}

8-Gastrik ülserde tanı yöntemleri:

Gastrik ülser tanısı anamnez, fizik muayene ve diğer inceleme yöntemleri ile konur.^{27,33,41,42} Ancak perfore olana kadar şikayete rastlanmaması da nadir bir olay değildir. Yine de klasik olarak rastlanan bazı şikayetler hastaların çoğunda vardır. Bunlar karın ağrısı(paroksizmal özellik gösterebilir), bulantı, kusma, regurjitasyon, hipersalivasyon, açlık hissi, karında gaz, şişkinlik, hazımsızlık, kanama ve akut batın benzeri semptomlardır.^{24,25,27,29,41,42,49,52}

Diğer inceleme yöntemleri arasında radyolojik inceleme, ultrason ve endoskopi sayılabilir. Her ne kadar tümünün de önemi olmasına rağmen daha doğru ve daha ayrıntılı sonuç vermesi açısından endoskopi üstündür. Bu üstünlük ilk kez 1957'de tariflenen fiberoptik endoskopi ile ortaya çıkmış ve modern video endoskopinin bulunması ile daha da

sağlamasının yanısıra biyopsi alma ve histolojik inceleme yapma olanağı da vermektedir.^{25,27,30,31,38,41,42,50}



MATERYAL VE METOD:

1-Vakaların Özellikleri:

Bu çalışma İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ve Gastroenteroloji kliniğinde yapılmıştır. Çalışmaya 100 hasta (Tablo-1) ve 50 kişilik kontrol gurubu (Tablo-1) alınmıştır. Hasta gurubu 1988 International Headache Society¹ tanı kriterlerine göre auralı migren kriterlerine haiz 28 erkek ve 72 kadından oluşmaktadır. Bu grupta en az 1 yıllık migren öyküsü, bilinen bir gastrointestinal hastalığın olmaması, nörolojik ve nöroradyolojik bir patolojinin olmaması, psikiyatrik bir hastalık öyküsünün olmaması, istenen psikiyatri konsültasyonunun normal olması (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Fourth Edition tanı kriterlerine göre değerlendirilmiştir)³², son 2 aydır nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanmamış olması, en az 18 yaşında olması kriterleri arandı. Ayrıca hamile kadınlar, oral kontraseptif ilaç alanlar, sigara ve alkol tiryakileri, madde bağımlıları bu çalışmaya alınmadı.^{32,33,48}

Kontrol gurubu ise sağlık problemi olmayan yaş ve seks olarak migren gurubu ile uyumluluk gösteren 16 erkek, 34 kadından oluşturuldu (Tablo-1).

2-İnceleme Yöntemi:

Her iki gurup içinde aynı olmak üzere en az 2 aydır nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanmamış olan hastalara tetkik hakkında gerekli bilgiler verildi ve 8 saat aç kalmaları istendi. Bir haftadır migren atağı geçirmemiş (interval dönemde) migren ve kontrol gurubundaki olgulara 8 saat aç kalmış bir halde xylocainle lokal farengeal anesteziyi takiben GIF XQ 200 ön görüşlü videopanendeskop ile inceleme yapıldı.^{30,31,33} Tolere edebilen hastalarda endoskopiye hazırlık aşamasında herhangi bir medikasyon uygulanmazken; tolere edemeyen olgularda intravenöz diazepam uygulandı. İnceleme sonrası hastalarda komplikasyon olmadı.

3-İstatistik Yöntemi:

Tesbit edilen bulguların istatistiki anlamlılığının değerlendirilmesi, vakaların incelenmesi için istatistik programı olarak SPSS for MS WINDOWS Release 6.1 paket programı kullanıldı (bu program içerisinde olan Mantel-Haenszel test, Fisher's Exact Test ve t-tests kullanıldı).



BULGULAR:

Bu çalışmada incelenen toplam olgu sayısının 150 olduğu görüldü (100 auralı migren vakası ve 50 kontrol vakası) . Bu vakaların 44 tanesinin erkek ve 106 tanesinin bayan olduğu saptandı (migren gurubunda 72 bayan ve 28 erkek; kontrol gurubunda ise 34 bayan 16 erkek). Her iki grupta yaş aralığının 18 ile 50 arasında bulunduğu; yaş ortalamasının migren gurubunda 33.6 ± 7.9 ve kontrol gurubunda 32.2 ± 8.6 olduğu gözlemlendi. Ayrıca migren gurubunda ortalama hastalık süresinin 5.5 ± 2.5 ve en az 1 yıl en çok ise 10 yıl olduğu görüldü (Tablo 1).

Bu çalışmada auralı migren ve kontrol gruplarında özefagogastroduodenoskopi bulguları değerlendirildi (Tablo 2). (Tablo 3.)

Bu değerlendirmeler sonucunda özefagogastroduodenoskopide her iki grupta da gastrit en sık rastlanan bulgu olarak bulundu. Ancak bu bulgunun migrenle birlikteliğinin istatistiki bir anlamı söz konusu değildi ($p > 0.05$). Migren gurubunda ikinci sıklıkla görülen gastrik ülser kontrol gurubunda düşük bir oranda rastlandı (sıklık sırasına göre migrende gastrit, gastrik ülser, duodenal ülser, duodenit ve/veya bulbit, hiatal herni ve özefajite rastlanırken; kontrol gurubunda ise gastrit, duodenal ülser, duodenit ve/veya bulbit, özefajit ve hiatal herni sıralaması mevcuttu) ve bu bulgunun migren ile birlikteliği istatistiki olarak anlamlılık gösterdi ($p < 0.05$). Bununla beraber migren varlığının süresi ile gastrik ülser bulgusu arasında istatistiki bir anlamlılık gösterilemedi (ortalama migren süresi gastrik ülser bulgusu olmayan 65 hastada 4.9 ± 2 ve gastrik ülser olan 35 hastada ise 5.4 ± 2 ve $p > 0.05$). Diğer parametreler (duodenal ülser, özefajit, duodenit-bulbit, hiatal herni) için yapılan istatistiki incelemeler anlamlılık göstermedi ($p > 0.05$) (Tablo 2).

Migrende en sık rastlanan aura tipleri otonomik ve görsel auradan ibaretti. Ancak motor aura dışındaki tiplere de sıklıkla raslandı (sıklık sırasına göre otonomik, görsel,

tipleri arasında yapılan istatistiki incelemede otonomik ve işitsel aura ile gastrik ülser bulgusunun birlikteliği istatistiksel olarak anlamlılık göstermiştir ($p<0.05$) Buna karşılık gastrik ülser bulgusu ile görsel auranın birlikte bulunmaması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Duyusal ve motor tip aura ile gastrik ülser arasında istatistiki olarak anlamlı bir ilişki kurulamadı ($p>0.05$)(Tablo 3).



TARTIŞMA:

Migren ve belirtileri çok uzun süredir biliniyor olmasına rağmen etyopatogenezi ve sistemik etkileri tam olarak ortaya konamamıştır. Günümüzde pek çok bilim adamı tarafından migrenin diğer hastalıklarla birlikteliği veya komplikasyonları araştırma konusu yapılmaktadır. Gastrointestinal sistem hastalıklarının migrenle birlikteliği bunlardan bir tanesidir.^{3,4,5,13,33,36,56,67,77,78}

Migren nöbetleri ile beraber gastrointestinal semptomların varlığı yüz yıllar öncesinden bu yana dikkati çekmiştir. Milattan sonra 2. yüz yılda Cappodacia Aretoerus ve Galen migren ile beraber ortaya çıkan gastrointestinal semptomları incelemiş ve bu ilişkilerden dolayı migrenin bir sendrom olduğunu savunmuştur.^{15,33,36,63,67}

Migrenin ortaya çıkardığı zengin semptomların önemli bir kısmını otonom sinir sistemi vasıtasıyla yaptığı bilinmektedir. Gerek nörotransmitterler (bilhassa serotonin) gerekse vagal sistem vasıtasıyla migren diğer sistemlerle etkileşime girer. Vagal sinirlerin fonksiyonlarının en çok sindirim sistemini ilgilendirdiği uzun zamandır bilinen bir gerçektir. Bu durum asit salınmasının sefalik komponenti gibi doğal olayların yanısıra migren, bazı ruhsal (depresyon gibi) ve fiziksel (kafa travması, SVO, DM gibi) rahatsızlıkların mide ile etkileşmesini sağlamaktadır.^{61,62,64,65,66,68,69}

Migren otonom sinir sistemi disfonksiyonu yapan bir bozukluktur. Otonom sinir sistemi fonksiyonlarına çok hassas olan gastrointestinal sistemin migrenden etkilenmesi son derece mümkündür. Nitekim günümüzde migren midede dismotilite yapma, asit salınımını artırma ile suçlanmaktadır. Bazı çalışmalarda ise bu durum gösterilmiştir.^{33,56,57,58,70,74,75,76} Mide ülserinin oluşumu için mide mukozasının asitle teması gerekmektedir. Ancak mide ülserinde duodenal ülserden farklı olarak her zaman mide asit fazlalığı beklenmez. Defansif faktörlerdeki

bozuklukla beraber var olan asitin mide mukozası ile teması önem arz etmektedir. Migren dismotilite yaparak buna imkan tanıyor gibi görünmektedir.^{22,25,45,56,57,58,62,76}

Kusma migrenin en önemli semptomlarından bir tanesidir. Migrende bulantı sırasında beyin sapı kaynaklı vagal hiperaktivite meydana gelir. Buna bağlı olarak mide asit sekresyonu artar ve kusma uyarılır. Kusma sırasında kişide duodenumdan mideye doğru bir reflü olur. Bu reflü içeriğinin (safralı kusma) mide defansını bozduğu bilinmektedir (mide mukoza zedelenmesinde safralı kusma anahtar bir rol oynar). Auralı migrende kusma küçümsenmeyecek kadar sıklıkla ortaya çıkar ve muhtemeldir ki mide savunmasını olumsuz yönde etkiler. Vagal aktivite bir süre sonra zayıflar ve stres etmenlerinin etkisiyle migrende sempatik hiperaktivite ortaya çıkar. Sempatik hiperaktivite motilitenin inhibisyonuna ve mide kan akımının azalmasına neden olur. Özellikle de bu yolla hasarlanmış mide mukozasının azalmış kan akımının olumsuz etkisi altında dismotilite sonucu safra içeriği ve asite uzun süre maruz kalacağı açıktır.^{61,65,66,76}

Serotonin ve noradrenalin migrenin kilit nörotransmitterleridir. Serotonin fonksiyonundaki düzensizlik migren atakları ile direkt etkilidir. Serotonin migren mekanizmasında ve mide ülserinde ağrı impulslarının iletilmesinde rol alır. Her iki hastalıkta nöromodülatör görevi vardır. Migrende kilit nörotransmitterdir. Mide de ise asit salınmasına ve ağrı impulslarının iletilmesine neden olur. Ayrıca serotoninin locus ceruleustaki etkisi vagal sistemin ve dolayısıyla midenin uyarılmasına neden olmaktadır. Zaten serotonin hiperaktivitesinin bazı gastrointestinal semptomları da beraberinde getirdiği bilinmektedir.^{62,67,71,73,74}

Stres etmenlerinin (fiziksel, nörolojik ve ya psikolojik) etkisine açık olan migren ve mide ülseri aynı zamanda kendileri de bir stres etmenidir. Her iki stres etmeninin birbirini etkiliyor olması muhtemeldir. Bu iki stres etmeninin bazı kişilik tiplerine uyduğunun

iddia edilmesi, benzer gıdalardan etkilenmesi, yaşamsal fonksiyonların bazılarıyla tetiklenmesi, ailevi özellikler göstermesi bize tesadüf gibi gelmemektedir.^{15,16,20,23,36,44,53,68,69}

Migrende özefagogastroduodenoskopi bulgularını incelediğimiz bu çalışmada hasta ve kontrol gurubunda (istatistiksel olarak anlamlı olmayan) en sık olarak gastrite rastlanmıştır. İkinci sıklıkta (istatistiksel olarak auralı migren lehine) mide ülserine rastlanılmıştır. Ancak her iki bulgu da literatüre göre genelde yüksek bulunmuştur (mide ülserinde daha belirgin olarak).^{24,25,33,41,42,45,51,67,77} Bu sonuçlar bize bölgemizde farklı etmenlerin olabileceğini düşündürmektedir (diyet, bilişsiz ve aşırı ilaç kullanımı, helicobacter pylori'nin farklı insidansı, verilen ülser tedavilerine uyulmaması gibi). Literatürde migrendeki özefagogastroduodenoskopi bulgularına göre bu çalışmadaki bulgular gastrik ülserin daha fazla olduğunu göstermektedir.^{21,22,23,33,36,45,47,49,50,67,77} Ancak literatürde aurasız migren söz konusu edilmiştir.^{33,67} Bir çalışmada ise az sayıda auralı ve aurasız migren hastası özefagogastroduodenoskopi ile birlikte değerlendirilmiş ve bunlarda gastritis oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.⁷⁷ Ancak bu çalışmada çocuk yaş gurubu ele alınmıştır. Ayrıca migrenle gastritis arasındaki bu ilişki migrenin gastrointestinal sistem orijinli olmasına bağlanmıştır. Biz bu çalışmada gastrointestinal sistemle daha fazla etkileşime giren ve santral ve otonomik sinir sistemini daha fazla etkileyen auralı migreni konu aldık. Bu çalışmada gastrik ülserin migrende istatistiksel olarak anlamlılık göstermesi kadar otonomik belirtilerin olduğu aura tipine has olmaması da dikkatimizi çekti. Bu sonuç bize aura tipinden ziyade auralı migrenin kendine has yollarla gastrointestinal disfonksiyon yapan bir sendrom olduğunu veya migren ile gastrik ülser (belki diğer gastrointestinal hastalıklarla birlikte) arasında kuvvetli bir koincidans olabileceğini düşündürdü.^{33,53,56,57,58,62,75,76,77,78}

Bu iki hastalığın birlikte bulunmasının tüm uygunluğuna rağmen özefagogastroduodenoskopik inceleme ile bulunan bulgulardan (duodenal ülser, gastrit gibi)

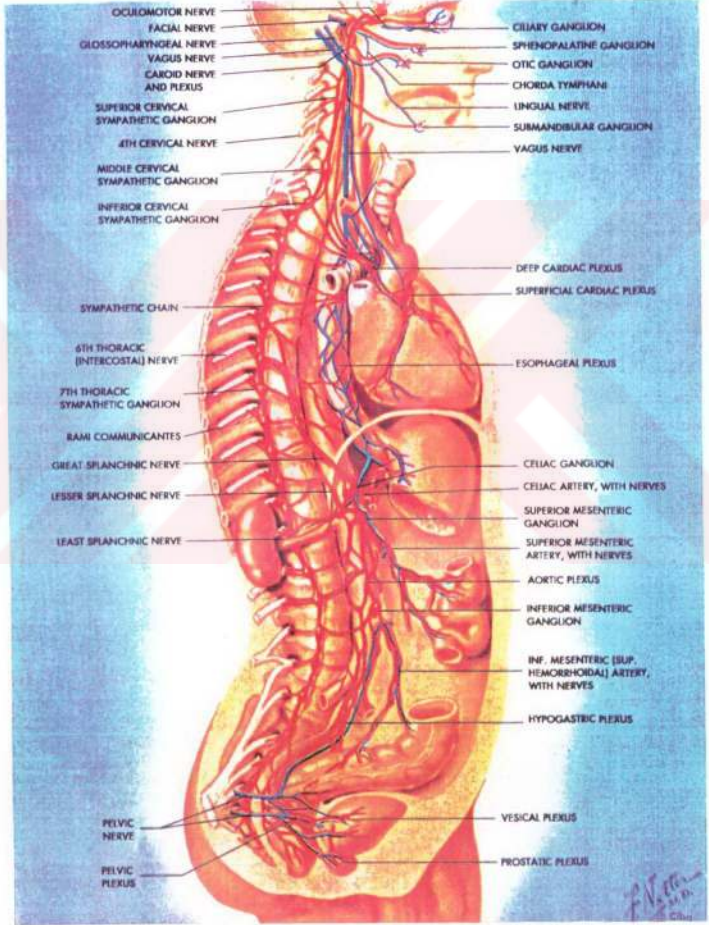
gerekliliğini bize dūřundūrmektedir. Ŗrneđin bu tūr hastalardaki helicobacter pylori sıklığı, biyopsi, gastrik asit monitorizasyonu, otonom sinir sisteminin ayrıntılı incelenmesi bize daha geniş bilgiler verebilir. Auralı ve aurasız migrenli gurupların karşılaştırılması ve hatta ŗst gastrointestinal sistem hastalığı olan hastalarda migren taraması yapılması bu konuyu tamamen aydınlatıcı olabilir.



ÖZET:

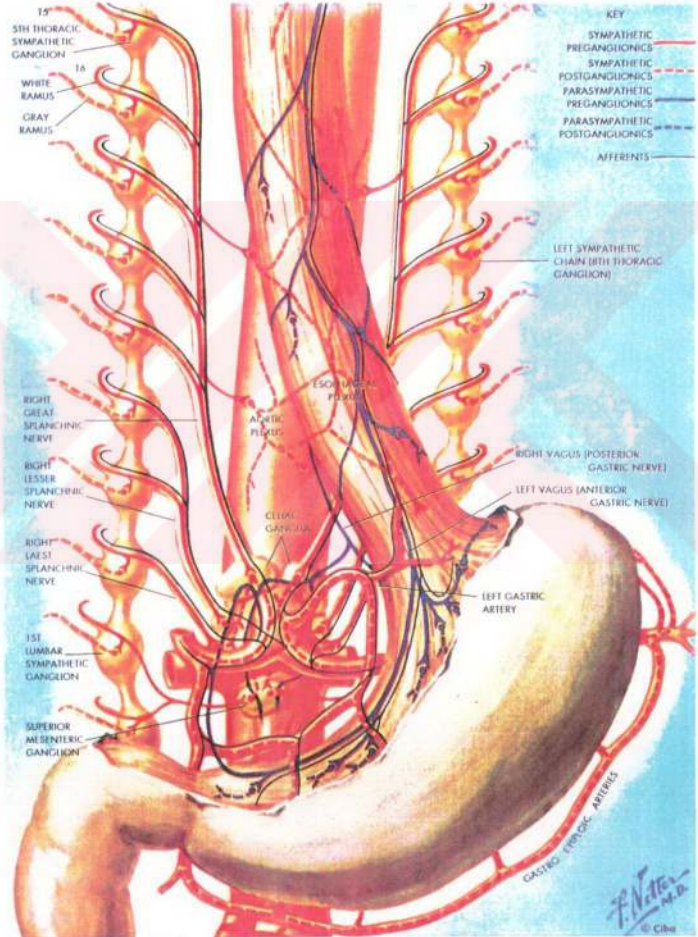
1. Migren multisistemik tutulum yapan bir hastalıktır.
2. Etkilenen bu sistemler arasında gastrointestinal sistem de vardır.
3. Migren gastrointestinal sistemi serotoninergik yolla vagal sistem üzerinden ve otonom sinir sistemi disfonksiyonu yaparak etkiler.
4. Otonom sinir sistemi disfonksiyonu gastrik ülser etyopatogenezinde çok önemlidir.
5. Gastrik ülser tanısında özefagogastrodüodenoskopi kesin tanı sağlar.
6. Migrenli hastalarda yapılan özefagogastrodüodenoskopik incelemede gastrik ülsere sıkça rastlanmıştır.
7. Auralı migrende gastrik ülser sıklığı artar. Ancak bu durum aura tipiyle ilişkilendirilemez.
8. Migren ile gastrik ülser arasında bir birliktelik söz konusudur.
9. Migrenli hastalarda tedavi sırasında gastrik ülser göz önünde bulundurulmalıdır.
10. Gastrik ülser etyopatogenezi ve tedavisinde migren göz önünde bulundurulmalıdır.

Şekil-1: Otonom Sinir Sisteminin Şematik Görünümü *



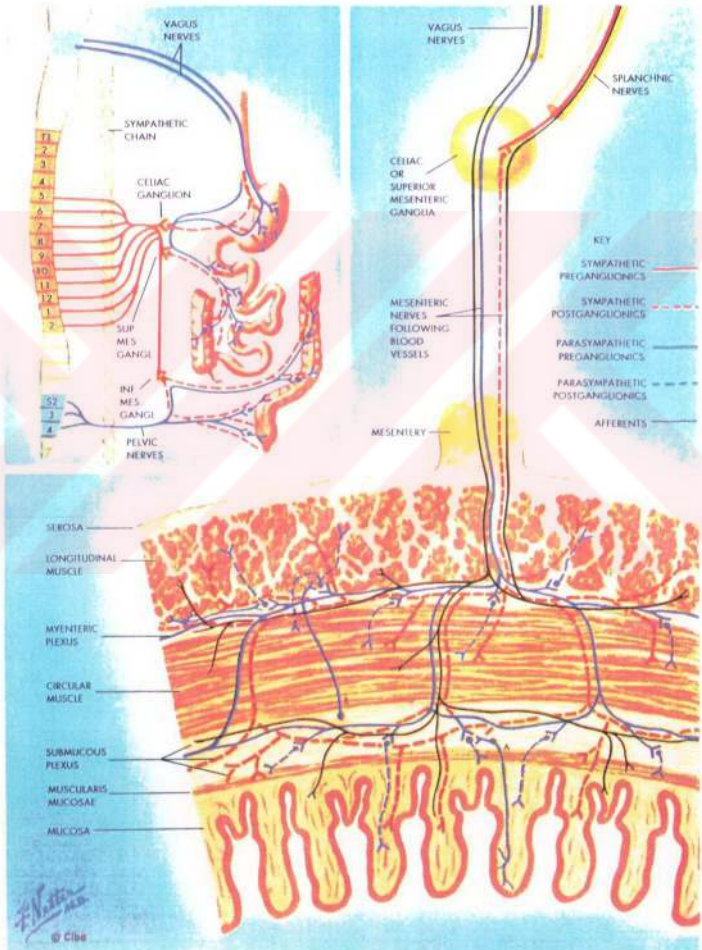
*(Frank H. Netter, M.D. The Ciba Collection of Medical Illustrations. 1989' dan alınmıştır)

Şekil-2: Midenin Otonom Sinir Sisteminin Görünümü *



*(Frank H. Netter, M.D. The Ciba Collection of Medical Illustrations. 1989' dan alınmıştır)

Şekil -3: Mide Kas İçi Otonom Sinir Sisteminin Görünümü *



*(Frank H. Netter, M.D. The Ciba Collection of Medical Illustrations. 1989' dan alınmıştır)

Tablo-1: Migren ve kontrol guruplarının demografik özellikleri

ERKEK/KADEKİŞ	72/28	34/16
YAŞ ORTALAMASI	33.62± 7.91 (18-50)	32.22± 8.64 (18-50)
HAFTALIK KULLANIM SÜRESİ	(1-10)	
	5.5± 2.5	
TOPLAM GÖRÜŞÜLENİŞİ	100	50

Tablo-2: Migren ve kontrol guruplarında özefagogastroduodenoskopi bulguları

	MIGREN (N=100)	KONTROL (N=50)	P*
Gastrit	45(%45)	25(%50)	A.D.
Gastrik Ülser	35(%35)	7(%14)	<0.05
Duodenal Ülser	22(%22)	12(%24)	A.D.
Özefajit	10(%10)	7(%14)	A.D.
Duodenit ve/veya Bulbit	16(%16)	12(%24)	A.D.
Hiatal Herni	12(%12)	4(%8)	A.D.

*t-test uygulandı (p<0.05 anlamlı). A.D.: Anlamlı Değil.

Tablo-3: Migren gurubunda aura bulguları ile gastrik ülser ilişkisi

	MOTOR	DUYUSAL	GÖRSEL	İÇİTSEL	OTONOMİK	TOPLAM
GASTRİK ÜLSER VAR N=35	3/35	15/35	13/35	16/35	30/35	%100
GASTRİK ÜLSER YOK N=65	6/65	24/65	44/65	15/65	30/65	%100
TOPLAM	9/100	39/100	57/100	31/100	60/100	%100
P	A.D.	A.D.	A.D.	<0.05	<0.05	

*Mantel-Hanszel Test Uygulanmıştır (p<0.05 anlamlı). A.D.: Anlamlı Değil

KAYNAKLAR:

1. Classification Committee of the International Headache Society (Jes Olesen, Chairman) (1988) Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988; 8 (suppl 7): 1-96.
2. Raieli V, Raimondo D, Cammalleri R, Camarda R. Migraine headaches in adolescents: a student population-based study in Monreale. *Cephalalgia* 1995; 15: 5-12.
3. Rassmussen B.K. Epidemiology of headache. *Cephalalgia* 1995; 15: 45-68
4. Russel MB, Iversen HK, Olesen J. Improved description of the migraine aura by a diagnostic aura diary. *Cephalalgia* 1994; 14: 107-17.
5. Richard B. Lipton, Walter F. Stewart. The epidemiology of Migraine. *European Neurology* 1994; 34 (suppl 2): 6-11.
6. Seymour Diamond, MD, Merle L. Diamond, MD. Emergency Treatment of Migraine. *Postgraduate Medicine*, January 1997; Vol 101: No 1
7. Stephen D. Silberstein, MD Part one of two. Classifying headache: A new way of looking at an old problem. *Modern Medicine*, December 1992; Vol. 60: 56-68
8. John Edmeads. The Diagnosis and Treatment of Migraine: A Clinician's View. *European Neurology* 1994; 34 (suppl 2) :2-5
9. Waters W. E. Migraine: Intelligence, Social Class, and Familial Prevalence. *British Medical Journal*, 1971; 2: 77-81
10. Blau JN. Migraine: Theories of pathogenesis. *The Lancet*, 1992; 339: 1202-1207.
11. Diamond S. Headache. *The Medical Clinics of North America*, May 1991; Vol 75; No:3
12. Ann Ouyang. Approach to the Patient With Nausea and Vomiting. In: Tadataka Yamada, M.D (ed). *Textbook of Gastroenterology Volume Two*. J.B. Lippincott Company; Philadelphia USA 1991. Pp: 647-659

13. John B. Furness. Jol C. Bornstein. The enteric nervous system and its extrinsic connections. In: Tadataka Yamada, M.D (ed). Textbook of Gastroenterology Volume Two. J.B. Lippincott Company; Philadelphia USA 1991. Pp:2-20.
14. Yaltkaya K, Balkan S, Oğuz Y. Nöroloji Ders Kitabı. 1. Baskı Ankara : Palme Yayıncılık Ekim 1994.
15. J. Keith Campbell and Richard J. Caselli. Headache and Other Craniofacial Pain. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD. Neurology in Clinical Practice: Principles of Diagnosis and Management. Volume 2 Second edition: Butterworth-Heinemann 1996. Pp:1683-1719.
16. Christopher J. Mathias. Disorders of the Autonomic Nervous System. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD. Neurology in Clinical Practice: Principles of Diagnosis and Management Volume 2 Second edition: Butterworth-Heinemann 1996. Pp: 1953-1981.
17. Dere Fahri. Anatomi Ders Kitabı. 2. Cilt 2. Baskı Adana: Okullar Kitabevi Haziran 1990.
18. Ganong F. William. Textbook of Medical Physiology. Apleton & Lange Medical Publications, San Fransisco, California 1993.
19. Guyton C. Arthur. Textbook of Medical Physiology. W. B. Saunders Company: West Washington Square Philadelphia, PA 19105, 1986.
20. Ertekin Cumhuri. Nöroloji'de Fizyopatoloji Ve Tedavi. İzmir: Bilgehan Matbaası Ocak 1987.
21. Shiu Kum Lam, Wai Mo Hui, Chi Kong Ching. Peptic Ulcer Disease; Epidemiology, Pathogenesis and Etiology. In: William S. Haubrich. Bockus Gastroenterology. 5th Edition Volume 1, W. B. Saunders Company. The Curtis Center Independence Square West , Philadelphia 19106, 1995. Pp:700-749.

22. Aleksander-Williams J., Wolverson R.L. Pathogenesis and pathophysiology of gastric ulcer.
In peptic ulcer disease, Isenberg JI, Johansson C, (Guest Eds), Clinics in Gastroenterology
13: 601-620, 1984.
23. Roy E. Pounder, Alan G. Fraser. Peptic Ulcer Disease; Diagnosis, Medical Management
and Complications. In: William S. Haubrich. Bockus Gastroenterology. 5th Edition Volume
1, W. B. Saunders Company. The Curtis Center Independence Square West , Philadelphia
19106, 1995. Pp:749-790.
24. Juan R. Malagelada, M. Camilleri. Motility Disorders of the Stomach. In: William S.
Haubrich. Bockus Gastroenterology. 5th Edition Volume 1, W. B. Saunders Company. The
Curtis Center Independence Square West , Philadelphia 19106, 1995. Pp:615-635.
25. Classen M, Damman H.G., Schepp W.: The ulcer patient in general practice. Hoechst A.G.
Munich 1991.
26. Szabo S, Vattay P.: Experimental gastric and duodenal ulcers. Advances in pathogenesis.
Gastroenterology. Clinical. North. America. 19: 67-85, 1990.
27. Misiewicz, Pounder, Venables.: Radiology and endoscopy of the stomach and duodenum.
Blackwell scientific publications, London 1987.
28. Tytgat G.N.J., Rauws E.A.J.: Campylobacter pylori and its role in peptic ulcer disease.
Gastroenterology Clinical North America. 1990; 19: 183-196.
29. McKinlay AV, Upanhyay R, Gemmell CG, Russel RI: Helicobacter pylori: Bridging the
credibility gap. Gut, 31: 940-45, 1990.
30. Edmonson J. History of the instruments for gastrointestinal endoscopy. Gastrointestinal
Endoscopy. 1991; 37:27-56.
31. De Reuck M, Ramdani B, Jonas C, et al. A randomized multiobserver, comparative
evaluation of conventional fiberendoscopy and videoendoscopy in the upper GI tract.
Endoscopy. 1990; 22:9-12.

32. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV) First published in the United States by American Psychiatric Association, Washington D.C. 1994.
33. Vincenzo Centonze, MD; Beatrice Maria Polito, MD; Maria Antonietta Cassiano, MD and at al. The Dyspeptic Syndrome in Migraine: Morphofunctional Evaluation on 53 Patients. *Headache* 36 (1996) (7), p.442-445.
34. John H. Menkes and Raman Sankar. Paroxysmal Deseases. In: Menkes H. John, M.D. (ed) Textbook of Child Neurology, Fifth Edition ; Williams & Wilkins 1995, Baltimore, Maryland 21202, USA.
35. Lawrence W. Way, M.D. Current Surgical Diagnosis & Treatment; Lange Medical Publication 1983 Los Altos, California USA.
36. Michel, P. Blanc. Stress et appareil digestif. *L'Encephale* 19(1993), p.157-161.
37. Alvin M. Burt, Ph D. Textbook of Neuroanatomy. W. B. Saunders Company ; Philadelphia 1993 USA.
38. Bernard M. Schuman. Upper Gastrointestinal Endoscopy. In: William S. Haubrich. Bockus Gastroenterology. 5th Edition Volume 1, W. B. Saunders Company. The Curtis Center Independence Square West , Philadelphia 19106, 1995. Pp:295-310.
39. Charles R. Nobach, Ph.D. Robert J. Demarest, M.D. The Human Nervous System; Basic Principles of Neurobiology. Third Edition. McGraw-Hill International Book Company; Aucland 1981.
40. Wallace J.L. Mucosal defense: new avenues for treatment of ulcer disease? *Gastroenterology Clinical North America*. 1990; 19: 87-100.
41. David L. Wingate. Wendy R. Ewart. The Brain-Gut Axis. In: Tadataka Yamada, M.D (ed). Textbook of Gastroenterology Volume Two. J.B. Lippincott Company; Philadelphia USA 1991. Pp: 50-84.

42. Jome H. Meyer. The Physiology of Gastric Motility and Gastric Emptying. In: Tadataka Yamada, M.D (ed). Textbook of Gastroenterology Volume Two. J.B. Lippincott Company; Philadelphia USA 1991. Pp: 137-157.
43. Soll A.H. Pathogenesis of peptic ulcer and implications for therapy. New England of Journal Medicine. 1990 ;322: 909-916.
44. Harding R.K. ,Morris G.P. Cell loss from normal and stressed gastric mucosae of the rat: An ultrastructural analysis. Gastroenterology. 1977; 72: 857-863.
45. Szabo S. Vattay P. Experimental gastric and duodenal ulcers: advances in pathogenesis. Gastroenterology Clinical North America. 1990;19:67-85.
46. Gannon B. Browning J. O'Brien P. Rogers P. Mucosal microvascular architecture of the fundus and body of human stomach. Gastroenterology. 1984; 86: 866-875.
47. Meryn S. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and peptic ulcers: mechanisms, risk factors and treatment. Clinical Experimental Rheumatology. 1994 ;12: 119-121.
48. Cryer B. Lee E. Feldman M. Factors influencing gastroduodenal mucosal prostaglandin concentrations: roles of smoking and aging. Annual Internal Medicine. 1992 ;116: 636-640.
49. Colin-Jones D. Bloom B. Bodemar G. and Et al. Management of dyspepsia: report of a working party. Lancet 1988 i: 576-9.
50. Whittaker M.J. Brun J. Carelli F. Controversy and consensus in the management of upper gastrointestinal disease in primary care. Internal Journal of Clinical Practise 1997, 51: 239-43.
51. Talley N.J. Weaver A.L. Tesmer D.L. and et al. Lack of discriminant value of dyspepsia subgroups in patients referred for upper endoscopy. Gastroenterology 1993;105:1378-86.
52. Bytzer P. Moller H.J. Scaffalitzky D. And at al. Symptom group in dyspepsia. Any predictive value? Scandinavian Journal of Gastroenterology 1993: 28 (suppl 197).

53. Talley N.J. McNeil D. Piper D.W. Discriminant value of dyspeptic symptoms: a study of the clinical presentation of 221 patients with dyspepsia of unknown cause, peptic ulcerations, and cholelithiasis. *Gut* 1987, 28: 40-6.
54. Dökmeci İsmet. *Farmakoloji; İlaç Uygulamalarında Temel Kavramlar Cilt 1*. Saray Medical Yayıncılık İzmir 1986.
55. Gethin Morgan & Stuart Butler. *Seminars in Basic Neurosciences*. American Psychiatric Press, Inc. Glasgow 1993.
56. Kaufman J, Levine J. Acute gastric dilatation during attack of migraine. *Radiology*. 1936; 27: 301-302.
57. Nattero G, Savi L, Piantino P, Priolo C. Serum gastrin: relationship to migraine. In: Clifford Rose F, (ed). *Advances in Headache Research*. London-Paris: John Libbey; 1987 :10: 65-68.
58. Nattero G, Savi L, Piantino P, Priolo C, Corno M. Serum gastrin levels and dyspepsia in migraineurs. In: Clifford Rose F, ed. *Migraine-Clinical and Research Advances*. Basel: Karger; 1985: 95-102.
59. Volans GN. Absorption of effervescent aspirin during migraine. *British Medical Journal*. 1974; 4: 265-268.
60. Volans GN. The effect of metoclopramide on the absorption of effervescent aspirin in migraine. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1975;2:57-63.
61. Hughes C, Kosterlitz HW, Smith TW. The distribution of methionine-enkephalin and leucine-enkephalin in the brain and peripheral tissues. *British Journal of Pharmacology*. 1977;61:639-647.
62. Saller CF, Stricker EM. Gastrointestinal motility and body weight gain in rats after brain serotonin depletion by 5,7-dihydroxytryptamine. *Neuropharmacology*. 1978; 17: 499-506.

63. Lance JW, Anthony M. Some clinical aspects of migraine. A prospective survey of 500 patients. *Archives Neurology*. 1966 ;15: 356-361.
64. Sicuteri F, Fanciullacci M, Del Bene F. Dopamine system and idiopathic headache. In: Sicuteri F, (ed). *Headache New Vistas*. Firenze: Biomedical Press; 1977: 27-32.
65. Polak JM, Bloom SR, Sullivan SN, Facer P, Pearse AG. Enkephalin-like immunoreactivity in the human gastrointestinal tract. *Lancet*. 1977 ;1: 972-974.
66. Konturek SJ. Opiates and the gastrointestinal tract. *American Journal of Gastroenterology*. 1980; 74: 285-291.
67. Centonze V. Sindrome dispeptica ed emicrania: espressione di un unico disordine neurotrasmettitoriale? *Hemicrania*. 1990; 2: 1-4.
68. Passchier J, Goudswaard P, Orlebeke JF, Verhage F. Age migraine and achievement motivation related? A psychophysiological study of responses to real-life achievement stress in young headache sufferers. *Functional Neurology*. Apr-Jun 1990; 5 (2) : 135-143.
69. Leijdekkers ML, Passchier J. Prediction of migraine using psychophysiological and personality measures. *Headache*. Jun 1990; 30 (7): 445-453.
70. Petrov VI, Romanov PA, Gorbunov VN, Naumov BA, Gordeev SA, Egorov OE. Clinico-anatomical basis for using the variants of proximal gastric vagotomy in the treatment of gastroduodenal ulcers. *Khirurgiia (Mosk)*. Dec 1990; 12: 18-23.
71. Tache Y, Stephens RL Jr, Ishikawa T. Central nervous system action of TRH to influence gastrointestinal function and ulceration. *Annual of New York Academic Science*. 1989; 553: 269-285.
72. Vacca G, Mary DA, Battoglia A, Grossini E, Molinari C. The effect of distension of the stomach on peripheral blood flow in anaesthetized. *Experimental physiology*. May 1996; 81(3): 385-386.

73. Lepard KJ, Chi J, Mohammed JR, Gidener S, Stephens RL Jr. Gastric antisecretory effect of serotonin: quantitation of release and site of action. *American Journal of Physiology*. Oct 1996; 271 (4 Pt 1): pE 669-677.
74. Gidener S, Lepard KJ, Stephens RL Jr. 8-OH-DPAT stimulates gastric acid secretion through a vagal-independent, adrenal mediated mechanism. *European Journal of Pharmacology (Netherlands)*. Sep 15 1995 ; 284 (1-2): 19-24.
75. Zigelman M, Appel S, Davidovitch S, Kuritzky A, Zahavi I, Akselrod S. The effect of verapamil calcium antagonist on autonomic imbalance in migraine. *Headache* Nov-Dec 1994; 34 (10): 569-577.
76. Cortelli P, Pierangeli G, Porchi P, Contin M, Baruzzi A, Lugesesi E. Autonomic nervous system function in migraine without aura. *Headache*. Jul 1991; 31 (7): 457-462.
77. I. Mavromichalis. T. Zamboukas. M. M. Giala.: Migraine of Gastrointestinal Origin. *European Journal of Pediatrics* 154 (1995) (5), p. 406-410.
78. J. Corniere e Cl Blain (Nantes). *Maladie Migraineuse et sécrétion acide gastrique.* La nouvelle presse medicale: 1(1972) (5), p.337-337.

EC YÖNERGİSİ VE YÖNELİK
DOKÜMANTASYON BİRİMİ

Jüri Başkanı

UYGUNDUR

Adı Soyadı (İmza)

Jüri Üyesi

UYGUNDUR

Adı Soyadı (İmza)

Jüri Üyesi

UYGUNDUR

Adı Soyadı (İmza)

Jüri Üyesi

UYGUNDUR

Adı Soyadı (İmza)

Jüri Üyesi

UYGUNDUR

Adı Soyadı (İmza)