

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**PEDİATRİK MİGREN BAŞ AĞRISI
HASTALARINDA OTONOMİK
DİSFONKSİYONUN ARAŞTIRILMASI**

DUYGU ELİTEZ

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2015

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

**PEDİATRİK MİGREN BAŞ AĞRISI
HASTALARINDA OTONOMİK
DİSFONKSİYONUN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Duygu Elitez

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Uluç Yiş

İÇİNDEKİLER

İçindekiler.....	ii
Tablo Listesi	iv
Şekil ve Grafik Listesi	v
Kısaltmalar Dizini	vi
Teşekkür	vii
1.Özet.....	1
2.Abstract.....	3
3.Giriş ve Amaç.....	5
4.Genel Bilgiler	6
4.1. Migren Prevalansı	6
4.2. Migren Patofizyolojisi	6
4.3. Migren Tanısı.....	8
4.4. Otonom Sinir Sistemi Fizyolojisi ve Anatomisi.....	10
4.4.1. Sempatik Sinir Sistemi	12
4.4.2. Parasempatik Sinir Sistemi	12
4.5. Otonom Sinir Sistemi Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi	12
4.5.1. Ortostatik Test.....	13
4.5.2. Sempatik Deri Yanıtları	13
4.5.3. Buz Testi	15
4.5.4. Ayağa Kalkmaya Verilen Kardiyovasküler Yanıt; 30:15 Oranı.....	15
4.5.5. Valsalva Oranı	15
4.5.6. Kalp Hızı Değişkenliği	16
4.5.7.Göz Kırpma Refleksi (Blink Refleks)	17
4.6. Migren ve Otonom Sinir Sistemi.....	19

5. Gereç ve Yöntem	24
5.1.Ortostatik Test.....	25
5.2. Buz Testi.....	25
5.3. Göz Kırpma Refleksi (Blink Refleks)	25
5.4. Sempatik Deri Yanıtları.....	26
5.5. Otonom Kardiyovasküler Testler	26
6. Bulgular	29
6.1. Ortostatik Test Bulguları	35
6.2. Buz Testi Bulguları.....	37
6.3. Sempatik Deri Yanıtı Bulguları	38
6.4. Ayağa Kalkmaya Verilen Kardiyovasküler Yanıt; 30:15 Oranı Bulguları	39
6.5. Valsalva Oranı Bulguları	39
6.6. Derin Solunum ve İstirahatte RR İnterval Değişkenliği Bulguları.....	39
6.7. Göz Kırpma Refleksi Bulguları	39
6.8. Korelasyon Analizi Bulguları	40
7. Tartışma	45
8. Sonuç	54
9. Kaynaklar.....	57
10. Ekler	63
Ek 1. Etik Kurul Onayı	
Ek 2. Veri Toplama Formu	
Ek 3. PedMIDAS Anketi	

Tablo Listesi**Sayfa no:**

Tablo 1. Normal solunum sırasında RR aralığının kayıtlanması	26
Tablo 2. Derin solunum sırasında RR aralığının kayıtlanması	27
Tablo 3. Valsalva oranının kayıtlanması	27
Tablo 4. Ayağa kalkmaya verilen kardiyovasküler yanıt ve 30:15 oranı	28
Tablo 5. Hasta ve kontrol grubu arasındaki cinsiyete ilişkin tanımlayıcı istatistikler	30
Tablo 6. Migren ve kontrol grubu olgularında yaşa ait tanımlayıcı istatistikler	30
Tablo 7. Migren, kontrol grubu ve tüm çalışma grubunun antropometrik verileri	31
Tablo 8. Hasta grubuna ait tanımlayıcı istatistikler	31
Tablo 9. Migren ve kontrol grubu sistolik ve diastolik kan basıncı ortalamaları ve karşılaştırılması	34
Tablo 10. Migren ve kontrol grubu olgularında ortostatik test sonuçlarının karşılaştırılması	37
Tablo 11. Migren ve kontrol grubunda sempatik deri yanıtlarının karşılaştırılması	38
Tablo 12. Migren ve kontrol grubu göz kırpma refleksi verilerinin karşılaştırılması	40
Tablo 13. Baş ağrısı sıklığı ile derin ve normal solunumdaki RR interval değişkenliği arasındaki korelasyon analizi bulguları	41
Tablo 14. Ortalama hastalık süresi ile ortostatik test, sağ R2 ve R2' latansı arasındaki korelasyon analizi bulguları	42

Sekil ve Grafik Listesi**Sayfa no:**

Şekil 1. Otonom sinir sisteminin şematik gösterimi	11
Şekil 2. Sempatik deri yanıtı kayıtlanması	14
Şekil 3. Göz kırpma refleksi arkının şematik gösterimi	18
Şekil 4. Hasta grubundaki olguların cinsiyet dağılımı	29
Şekil 5. Kontrol grubundaki olguların cinsiyet dağılımı	29
Şekil 6. Migren atağını tetikleyen risk faktörlerinin dağılım oranı	32
Şekil 7. Migren olgularında aile öyküsü	33
Şekil 8. Baş ağrısının analjezik kullanımına yanıtı	33
Şekil 9. Migren hastalarında PedMIDAS derecesinin dağılım oranları	35
Grafik 1. Baş ağrısı sıklığı ile normal solunum RRIV arasındaki ilişki	41
Grafik 2. Baş ağrısı sıklığı ile derin solunum RRIV arasındaki ilişki	42
Grafik 3. Blink refleksi sağ R2'yanıtı ile ortalama hastalık süresi arasındaki ilişki	43
Grafik 4. Blink refleksi sağ R2 yanıtı ile ortalama hastalık süresi arasındaki ilişki	43
Grafik 5. Analjezik kullanım sıklığı ile normal solunum RRIV arasındaki ilişki	44

Simgeler ve Kısaltmalar Dizini

ICHD-II : The International Classification of Headache Disorders Second Edition

ICHD-3 : The International Classification of Headache Disorders 3rd Edition

IHS : International Headache Society

PedMIDAS: Pediatric Migraine Disability Assesment Score

CGRP : Calcitonin Gene Related Peptide

SSS : Sempatik Sinir Sistemi

PSS : Parasempatik Sinir Sistemi

CN : Cranial Nerve

EMG : Elektromiyografi

EEG : Elektroensefalografi

D.E.Ü.T.F : Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

RRIV : Regular Interval Rate Variation

EKG : Elektrokardiyografi

LF : Low Frequency Heart Rate Fluctuation

SDNN : Standard Deviation of All NN Intervals

RMSSD : Root-Mean Square Differences of Successive R-R Intervals

TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, kişisel ve mesleki gelişimime katkıda bulunan saygıdeğer hocalarıma,

Tezimin planlanma ve yazım aşamasında bana yardımcı olan, saygıdeğer tez hocam Doç. Dr. Uluç Yiş'e,

Çok yoğun çalışma temposu içinde olmalarına rağmen bana zaman ayıran ve tezimin elektrofizyolojik testlerle ilgili kayıtlarının alınmasında yardımcı olan Nöroloji Bilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. İbrahim Öztura ve Uzm. Dr. Nurhak Demir'e,

Üzerimde büyük emeği olan, desteklerini benden esirgemeyen sevgili ailem ve eşime teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Duygu Elitez

1. ÖZET

PEDİATRİK MİGREN BAŞ AĞRISI HASTALARINDA OTONOMİK DİSFONKSİYONUN ARAŞTIRILMASI

Duygu Elitez

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Giriş: Çocukluk çağında baş ağrısı sık karşılaşılan bir yakınmadır. Çocukluk çağı primer baş ağrılarından en sık karşılaşılanı migren tipi baş ağrısıdır. Migren baş ağrısının patofizyolojik mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamıştır. Son yıllarda migrende otonom sinir sistemi fonksiyonunun etkilendiğini gösteren erişkin çalışmaları mevcut olmasına karşın çocukluk çağında bu alanda yapılmış çalışma sayısı kısıtlıdır. Bu çalışmanın amacı migrenli çocuklarda otonomik disfonksiyonun araştırılmasıdır.

Materyal-Metod: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Polikliniği'ne Haziran 2013- Haziran 2015 yılları arasında başvuran ve Uluslararası Baş Ağrısı Cemiyeti tarafından 2004 yılında yayınlanan ICHD-II (The International Classification of Headache Disorders Second Edition) tanı kriterlerine göre migren tanısı alan, altta yatan kronik hastalığı olmayan, normal fizik ve nörolojik bakı bulgularına sahip ve çalışmaya katılmayı kabul eden 30 hasta ve 20 kontrol grubu çalışmaya dâhil edilmiştir. Hastaların ilk başvuru sırasında demografik, antropometrik verileri alınmış ve baş ağrısının yaşam kalitesi üzerindeki etkisini değerlendirmek için PedMIDAS (Pediatric Migraine Disability Assessment Score) anketi kullanılmıştır. Çalışmanın bir sonraki basamağında ise otonom disfonksiyonu değerlendirmek için başağrısız dönemde elektrofizyolojik değerlendirme yapılmıştır. Bu değerlendirmede hastalarda 'ortostatik test, 30/15 oranı, buz testi, derin ve normal solunumda RR aralık değişkenliği, valsalva oranı, göz kırpma refleksi, sempatik deri yanıtları' değerlendirilmiştir. Kontrol grubundaki çocuklar ise başağrısı veya herhangi bir hastalık öyküsü olmayan sağlıklı bireylerden seçilmiştir.

Bulgular: Migren grubunda 20 kız (%66,7), 10 erkek (%33,3); kontrol grubunda 14 kız (%70), altı erkek (%30) birey mevcuttu. Çalışmaya katılan migren grubundaki bireylerin yaş ortalaması 13,2±2,6 yıl (8-17 yaş) iken, kontrol grubundaki bireylerin yaş ortalaması 12,7±3,5 yıl (7-17 yaş) olarak bulundu. Migren grubundaki 19 (%66,3) hastanın ailesinde en az bireyde

migren tanısı vardı. Migren ve kontrol grubunda buz testi, sempatik deri yanıtları, göz kırpma refleksi, derin ve normal solunumda RR aralık değişkenliği, 30:15 oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Migren grubunda sempatik hipofonksiyonu gösterecek şekilde daha sık ortostatik hipotansiyon ($p=0,019$), ortalama hastalık süresi ile ortostatik test sırasında ayağa kalkmadan önce ve beşinci dakikada ölçülen sistolik kan basıncı arasında negatif korelasyon (sırasıyla $p=0,013$; $p=0,029$), migren atağı süresi ile ortostatik test sırasında ölçülen onuncu dakika sistolik ve diastolik kan basınçları arasında negatif korelasyon (sırasıyla $p=0,047$; $p=0,03$), migren atağı süresi ile buz testi öncesi ölçülen sistolik, diastolik kan basıncı ve buz testi sonrası diastolik kan basıncı, kalp atım hızı arasında negatif korelasyon (sırasıyla $p=0,004$; $p=0,038$; $p=0,031$; $p=0,04$) ve PedMIDAS skoru ile buz testi öncesi sistolik kan basıncı, buz testi öncesi kalp atım hızı ve buz testi sonrası kalp atım hızı arasında negatif korelasyon saptandı (sırasıyla $p=0,029$; $p=0,029$; $p=0,031$). Parasempatik hiperfonksiyonu destekleyecek şekilde valsava oranı migren grubunda daha yüksek saptanırken ($p=0,035$), baş ağrısı sıklığı ile derin ve normal solunum RR aralık analizi arasında negatif korelasyon saptanması (sırasıyla $p=0,055$; $p=0,003$) ve analjezik kullanım sıklığı ile normal solunum RR aralık değişkenliği arasında negatif korelasyon bulunması ($p=0,041$) ağrı sıklığı ve şiddeti arttıkça parasempatik hipofonksiyon ortaya çıktığını düşündürmüştür. Ortalama hastalık süresi ile göz kırpma refleksi R2 ve R2' latansı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (sırasıyla $p=0,028$; $p=0,027$).

Sonuç: Çalışmamızda pediatrik migrende otonom sinir sistemi fonksiyonlarının etkilendiği, sempatik ve parasempatik sinir sistemi arasındaki dengenin bozulduğu saptanmıştır. Trigeminovasküler yolak fonksiyonlarını değerlendirmeye yarayan göz kırpma refleksi sonuçlarına göre R1 latansının normal olması oligosinaptik arkın korunduğunu gösterirken; R2, R2' latansının hastalık süresi uzadıkça artması migrenli bireylerde beyin sapı internöron kısmının baskılandığı ve R2 yanıtını oluşturan polisinaptik yolağın etkilendiğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Migren, otonom sinir sistemi, göz kırpma refleksi, sempatik deri yanıtı.

2. ABSTRACT

EVALUATION OF AUTONOMIC DYSFUNCTION IN PEDIATRIC MIGRAINE PATIENTS

Duygu Elitez

Dokuz Eylul University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics

Introduction: Headache in childhood period is a common condition. The most important and frequent cause of primary childhood headache is migraine. The pathophysiologic mechanisms of migraine are yet to be understood. Although recent studies has showed that autonomic nervous system in adult migraine patients is affected by this condition, there are few studies evaluating this relation in childhood period. The aim of this study is to investigate autonomic dysfunction in pediatric migraine patients.

Methods: Patients were admitted to Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine, Pediatric Neurology Department between June 2013 and June 2015; and were diagnosed as migraine according to The International Classification of Headache Disorders Second Edition (ICHD-II) which had been published by International Headache Society (IHS) in 2004; who had not any chronic diseases, normal physical neurologic examination and gave consent to be a part of the study were included to the study. Thirty migraine patients and twenty control patients were included. When the patients firstly admitted to the outpatient setting, their demographic and anthropometric measurements were taken. In order to evaluate autonomic dysfunction, orthostatic test, 30:15 ratio, cold pressor test, heart rate responses to deep and normal breathing, valsalva ratio, blink reflex, sympathetic skin response test were used. Patients in control group were selected from children that had not any other diseases or headache.

Results: There were 20 female (67,7%) and ten male (33,3%) patients in migraine group; 14 female (70%) and six male (30%) patients in control group. The mean age was $13,2 \pm 2,6$ years (8-17 years) in migraine group and $12,7 \pm 3,5$ years (7-17 years) in control group. Nineteen patients (66,3%) in migraine group had a family history of migraine. In terms of cold pressor test, sympathetic skin response test, blink reflex, heart rate responses to deep and normal breathing, statistically significant difference between two groups could not be detected. Consistently with sympathetic hypofunction in migraine group, more frequent orthostatic hypotension ($p=0,019$), negative correlation between average disease duration and systolic blood pressure in lying position and fifth minute in standing position during orthostatic test ($p=0,013$; $p=0,029$ respectively), negative correlation between migraine attack duration and

systolic and diastolic blood pressures tenth minute during orthostatic test ($p=0,047$; $p=0,03$ respectively), negative correlation between migraine attack duration and systolic and diastolic blood pressures before cold pressure test, diastolic blood pressure and heart rate after cold pressure test ($p=0,004$; $p=0,038$; $p=0,031$; $p=0,04$, respectively) and negative correlations between PedMIDAS (Pediatric Migraine Disability Assessment Score) and systolic blood pressure and heart rate before cold pressure test and heart rate after cold pressure test ($p=0,029$; $p=0,029$; $p=0,031$, respectively) were detected. In consistency with parasympathetic hyperfunction, migraine group had higher Valsalva ratio ($p=0,035$). Negative correlation between headache frequency and heart rate response to deep and normal breathing ($p=0,055$; $p=0,003$, respectively), and negative correlation between analgesic usage frequency and heart rate response to normal breathing ($p=0,041$) in migraine group were considered to be related to parasympathetic hypofunction. Positive correlation between average disease duration and blink reflex R2 and R2' latency was detected in migraine group ($p=0,028$; $p=0,027$, respectively).

Conclusion: Our study revealed that autonomic nervous system functions are effected in pediatric migraine and balance between sympathetic and parasympathetic nervous system is disrupted. According to blink reflex results which assess trigeminovascular pathway functions, normal R1 latency shows preservation of oligosynaptic arc. Increase in R2, R2' latency along with the increase in disease duration reveals inhibition at interneuron level of brainstem and involvement of polysynaptic pathway that creates R2 response in patient with migraine.

Keywords: Migraine, autonomic nervous system, blink reflex, sympathetic skin response.

3. GİRİŞ VE AMAC

Baş ağrısı çocuk ve adölesanlarda sık rastlanan bir yakınmadır [1–3]. Yapılan toplum merkezli çalışmalarda elde edilen sonuçlara göre çocukların %60’ ında başağrısı yakınması mevcuttur [3]. Prevalansı yedi yaşta %37-51 iken, ergenlikte %57-82 ye ulaşır [4]. Ülkemizde yapılan epidomiyolojik çalışmalarda çocukluk çağı rekürren baş ağrısı prevelansı %45,7-49,2 ve migren prevalansı %7,2-9,7 olarak tespit edilmiştir [5–9]. Toplum bazlı çalışma koşullarını tam olarak sağlayan 50 makaleden yapılan kümülatif analize göre çocuk ve adölesanlardaki migren prevalansı %7,7 bulunmuştur. Aynı çalışmada çocuk ve adölesan kızlardaki migren prevelansı %9,7 olarak saptanmıştır. [3]. Oniki yaşa kadar her iki cinsiyette migren sıklığı benzerken 12 yaştan sonra kız cinsiyette prevalans daha yüksektir [2,10]. Yapılan çalışmalarda migren patofizyolojisinde sempatik ve parasempatik sinir sistemi disfonksiyonun rol oynayabileceği belirtilmiştir. Bu çalışmaların çoğu erişkin çalışmaları olup çocukluk çağında yapılan çalışma sayısı kısıtlıdır [11–15]. Erişkin migreninde otonomik fonksiyonları irdeleyen çalışmaların bazılarında otonom sinir sistemi fonksiyonları normal olarak bulunurken bazı çalışmalarda sempatik ve/veya parasempatik sinir sistemi disfonksiyonu olduğu gösterilmiştir [16–28].

Bu çalışmada ‘ortostatik test, 30/15 ratio, buz testi, derin ve normal solunumda RR aralık değişkenliği, valsalva oranı, göz kırpma refleksi, sempatik deri yanıtları’ kullanılarak otonom sinir sistemi fonksiyonlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Migren Prevalansı:

Migren; tekrarlayıcı, kronik, bulantı, kusma, fotofobi, fonofobi gibi otonom semptomların eşlik ettiği sık rastlanan bir primer baş ağrısı nedenidir [29].

Rekürren baş ağrısı çocukluk çağında sık rastlanan bir sorundur. Poyrazoğlu ve arkadaşlarının 259428 çocukla yaptığı epidemiyolojik çalışmada rekürren baş ağrısı sıklığı %47,5 bildirilmiştir [5]. İzmir bölgesinde 2484 çocukla yapılan çalışmada rekürren baş ağrısı prevalansı %45,7, migren tipi baş ağrısı sıklığı %21,3 saptanmıştır [8]. Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada ise çocukluk çağında baş ağrısı prevalansı %78,7, migren tipi baş ağrısı %18,6, gerilim tipi baş ağrısı %57,5 saptanmıştır [30] .

Migren, sıklıkla çocuğun işlevselliğini olumsuz etkileyen orta veya ağır şiddette fiziksel aktivite ile artan bir baş ağrısıdır. Baş ağrısına ataksi, parestezi, tinnitus, vertigo, diplopi gibi geçici nörolojik bulgular eşlik edebilir. Çocuklarda migren baş ağrısı bilateral (bifrontal, bitemporal) olabilir ve atağın süresi erişkinlerden daha kısa olup iki saate kadar düşebilir [29]. Enfeksiyon varlığı, akademik yılın başı, dört saatten fazla televizyon izlemek, uzun süre bilgisayar kullanmak, parlak ışık gibi faktörler migren atağını tetikleyebilir [31].

4.2. Migren Patofizyolojisi:

Migren patofizyolojisini tek bir teori açıklayamaz. Daha önceden en popüler teori baş ağrısının kan damarlarındaki vazodilatasyon, auranın ise vazokonstriksiyon sonucu oluştuğunu savunan vasküler teoridir. Zonklayıcı baş ağrısının oluşmasında vazodilatasyon rol oynasa da baş ağrısı santral nörovasküler kontrol mekanizmalarındaki instabilite sonucu oluşmaktadır [32,33].

Migren patogenezinde diğer bir mekanizma ise trigeminal sinirin spinal nukleusundan ve bazal talamik nukleustan aşırı deşarjın neden olduğu anormal trigeminal reflekstir. Migren atağı sırasında singulat girusta, görsel ve işitsel kortekste ve beyin sapında PET (Pozitron Emisyon Tomografi) ile yapılan görüntülemelerde artmış kan akımı saptanmıştır. Bu durum bu bölgelerin migren patogenezinde rol oynadığını göstermektedir [34]. Trigeminal sinirin stimülasyonu sonucu salınan Substans P, CGRP (Calcitonin Gene Related Peptide) ve diğer

vazoaktif polipeptitler ağrıya hassas yapılarda ‘nörojenik inflamasyon’ ile baş ağrısına neden olmaktadır [35].

Migren patogeneğinde serotonin de önemli rol oynar. Erişkin hastalarda yapılan çalışmalarda migren atağı sırasında azalmış serotoninergik fonksiyonun kranial damarlarda vazodilatasyona ve trigeminal sinir sensitizasyonuna yol açtığı saptanmıştır [36].

Migrenin aura fazının oluşmasında ise ‘kortikal yayılan depresyon’ un rol oynadığı düşünülmektedir. Serebral kortekse yayılan nöronal depolarizasyon dalgası ve kortikal hipoperfüzyon migrende aura oluşumunu açıklamaktadır [35].

Aurasız bir migren atağı üç fazda ilerler, auralı migren atağında ise aura baş ağrısından hemen önce oluşur.

Prodrom Fazı: Baş ağrısı başlamadan yaklaşık ≥ 24 saat önce başlayan öfori, irritabilite, iştah artışı, konstipasyon, esneme artışı gibi affektif ve vejetatif semptomları içerir.

Aura Fazı: Sıklıkla görsel auraya rastlanır. Görsel aura noktalar, renkli ışıklar şeklinde olabilir. Duyusal aura ise sıklıkla dudakta veya yüzün bir kısmında karıncalanma ile başlar fakat ağız, bukkal mukoza ve dil de etkilenebilir. Yavaş yayılan pozitif semptomları negatif semptomların takip etmesi auranın karakteristik özelliğidir [37]. Pek çok hastada aura baş ağrısı başlamadan otuz dakika önce gelişir ve beş-yirmi dakika sürer, fakat bazı hastalarda aura baş ağrısı sırasında gelişebilir [38].

Baş ağrısı Fazı: Baş ağrısı pulsatil, zonklayıcı vasıftadır. Çocuklarda baş ağrısı sıklıkla bitemporal, bifrontal veya jeneralizedir [38]. Adölesanlarda %60-70 oranında lokalizedir, %30 oranında ise generalize veya bitemporal olabilir. Baş ağrısı tipik olarak hızlı baş hareketleri ve fiziksel aktivite ile artar. Migreni olan çocuk ve adölesanlarda kranial otonomik semptomlar baş ağrısına eşlik edebilir [29].

Düzelme Fazı: Hastalarda sıklıkla tükenmişlik, yorgunluk görülmesine rağmen daha az sıklıkta öfori de görülebilmektedir [38].

4.3. Migren Tanısı:

Migren tanısı karakteristik semptomların tespit edilmesi ile konulur. Bunun için tüm dünyada kullanılan standart Uluslararası Baş ağrısı Cemiyeti (International Headache Society, IHS) tanı kriterleri kullanılır [29].

Uluslararası Baş ağrısı Topluluğu (IHS) , ICHD -3 (The International Classification of Headache Disorders 3rd edition)

1. Migren

1. 1. Aurasız migren

1. 2. Auralı migren

1.2.1. Tipik auralı migren

1.2.1.1. Baş ağrılı tipik aura

1.2.1.2 Baş ağrısız tipik aura

1.2.2. Beyin sapı auralı migren

1.2.3 Hemiplejik migren

1.2.3.1. Ailesel hemiplejik migren

1.2.3.1.1. Ailesel hemiplejik migren tip 1

1.2.3.1.2. Ailesel hemiplejik migren tip 2

1.2.3.1.3. Ailesel hemiplejik migren tip 3

1.2.3.1.4. Ailesel hemiplejik migren, diğer lokuslar

1.2.3.2. Sporadik hemiplejik migren

1.2.4. Retinal migren

1.3. Kronik Migren

1.4. Migren komplikasyonları

1.4.1. Migren statusu

1.4.2. İnfarkt olmaksızın sürekli aura

1.4.3. Migrene bağlı enfarkt

1.4.4. Migren aurasının tetiklediği nöbet

1.5. Olası migren

1.5.1. Aurasız olası migren

1.5.2. Auralı olası migren

1.6. Migren ile ilişkili olabilecek epizodik sendromlar

1.6.1. Tekrarlayan gastrointestinal bozukluklar

1.6.1.1. Siklik kusma sendromu

1.6.2.2. Abdominal migren

1.6.2. Bening paroksizmal vertigo

1.6.3. Bening paroksizmal tortikolis

Çocukluk çağı aurasız migren tanısı için kullanılan IHS tanı kriterleri;

A - B-D kriterlerini tamamen karşılayan en az beş atağın bulunması

B - 4-72 saat arası süren baş ağrısı ataklarının (tedavi edilmemiş veya başarısız tedavi edilmiş) olması, (Ağrı süresi çocukluk dönemi için 2-72 saat kabul edilir.)

C- Baş ağrısının aşağıdaki kriterlerden en az ikisini karşılaması

1. Tek taraflı lokalizasyon (tek taraflı ya da iki taraflı frontotemporal yerleşim)

2. Zonklayıcı nitelikte olma

3. Orta veya ağır şiddette ağrı

4. Rutin fiziksel aktivite ile agree olma veya rutin fiziksel aktiviteleri engelleyici özellikte olma (örneğin yürüme veya merdiven çıkma)

D-Baş ağrısı süresince aşağıdakilerden en az birinin olması

1. Bulantı ve/veya kusma

2. Fotofobi ve fonofobi

E-Bulguların başka bir bozukluğa bağlı olmaması.

Bu kriterleri karşılayan beşten az atak olması olası aurasız migren olarak tanımlanır. Küçük çocuklarda bulantı, fotofobi, fonofobi çocuğun ifadesi olmaksızın çocuğun davranışlarından da anlaşılabilir. Migren atakları kranial otonom semptomlarla ve kütanöz allodoni semptomları ile ilişkili olabilir. Aurasız migren sıklıkla menstruasyon dönemi ile ilişkilidir [29].

Çocukluk çağı auralı migren tanısı için kullanılan IHS tanı kriterleri;

A. B-D kriterlerini karşılayan en az iki atak

B. Tamamen geri dönüşümlü bir veya daha fazla aura semptomunun olması

1.Görsel semptomlar; pozitif özellikleri (yanıp sönen ışıklar veya çizgiler) ve/veya negatif özellikleri (görme kaybı) içeren

2. Duyusal semptomlar; pozitif özellikleri (karıncalanma, uyuşma) ve/veya negatif özellikleri (hissizlik) içeren

3. Konuşma bozukluğu
4. Motor
5. Beyin sapı
6. Retinal

C. Aşağıdaki dört özellikten en az ikisinin olması

1. Beş dakika ve üzerinde sürede yavaş yavaş gelişen bir veya daha fazla aura semptomun olması ve/veya iki veya daha fazla semptomun ardarda oluşması
2. Her bir semptomun beş dakikadan uzun ve 60 dakikadan kısa sürmesi (Motor semptomlar 72 saat devam edebilir.)
3. En az bir aura semptomunun tek taraflı olması (Afazi tek taraflı semptom olarak kabul edilebilir.)
4. Ağrının aura sırasında veya 60 dakika içinde başlaması

D. Baş ağrısının diğer hastalıklara bağlı olmaması

Daha önce çocukluk çağı periyodik sendromları olarak tanımlanan bir grup hastalık son kılavuzda migren ilişkili epizodik sendromlar olarak isimlendirilmiştir. Bu grup içerisinde; tekrarlayan gastrointestinal bozukluklar (sıklık kusma sendromu, abdominal migren), benign paroksizmal vertigo, benign paroksizmal tortikolis yer almaktadır [29].

4.4. Otonom Sinir Sistemi Fizyolojisi ve Anatomisi

Otonom sinir sistemi vücudun kalp hızı, kan basıncı, vücut sıcaklığı, iştah, sıvı elektrolit dengesi, terleme, idrar çıkışı, stres yanıtı gibi fonksiyonları düzenleyerek kardiyavasküler, gastrointestinal homeostazı sağlar.

Santral sinir sisteminde otonom fonksiyonları düzenleyen tek bir merkez yoktur; fakat çeşitli sistemlerden gelen girdiler yüksek kortikal merkezler ile etkileşerek otonom aktiviteyi oluşturur.

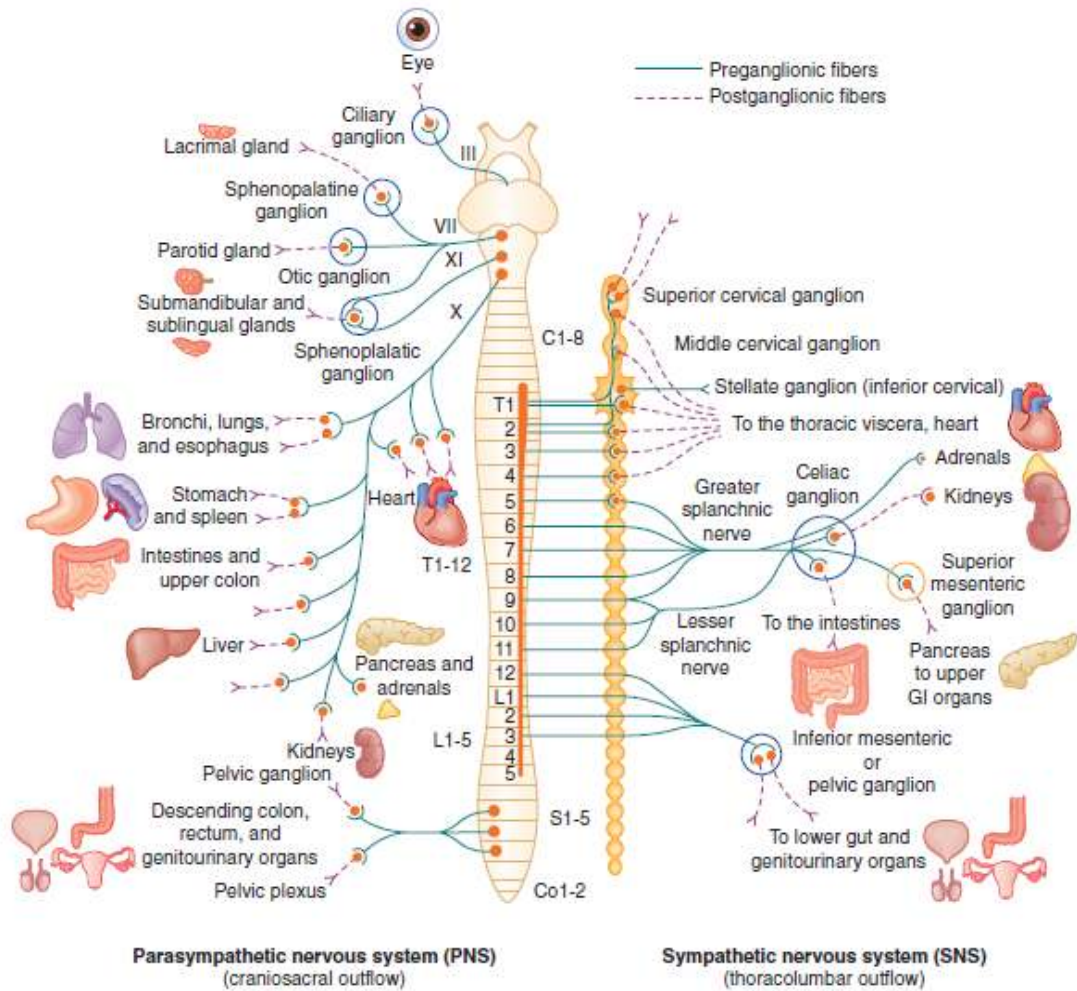
Otonom sinir sistemi anatomik ve fonksiyonel olarak sempatik sinir sistemi ve parasempatik sinir sistemi olarak ikiye ayrılır. Pek çok yazar enterik sinir sistemini otonom sinir sisteminin üçüncü komponenti olarak kabul etmektedir [39,40].

Sempatik sinir sistemi spinal kordun torakolumbar segmentleri tarafından kontrol edilirken, parasempatik sinir sistemi beyin sapı nukleusları ve spinal kordun sakral segmentleri tarafından kontrol edilir.

Pekçok organ sistemi hem sempatik sinir sistemi (SSS) hem de parasempatik sinir sistemi (PSS) tarafından kontrol edilir. Farklı organ sistemlerinde istirahat halinde parasempatik sinir sistemi veya sempatik sinir sistemi baskın haldedir; bu durum farklı patofizyolojik hâllerde ve farklı yaş gruplarında değişkenlik gösterebilir.

Genellikle sempatik sinir sistemi vasküler düz kas aktivitesi, kalp kası, adrenal bez aktivitesini ve genel olarak ‘fight or flight’ yanıtını düzenler. PSS ise salivasyon, lakrimasyon, ürinasyon, beslenme, defekasyon, seksüel aktiviteyi düzenler ve ‘rest and digest’ yanıtından sorumludur.

Otonom sinir sistemi şematik olarak Şekil 1’de gösterilmiştir [40].



Şekil 1. Otonom sinir sisteminin şematik gösterimi

4.4.1. Sempatik Sinir Sistemi

Sempatik sinir sisteminin pregangliyonik lifleri T1-L2/3 lifleri arasında uzanır ve intermediolateral sütunu oluşturur. Sempatik sinir sistemi preganglionik liflerinin bir kısmı paravertebral ganglionlarda sonlanırken bir kısmı ise prevertebral (superior/inferior mezenterik, çölyak) ganglionlarda sonlanır. Paravertebral ganglionun postganglionik liflerinin bir kısmı CN (cranial nerve) 9, 10, 12 ve damar duvarı, kalp kası, bronkopulmoner sistem, ter bezleri, mesane ve barsak düz kaslarını inerve eder. Genel olarak sempatik sinir sisteminin aktivasyonu ile kardiyovasküler sistemde kan basıncı artışı, periferik dirençte, kardiyak outputta ve kalp hızında artış saptanır. Ayrıca pupiller dilatasyon, terlemede artış, bronkodilatasyon da sempatik sinir sisteminin etkilerindendir [39,40].

4.4.2. Parasempatik Sinir Sistemi

Kranial ve sakral kısımdan oluşur. Pregarliyonik parasempatik nöronların kranial parçasını CN 3,7 9, 10 ve bunların beyin sapındaki nükleusları oluşturur. Üçüncü kranial sinirin parasempatik nükleusu Edinger-Westphal çekirdeğidir ve mezensefalonda yer alırken yedinci kranial sinirin çekirdeği nükleus salivatorius superior ve nükleus lakrimalis ponsta, dokuzuncu kranial sinirin çekirdeği nükleus salivatorius inferior bulbusta, onuncu kranial sinirin ise nükleus ambiguus, bulbusta yer alır. En geniş parasempatik sinir ağı onuncu kranial sinire aittir. Onuncu kranial sinir (Nervus Vagus) kalp, akciğer, özefagus, mide, ince barsak, kolonun proksimal kısmı karaciğer ve üreterin üst kısmının parasempatik inervasyonunu sağlar [39]. Sakral parasempatik pregangliyonik nöronlar ise S2-4 segmentlerine lokalizedir. Parasempatik sinir sisteminin aktivasyonu ile genel olarak pupil kontraksiyonu, kalp hızında yavaşlama, periferik vazodilatasyon, bronkokonstriksiyon ve mesane kontraksiyonu sağlanır [39] .

4.5. Otonom Sinir Sistemi Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Otonom sinir sistemi disfonksiyonu, ortostatik hipotansiyon, kalp hızı atım değişkenliği, sıcak intoleransı, anormal terleme, konstipasyon, diyare, inkontinans, seksüel disfonksiyon, ağız kuruluğu, akomodasyon kaybı gibi pek çok semptomu yol açabilir. Otonom sinir sistemi disfonksiyonu nörodejeneratif hastalıklar, travma sonrası, neoplastik hastalıklar, diyabetes mellitus, Guillain–Barre’ sendromu, HIV enfeksiyonu, amiloidoz, porfiriya, alkolizm, üremi, ailesel nöropatiler (Riley Day Sendromu) gibi pek çok hastalıkta görülebilir [41].

Otonom sinir sistemi fonksiyonlarının değerlendirilmesi klinik nörofizyolojinin önemli bir alanıdır ve bunun için pek çok test kullanılır. Sempatik sinir sistemi fonksiyonlarını değerlendirmek için ortostatik test, sempatik deri yanıtları, sudomotor akson refleksi testi, buz testi, izometrik egzersiz testi, mental stres testi, termoregulator ter testi kullanılırken; parasempatik sinir sistemini değerlendirmek için ise derin ve normal solunumda R-R aralığı analizi, valsalva oranı, pupiller fonksiyonların değerlendirilmesi, 30:15 oranı kullanılır [41].

Bizim çalışmamızda sempatik sinir sistemi fonksiyonunu test etmek için ortostatik test, sempatik deri yanıtları, buz testi kullanıldı.

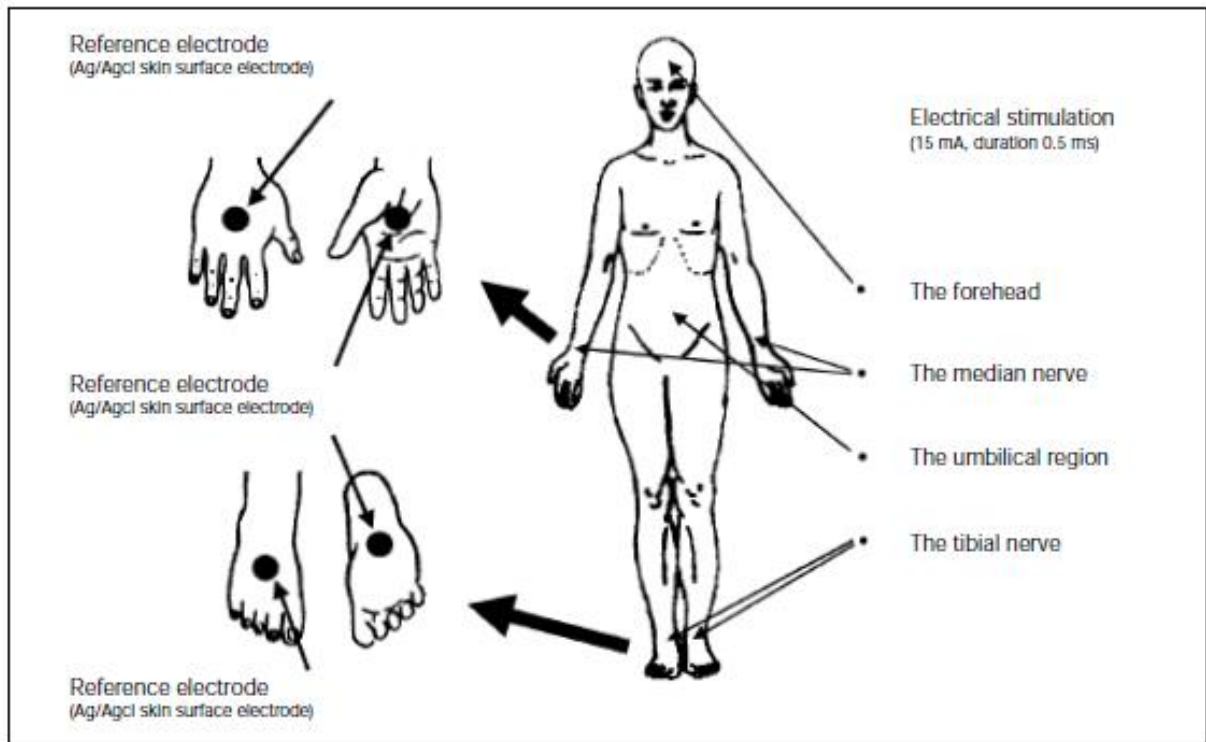
4.5.1. Ortostatik Test

Sistolik kan basıncında 20 mmHg, diastolik kan basıncında ayağa kalktıktan sonra üç dakika boyunca 10 mmHg' dan fazla düşüş saptanması ortostatik hipotansiyon olarak adlandırılmaktadır. Test sırasında ayakta dururken basınca hassas mekanoreseptörlerin uyarılması ile kalp hızı artmakta, vazokonstriksiyon oluşmakta daha sonra otonom disfonksiyon nedeni ile sempatik tonus kaybedilmekte, vazodilatasyon, hipotansiyon ve bradikardi gelişmektedir. Mekanizma Bezold-Jarisch refleksi ile açıklanmaktadır [41]. Ayağa kalktıktan sonra kan basıncının daha düşük saptanması sempatik sinir sistemi hipofonksiyonu olarak değerlendirilirken, daha yüksek kan basıncı değerleri saptanması sempatik sinir sistemi hiperfonksiyonu olarak değerlendirilir. Kalp atım hızının normale göre daha az artış göstermesi ise parasempatik sinir sistemi hipofonksiyonu olarak değerlendirilir.

4.5.2. Sempatik Deri Yanıtları

Sempatik deri yanıtı; verilen çeşitli uyarılara yanıt olarak ortaya çıkan, kayıtlanan bölgedeki ekrin ter bezi hücre membranındaki iyon transferi sonucu cilt yüzeyinde oluşan anlık voltaj değişikliği olarak tanımlanır [42]. Sempatik kolinerjik (sudomotor) fonksiyonu değerlendirmek için kullanılan invaziv olmayan bir yöntemdir. Posterior hipotalamus, yukarı beyin sapı retiküler formasyon tarafından kontrol edilen değişken amplitüd, latans, dalga formu ve habitüasyon fenomeni gösteren bir reflekstir [43]. Refleksin afferent yolağı multipl ve çok değişken olabilir. Görsel, işitsel, taktil, termal veya visseral afferentler sempatik deri yanıtının afferent yolağını oluşturabilir. Ektodermal elektriksel aktivite santral sinir sisteminde limbik yapılar, hipotalamus, kontralateral premotor alan ve bazal ganglionlar

içerisinde oluşur. Bilinen en önemli efferent yol hipotalamustan başlayıp mezensefalon, pons, üst bulber bölgeden ipsilateral olarak inmektedir. Omurilikteki intermediolateral kolonda yer alan pregangliyonik sempatik nöronlara uzanır ve konumu anterolateraldir. Bu liflerin çoğu çaprazlaşarak torakolomber pregangliyonik nöronlarla sinaps yapar. Torakolomber intermediolateral kolonda yer alan sempatik pregangliyonik nöronların sudomotor aktivite ile ilgili olanları paravertebral sempatik gangliyonlarla sinaps yapar ve buradan çıkan ikinci sıra sempatik efferent nöronlar deride ter bezlerine gider. Efferent postgangliyonik sempatik lifler ince, myelinli veya myelinsiz C liflerinden oluşur [44].



Şekil 2. Sempatik deri yanıtı kayıtlanması

Kayıt için genelde cilt rezistansının düşük olduğu avuç içi ve ayak tabanı tercih edilir. Test için EMG (Elektromiyografi) cihazı kullanılır. Kayıt sırasında oda ısısı 24-26 C° olmalıdır. Testin uygulanması sırasında hasta sakin ve rahat bir ortamda olmalı ve test öncesinde cilt yüzeyi mutlaka temizlenmelidir. Elektriksel uyarı genellikle üst ekstremitelerde median sinir trasesine, alt ekstremitelerde ise posterior tibial sinir trasesine uygulanır. Uyarıdan ilk defleksiyona kadar geçen süre latansı gösterirken amplitüd ise negatif ve pozitif pik arasındaki mesafe ölçülerek hesaplanmaktadır. Ölçülen latansın normal değerden daha uzun,

amplitüdün ise daha düşük saptanması sempatik sinir sistemi hipofonksiyonu olarak değerlendirilir [41,43]. Sempatik deri yanıtı kayıtlanma alanları Şekil 2’ de gösterilmiştir [45].

4.5.3. Buz testi

Sempatik sinir sistemi foksiyonunu ölçmeye yarayan bir testtir. Hastanın soğuk suya maruziyeti ile kan basıncındaki ve kalp hızındaki değişim kayıtlanır [41]. Sağlıklı bireylerde vasküler sempatik yanıt ile periferik direnç artışı ve kan basıncı ve kalp hızı artışı saptanır. Kalp hızı ve kan basıncının artış göstermemesi sempatik sinir sistemi hipofonksiyonu olarak değerlendirilir.

Çalışmamızda parasempatik sistem fonksiyonlarını değerlendirmek için 30:15 oranı, valsalva oranı, derin ve normal solunumda RR aralık değişkenliği kullanıldı.

4.5.4. Ayağa Kalkmaya Verilen Kardiyovasküler Yanıt; 30:15 Oranı

Kardiyovagal fonksiyonları değerlendiren bir testtir. Ayağa kalkma ile üç ve 12 saniyede taşikardi ve takiben 20 saniye bradikardi yanıtı oluşur. Bu oran elektrokardiyografi kaydı ile yaklaşık 30. saniyede saptanan en uzun R-R (bradikardi) ve yaklaşık 15.saniyede saptanan en kısa R-R (taşikardi) mesafesinin oranı ile saptanır [46]. Bu oranın azalması parasempatik sistem hipoaktivitesini gösterirken, normal değerlerden daha yüksek saptanması parasempatik sistem hiperaktivitesini gösterir [12,41].

4.5.5. Valsalva Oranı

Valsalva manevrası sırasında elde edilen en uzun R-R mesafesi ve en kısa R-R mesafesi kullanılarak hesaplanır. Parasempatik otonom fonksiyonları gösteren bir testtir. Valsalva manevrasına verilen normal kardiyak yanıt dört fazdan oluşur. Birinci fazda geçici, birkaç saniye süre ile intratorasik basıncın artmasına yanıt olarak kan basıncında artış saptanır. İkinci fazın erken fazında venöz dönüş azalmasına bağlı olarak stroke volüm, kardiyak output ve kan basıncı azalırken yaklaşık dört saniye süren geç fazında kan basıncı eski değerine ulaşır ve kalp hızı da artar. En yüksek kalp hızı bu fazda saptanır. Kan basıncının eski değerine ulaşması periferik vasküler dirençte artış ile sağlanır. Üçüncü fazda pulmoner venöz yataktan kanın yer değiştirmesi ile kan basıncı azalır. Dördüncü fazda ise kan basıncı artmaya, kalp hızı ise azalmaya başlar ve en düşük kalp hızı bu fazda kaydedilir. Normal aralıktan daha düşük değerler saptanması parasempatik sistem hipoaktivitesini gösterirken daha yüksek

saptanması parasempatik sistem hiperaktivitesini gösterir ve bu oran yaş ile birlikte azalır [41].

4.5.6. Kalp Hızı Değişkenliği

Kalp hızı değişkenliği ortalama kalp hızındaki dalgalanmanın analiz edilmiş şeklidir. Parasempatik ve sempatik sinir sisteminin kalp hızı üzerindeki etkisini ölçmeye yarayan bir testtir. R-R aralık analizleri kardiyak otonom nöropatiyi göstermek için kullanılan invaziv olmayan kullanışlı bir testtir.

Sinüs ritmine sahip sağlıklı bireylerde normal günlük aktiviteler sırasında kalp hızı ve dolayısıyla R-R aralığı atımdan atıma farklılık göstermektedir; bu fizyolojik bir olaydır. Kalp hızındaki bu değişiklikler solunum, kan basıncındaki dalgalanmalar, barorefleks mekanizmalar, hormonal (esas olarak renin anjiotensin sistemi) değişiklikler ve termoregülasyon ile oluşsa da kalp hızı ve ritmi esas olarak otonom sinir sisteminin kontrolü altındadır. Otonom sinir sisteminin bu kontrolü sempatik ve parasempatik sinir sistemi arasındaki denge tarafından sağlanmaktadır [47]. Kalp hızı değişkenliği eşlik eden hastalık varlığı, çevresel faktörler ve yaş ile değişmektedir. Örneğin yaş, pulmoner hastalık, kalp yetmezliği ve santral sinir sistemi depresyonu gibi durumlarda azalmaktadır [41]. Sempatik sistem hiperaktivasyonu, parasempatik sistem hipoaktivasyonu kalp hızı değişkenliğinde azalmaya neden olur.

Kalp hızı değişkenliği EKG (elektrokardiyografi) kayıtları üzerinden frekans ve zaman bağımlı teknikler kullanılarak ölçülmektedir. Dinlenim halinde R-R aralık analizi, derin solunumda R-R aralık analizi, valsalva manevrasına verilen kalp hızı değişkenlik yanıtı, ayağa kalkmaya verilen kalp hızına değişkenlik yanıtı zaman bağımlı metodlar arasındadır [47].

Derin solunum ve istirahat halindeki kalp hızı değişkenliği parasempatik fonksiyonu gösteren bir testtir. İnspiryumda kalp hızının artması ekspiryumda azalması sinüs aritmisi olarak isimlendirilir ve fizyolojik bir durumdur ve esas olarak vagal sinirin kontrolü altındadır [41]. Derin inspiyumda parasempatik sistem aktivitesi azalır ve dinlenim durumuna göre daha düşük RR aralık değişkenliği saptanır [15].

Normal veya derin solunum sırasında kaydedilen RR aralık değişkenliğinin normalden düşük saptanması parasempatik sistem hipoaktivitesini gösterirken daha yüksek saptanması parasempatik sistem hiperaktivitesini gösterir [41].

4.5.7.Göz Kırpma Refleksi (Blink Refleks)

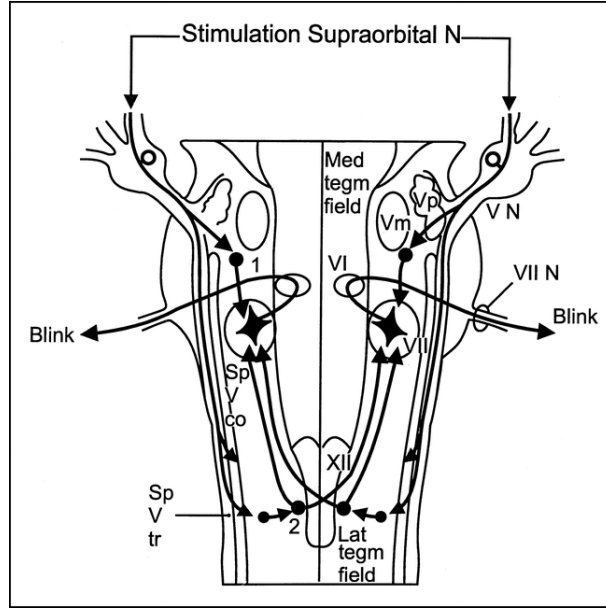
Göz kırpma refleksi istemli, spontan veya refleks olarak yaratılabilen, göz gibi çok önemli bir organı korumaya yönelik bir devinim kompleksidir. Göz kırpma devinimi levator palpebra kasının tonik aktivitesinin geçici kaybı veya gevsemesi, göz kapakları ve periorbital bölgeyi çepeçevre saran orbikularis oküli kasının ise hızlı-fazik kasılması ile birlikte gider. Göz kırpma refleksi ilk kez 1952’ de Kugelberg tarafından EMG (Elektromiyografi) yöntemi ile analiz edilmiş 1962’de Rushworth tarafından daha ayrıntılı incelenmiştir. Göz kırpma refleksi bugün EMG pratiğine girmiş ve yararı kanıtlanmış bir elektrodyagnostik bir testtir [48].

Göz kırpma refleksi elde edilirken hastalar yeterli oda ısısının sağlandığı bir ortamda gözleri açık ve sırt üstü pozisyonda yatar. Kayıt elektrotu orbikularis okuli kasının lateral üst veya alt kısmına yerleştirilir. Referans elektrotu ise daha orta hatta burun köküne doğru yerleştirilir.

Migren patogenezinde serebral damarlar ve trigeminal sinir beyin sapındaki trigeminal nükleus ve bazı kortikal merkezler rol oynar. Ağrıya duyarlı kraniyal yapılar (büyük damarlar, pia mater damarları, dura mater ve venöz sinüsler) trigeminal sinirin dalları tarafından inerve edilir. Trigeminoasküler sistem aktivasyonu durumunda impulsler spinal trigeminal nükleusa ve talamus aracılığı ile serebral kortekse iletilir [49]. Blink refleks trigeminal sinir fonksiyonunu ölçmeye yarayan önemli bir yöntemdir.

Göz kırpma refleksi trigeminal sinirin dalı olan supraorbital sinirin tek taraflı uyarımına yanıt olarak, bilateral orbikularis okuli kasında oluşan elektromiyografik bir reaksiyondur. Göz kırpma refleksi iki yanıt içerir: R1 ve R2. R1yanıtı, uyarı ile aynı tarafta oluşan erken yanıttır. Aynı tarafta geç oluşan yanıt R2, karşı tarafta oluşan yanıt ise R2’ olarak adlandırılır. Örneğin sağ supraorbital sinir uyarıldığında sağ orbikularis okuliden R1ve R2 yanıtı elde edilirken; sol orbikularis okuliden de R2’ yanıtı ortaya çıkar [49–51]. R1 latansı, amplitüdü, süresi ve şekli genel olarak her elektrik şokta aynı kalır ve sabittir. R1 yanıtının ortaya çıkışı sırasında göz kırpma hareketi yoktur. Monoton, ardışık uyarılarla habitüasyon göstermez ve örneğin bilinç bozukluğu, kognitif etmenler gibi çeşitli supraorbital etkilere dirençlidir. R2 yanıtı ise tek taraflı supraorbital sinir uyarımından yaklaşık 30 msn sonra ipsilateral ve kontralateral orbikularis okuli kaslarında ortaya çıkar. R2 yanıtı, R1’e göre daha az stabil bir yanıttır. Düzenli aralıklarla şok verildiğinde R2 yanıtının latansı uzar, yanıtın süresi ve amplitüdü azalır ve tamamen kaybolabilir, habitüasyon gösterir. R2 yanıtının farklı uyarılarla

amplitüd ve süresi değişkenlik gösterir. R2 yanıtı göz kırpma hareketine uyan zaman diliminde ortaya çıkar. R2 yanıtının süresi R1 yanıtına göre daha uzundur [48].



Şekil 3. Göz kırpma refleksi arkının şematik gösterimi

Bir numara ipsilateral erken yanıt komponentleri, 2 numara bilateral geç yanıt komponentleri göstermektedir. Vm; trigeminal motor nükleus. Sp V co; spinal trigeminal kompleks. Sp V tr; spinal trigeminal traktus. VI; abducens nükleusu. VII; fasiyal nükleus. V N; trigeminal duyu kök. XII; hipoglossal nükleusu, Lat tegm field; lateral tegmental alan. Med. Tegn field; medial tegmental alan [52].

R1 yanıtının refleksi arkı ponsa geçer. Duyusal liflerinden gelen uyarı trigeminal sinirin ponsdaki duyu kökünden geçer ve yedinci kranial sinire ulaşır [49,53]. R1 yanıtı A-beta grubu orta çaplı miyelinli, trigeminal afferent sinir lifleri ile taşınan oligosinaptik bir reflektir. Trigeminal afferentler ponsa prinsipal duyu köküne, ardından ipsilateral fasiyal nükleusa taşınarak fasiyal orbikularis okuli motor nöronlarını uyarır. Sonuç olarak R1 yanıtının refleksi arkı supraorbital sinir, pons ve fasiyal sinirden oluşur ve suprasegmental etkilere dirençli bir reflektir [48]. R2 yanıtı ise kompleks polisinnaptik bir yolağa sahiptir. R2 yanıtının refleksi arkı medulla oblongatadan geçer. Refleksi arkında trigeminal sinir spinal nükleusu, fasiyal sinir motor nükleusu rol alır [49,53]. R2 yanıtı düşük eşikli A-beta trigeminal afferentleri ile taşınır. Gelen impulslar pons ve bulbusun dorsolateralindeki spinal trigeminal traktus içinde seyrederken spinal trigeminal nükleusun kaudaline ulaşır ve polisinnaptik

yollarla kontralateral ve ipsilateral olarak iletilip lateral tegmental alan üzerinden bilateral fasial sinir nukleusuna ulaşır [48,49].

Özellikle R2 olmak üzere R1 ve R2 yanıtı beyin sapında geniş bir alana yayılmış bir nöral ağ organizasyonu içinde yer aldıklarından beyin sapı, bulbus, pons, fasiyal ve trigeminal sinir lezyonlarından etkilenebilir [51].

4.6. Migren ve Otonom Sinir Sistemi

Migren patogenezinde otonom sinir sisteminin rolünün olduğunun saptanması; pek çok araştırmacının otonom sinir sistemi değişikliklerini incelemesine neden olmuştur. Migrende otonom sinir sistemi disfonksiyonu sempatik ve parasempatik sinir sistemi arasındaki dengenin bozulmasıyla açıklanabilir [21]. Migrende otonom disfonksiyonun araştırılması ile ilgili çalışmalar daha çok erişkin hastaları kapsamaktadır [18,24,25,27]; çocuk hastalarda yapılmış çalışma sayısı sınırlıdır [12–15]. Erişkin migreninde otonomik fonksiyonları irdeleyen çalışmaların bazılarında sempatik hiperfonksiyon ve hipofonksiyon saptanmıştır [24,26]. Shechter ve arkadaşları erişkin migrenli hastalarda yaptığı bir çalışmada istirahat halinde ölçülen diastolik kan basıncının kontrol grubuna göre daha yüksek saptamış ve bu durumun sempatik hiperaktiviteye sekonder veya sempatik hipoaktiviteye refleks yanıt olabileceğini öne sürmüştür. Aynı çalışmada valsalva oranı için daha düşük fakat istatistiksel olarak anlamlı olmayan sonuçlar elde edilmiştir. RR aralık değişkenliğinde parasempatik hipofonksiyonu gösteren daha düşük değerler saptanmış ve aynı çalışmada migrenli hastalarda otonom sinir sistemi disfonksiyonuna işaret eden semptomlar olduğu görülmüştür [26]. Mosek ve arkadaşları da erişkin migrenli hastalarda baş ağrısız dönemde valsalva oranında, ortostatik testte, derin solunumda RR aralık değişkenliğinde ve buz testinde kontrol grubu ile anlamlı farklılık saptamamıştır ve migrende parasempatik sinir sistemi fonksiyonlarının korunduğunu savunmuşlardır. Fakat valsalva manevrası sırasında faz 4'te ve sustained handgrip testte sempatik hipofonksiyonu gösteren sonuçlar saptamışlardır [24]. Pekçok çalışmada ise pupil çapı ölçümleri, plazma norepinefrin düzeyi, kardivasküler refleks yanıtlar, kalp hızı toparlanma indeksleri sonuçlarına göre sempatik hipofonksiyon saptanmıştır [27,54,55]. Yıldız ve arkadaşları erişkin tek taraflı migreni olan hastalarda ataklar arasında ve atak sırasında frontal bölgeden kayıtladıkları sempatik deri yanıtı sonuçlarına göre atak sırasında semptomatik tarafta daha uzun latans, daha düşük amplitüd saptayarak sempatik sinir sistemi hipofonksiyonu, atak sonrası 72 saat içinde yaptıkları

tekrar değerlendirmede, sempatik sinir sistemi hiperfonksiyonu saptarken ataklar arası dönemde ise atak sırasındaki kadar olmasa da sempatik sinir sistemi hipofonksiyonu saptamışlardır. Sonuç olarak bu çalışmada atak periyodunda semptomatik tarafta asemptomatik tarafa göre daha yüksek latans ve daha düşük amplitüd kaydedilmiş ve bulgular da atak döneminde semptomatik dönemde sempatik sinir sistemi hipofonksiyonu olduğunu ortaya koymuştur [28].

Plazma norepinefrin düzeyi sempatik sinir sistemi fonksiyonunu gösteren biyokimyasal bir marker olarak kullanılabilir. Peroutka ve arkadaşlarının baş ağrısız dönemde yaptığı çalışmada, migren hastalarında supin pozisyonda, ayağa kalkma döneminde kontrol grubuna göre daha düşük norepinefrin düzeyleri saptanmış ve sempatik sinir sistemi hipofonksiyonu olarak değerlendirilmiştir. Aynı çalışmada buz testi sonrası migren hastalarında kontrol grubuna göre daha düşük norepinefrin düzeyi saptanmış ve bu durum da sempatik sinir sistemi hipofonksiyonu olarak değerlendirilmiştir. İzometrik egzersiz testinde de migren grubunda kontrol grubuna göre sempatik hipofonksiyonu destekleyecek şekilde daha düşük kan basıncı ve kalp atım hızı saptanmıştır. Sempatik hipoaktivitenin, migrenli hastalarda adrenerjik hipersensitiviteye bağlı olabileceği düşünölmüş ve alfa adrenerjik agonist verilmesi sonrası kan basıncı artışına bakılmıştır. Migren grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek ve uzun süreli kan basıncı artışı saptanmış ve bu sonuç adrenerjik hipersensitivite olduğunu desteklemiştir [25].

Migrenli hastalarda noradrenerjik aktiviteyi değerlendiren bir çalışmada pupil fonksiyonları değerlendirilmiş; %1,25 fenilefrin göz damlası sonrası migren grubunda kontrol grubuna göre daha belirgin pupil dilatasyonu saptanmış ve migrenli hastalarda parasempatik hiperaktivite ve sempatik hipoaktivite olduğu saptanmıştır [19]. Bu çalışmalar migrenin kronik bir sempatik sinir sistemi hastalığı olduğunu göstermektedir.

Literatürde, migren hastalarında sempatik hiperfonksiyon olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Cortelli ve arkadaşlarının ataksız dönemde yaptığı çalışmada eğik masa testi, valsalva manevrası, noradrenalin infüzyonu sonrası kan basıncı ve kalp atım hızı ve klonidin infüzyonu sonrası yapılan değerlendirmelerde parasempatik sistem fonksiyonlarının korunduğu fakat minimal sempatik sinir sistemi hiperfonksiyonu olduğu saptanmıştır [17]. Appel ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise migren atağı sırasında sıklıkla gözlemlenen ekstremit distallerindeki soğukluk hissinin sempatik sinir sistemi aktivitesi artışı sonrası oluşan vazokonstriksiyona bağlı olduğu savunulmuştur. Aynı çalışmada 24

saatlik elektrokardiyografi kaydı ile kalp hızı değişkenlik indekslerine bakılmış ve sempatik hiperfonksiyonu gösterecek şekilde frekans bağımlı ölçümlerde LF (low frequency heart rate fluctuation) bandında güç artışı ve HF (high frequency heart rate fluctuation) bandında güç azalması saptamışlar ve migrende sempatik ve parasempatik sistem arasındaki dengenin bozulduğunu ileri sürmüşlerdir [16].

Başka bir çalışmada ise zaman bağımlı kalp hızı değişkenlik indekslerinde, migren ve gerilim tipi baş ağrısı grubunda kontrol grubuna göre daha azalmış değişkenlik saptanmış ve bu durum azalmış parasempatik sistem aktivitesi ile ilişkilendirilmiştir [18]. Tabata ve arkadaşlarının erişkin migren hastalarında, atak dışı dönemde yaptığı 48 saatlik elektrokardiyografi kaydı ile kalp hızı değişkenlik indeksleri analiz edilmiş; LF, HF, LF/HF değerlerinde migren grubunda kontrol grubuna göre parasempatik sistem hipoaktivitesi ile uyumlu sonuçlar elde edilmiştir [56]. Havanka-Kanniainen ve arkadaşlarının migren hastalarında yaptığı otonom disfonksiyonu değerlendiren çalışmasında derin ve normal solunumdaki RR aralık değişkenliği parasempatik hipofonksiyonu destekleyecek şekilde daha düşük saptanmıştır. Aynı çalışmadaki valsalva manevrası ve ortostatik test ve izometrik egzersiz test sonuçları ise sempatik hipofonksiyonu göstermektedir [20]. Mikamo ve arkadaşları migren ile kontrol grubu arasında derin ve normal solunumda RR aralık değişimi açısından anlamlı bir farkın olmadığını saptamış ve parasempatik fonksiyonların korunduğunu tespit etmişlerdir. Fakat aynı çalışmada ortostatik testte migren grubunda daha düşük kan basıncı değerleri saptanmış ve bazal plazma norepinefrin düzeyleri daha düşük bulunmuştur. Bu da migrende sempatik hipofonksiyon olduğunu göstermektedir [23].

Trigeminovasküler sistem migren patogenezinde önemli rol oynar. Blink refleksi trigeminal sistem, fasiyal sinir ve lateral medulla fonksiyonlarını değerlendirmeye yarayan objektif bir nörofizyolojik yöntemdir. Trigeminal sinir fonksiyonunu değerlendirmeye yarayan blink refleksi sıklıkla çalışılan bir elektrofizyolojik testtir. Avramis ve arkadaşları 19 migren, 10 gerilim tipi baş ağrısı tanılı hastada ve 30 kişilik kontrol grubunda göz kırpması refleksi irdelemişlerdir. R1 latans ve amplitüdünü tüm bireylerde normal saptamışlardır. Migren hastalarında kontrol grubu ile kıyaslandığında baş ağrısı atağının olduğu dönemde R2 ve R2' amplitüd ve boyutlarını istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük saptarken; ataklar arası dönemde ise normal olarak tespit etmişlerdir. R1, R2, R2' latansları ise tüm migren grubunda normal olarak saptanmıştır. Gerilim tipi baş ağrısı olan hastalarda ise göz kırpması refleksi normal sınırlarda saptamışlardır. Baş ağrısı fazında 19 migren hastasının

10'una subkutan sumatriptan enjeksiyonu uygulamışlar, R2 ve R2' amplitüd ve boyutlarını normal aralığa döndüğünü saptamışlar ve bu sonuçlarla göz kırpmaya refleks arkının beyin sapı internöron kısmının baş ağrısı fazında suprese olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Disfonksiyonun sadece baş ağrısı fazında bulbopontin R2 internöronlarına sınırlı olduğunu savunmuşlardır. Ayrıca sumatriptan tedavisi ile klinik olarak rahatlayan hastaların, refleks arkındaki patolojinin de normale geldiği saptanmış olup blink refleksin tedavi etkinliğini değerlendirmede de kullanılabileceğini savunmuşlardır [53]. Bank ve arkadaşlarının 43 migren tanılı hastada baş ağrısız dönemde yaptıkları çalışmada R1 latansı, kontrol ve hasta grubunda normal saptanırken; R2 ve R2' latansı migren grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmış ve bu sonucun ataksız dönemde migren hastalarında oligosinaptik yolağın sağlam olduğuna işaret ettiğini savunmuşlardır. Trigeminal afferent ve/veya polisaptik yolda etkilenme olabileceğini tespit etmişlerdir [57]. Sand ve arkadaşları 23 migren, 12 kronik gerilim tipi baş ağrısı ve yedi servikojenik baş ağrısı hastası ile yaptıkları çalışmada, migren ve kronik gerilim tipi baş ağrısı olan grupta R1, R2, R2' yanıtlarında kontrol grubuna göre anlamlı farklılık saptamamışlardır. Fakat servikojenik baş ağrısı olan grupta ise kontrol grubuna göre R1 amplitüdü normal saptanırken, daha düşük R2 ve R2' amplitüdü tespit edilmiştir. Ağrılı tarafa uyarı verildiğinde kontralateral ve ipsilateral tarafta daha düşük R2, R2' amplitüdü saptamışlar ve bu durumu alt beyin sapı yapılarının azalmış uyarılabilirliğine ve kaudal trigeminal nükleus nöronlarının hipeaktivitesine bağlı olabileceğini savunmuşlardır [58]. Aynı araştırmacının yaptığı başka bir çalışmada, migren grubunun R1, R2, R2' yanıtlarında kontrol grubuna göre anlamlı farklılık saptanmamıştır. Kronik gerilim tipi baş ağrısı olan grupta ise R2, R2' latansını normal olarak saptanırken; R1 latansı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmış ve bu durumun trigeminal sinir duyuşal nöronları veya fasiyal motor nöronlarda gelişen hipoaktiviteye bağlı olabileceği savunulmuştur [59]. Yıldırım ve arkadaşları erişkin migren ve gerilim tipi baş ağrısı olan hastalarda yaptığı bir çalışmada ise migren grubunda, kontrol ve gerilim tipi baş ağrısı grubuna göre R1, R2 latans ve amplitüdlerini normal saptarken; bilateral R2' latansını daha yüksek saptamışlar ve migren patogeneğinde trigeminovasküler bağlantıların, anormal sinaptik iletimin, beyin sapı internöronlarında supresyonun rolü olduğunu savunmuşlardır [60]. Aktekin ve arkadaşları ise 20 aurasız erişkin migren hastasında baş ağrısız dönemde bakılan göz kırpmaya refleksinde R1, R2, R2' amplitüd

ve latanslarını normal olarak saptamışlar ve bu durumu çalışmayı baş ağrısız dönemde yapmış olmalarına bağlamışlardır [61].

Çocukluk çağı migren hastalarında yapılmış sınırlı sayıdaki çalışmada da erişkin çalışmaları gibi otonom sinir sistemi disfonksiyonu ile ilgili farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu durum otonom sinir sistemi fonksiyonlarının farklı metodlar ile değerlendirilmesine bağlı olabilir [15]. Yakıncı ve arkadaşları tarafından migren tanılı çocuklarda ortostatik testte migren grubunda, sistolik ve diastolik kan basıncı erekt pozisyonda supin pozisyona göre sempatik sinir sistemi hiperaktivitesini destekler nitelikte daha yüksek saptanmıştır. Sempatik sinir sistemini gösteren izometrik egzersiz testinde ise minimal hiperaktiviteyi destekler nitelikte sonuçlar elde edilmiştir. Aynı çalışmada parasempatik sinir sistemi aktivitesini gösteren valsava oranı ve 30:15 oranı testlerinde migren grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek değerler elde edilmiş ve parasempatik sinir sistemi hiperaktivitesi saptanmıştır. Derin solunumda kalp hızı değişkenliğine bakıldığında ise migren ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Otonom sinir sistemi fonksiyonunu değerlendiren bu beş teste bakılarak bu çalışmada migrenli çocuklarda sempatik ve parasempatik sinir sistemi hiperaktivasyonu ile karakterize otonom sinir sistemi disfonksiyonu olduğu söylenebilir [12]. Torun ve arkadaşları tarafından RR aralık değişkenliği ve sempatik deri yanıtları kullanılarak yapılan çocukluk çağı migreninde otonom sinir sistemi disfonksiyonunu araştıran çalışmada, migren ve kontrol grubu arasında RR aralık değişkenliğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış, sempatik deri yanıtlarında ise kontrol grubuna göre daha düşük değerler saptanmış fakat istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır [15]. Çocukluk çağı migren ilişkili epizodik sendromlardan biri olan siklik kusma sendromu tanılı çocuklarda derin solunuma normal kardiyovasküler yanıt ve normal valsava oranı saptanırken ortostatik test ve sudomotor akson refleksi testinde sempatik disfonksiyonu gösteren sonuçlar elde edilmiştir [62].

5. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (D.E.Ü.T.F) Hastanesi Çocuk Nöroloji Polikliniği'ne Haziran 2013 ve Haziran 2015 tarihleri arasında başvuran Uluslararası Baş ağrısı Cemiyeti tarafından 2004 yılında yayınlanan ICHD-II tanı kriterlerine göre migren baş ağrısı tanısı alıp alta yatan kronik hastalığı olmayan, normal fizik ve nörolojik bakı bulgularına sahip olan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 7-18 yaş arası olgular alındı. Benzer çalışmalarda kullanılan hasta sayıları dikkate alınarak 30 migren hastası ve 20 kontrol hastası çalışmaya dâhil edildi. Hastaların polikliniğe ilk başvurusu sırasında başvuru değerlendirme bilgileri alındı. Değerlendirmenin bir sonraki basamağında hastalara otonom sinir sistemi fonksiyonlarını değerlendirmek için baş ağrısının olmadığı dönemde D.E.Ü.T.F. Elektrofizyoloji Laboratuvarı'nda elektrofizyolojik değerlendirme yapıldı. Çalışmaya alınan tüm bireylere ve ebeveynlerine testlerin uygulanmasından önce yapılacak işlemler hakkında ayrıntılı bilgi verilip yazılı onam alındı.

Katılımcıların çalışmaya kabul edilme şartları;

- Baş ağrısı yakınması ile D.E.Ü.T.F. Çocuk Nöroloji polikliniği ne başvurmuş olmak,
- ICHD-II ye göre migren baş ağrısı tanısı almış olmak,
- Eşlik eden kronik hastalığın olmaması,
- Normal fizik bakı bulgularına sahip olmak,
- Sekonder baş ağrısı nedenlerinin dışlanmış olması,
- Hastaların 7-18 yaş arasında olması,
- Ailenin/hastanın çalışmaya katılmayı kabul etmiş olması,
- Son beş gün içerisinde herhangi bir medikasyon almamış olmak,
- En az 72 saatlik ağrısız dönem geçirmiş olmak,
- Elektrofizyolojik testler öncesi 24 saatlik dönemde alkol ve/veya nikotin almamış olmak.

Kontrol grubuna ise sağlıklı 7-18 yaş arası gönüllüler dahil edilmiştir. Bu kriterleri karşılamayan olgular ise çalışma dışı bırakıldı. Çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi etik kurulundan yazılı onay alındı (No: 2013/18-06 Tarih: 20.05.2013) (Ek-1).

Çalışmaya dâhil edilen olguların başvuru sırasındaki yaşı, cinsiyeti, antropometrik verileri, baş ağrısının başlangıç yaşı, ağrının sıklığı, süresi, acil servise başvuru gerektiren ağrı

sıklığı, ağrının analjezik kullanımına yanıtı, ağrıya zemin hazırlayan faktörlerin varlığı (ses, ışık, açlık, stres...), baş ağrısının lokalizasyonu, sistemik hastalık öyküsü, ailede migren öyküsü varlığı, baş ağrısını geçirmek için kullanılan ilaç dışı yöntemler hazırlanmış anket formu kullanılarak kaydedildi (Ek-2).

Ağrının yaşam kalitesi üzerine etkisini değerlendirmek için PedMIDAS anketi kullanıldı (Ek-3).

Otonom sinir sistemi fonksiyonları ortostatik test, buz testi, blink refleksi, sempatik deri yanıtları, otonom kardiyovasküler testler (30/15 oranı, valsalva oranı, dinlenme ve derin solunum sırasındaki kalp hızı değişkenliği) ile değerlendirildi.

5.1. Ortostatik Test

Supine pozisyonda 15 dakikalık dinlenme sonrası, ayağa kalmadan hemen önce, kalktıktan hemen sonra ve ayağa kalktıktan bir, beş ve on dakika sonra sağ üst ekstremité kan basıncı kaydedildi. Sistolik kan basıncında 20 mmHg, diastolik kan basıncında 10 mmHg düşüş olması ortostatik hipotansiyon olarak kabul edildi.

5.2. Buz Testi

24 °C oda ısısında kan basıncı ve kalp atımı için hasta monitorize haldeyken, iki dakikalık dinlenme sonrası sağ el sırtına 5 °C sıcaklıkta soğuk suyun bir dakika boyunca uygulanması sırasında kalp hızı ve tansiyon arteriyeldeki değişiklik kaydedildi.

Elektrofizyolojik çalışmalar Keypoint EMG (Medtronic, Minneapolis, USA) cihazı kullanılarak yarı karanlık, sıcaklığın 24°C-26°C arasında olduğu bir odada aynı nörofizyoloji uzmanı tarafından aynı elektrotlar kullanılarak yapıldı. Testler sırasında kaydı etkileyebilecek herhangi bir dış uyaranın olmamasına dikkat edilerek diurnal varyasyonu engellemek amacıyla günün aynı saatlerinde (13.30-17.00) yapıldı. Yapılan tüm testler sırasında olgulara ebeveynleri eşlik etti.

5.3. Blink Refleksi

Her iki orbikularis oris kasına yerleştirilen yüzeyel kup elektrotlar ile ilk olarak sol trigeminal sinirin supraorbital yüzeyel elektrik uyarımı ardından sağ supraorbital yüzeyel elektrik uyarımı ile blink refleksi yanıtları çift kanal olarak kayıtlıdır.

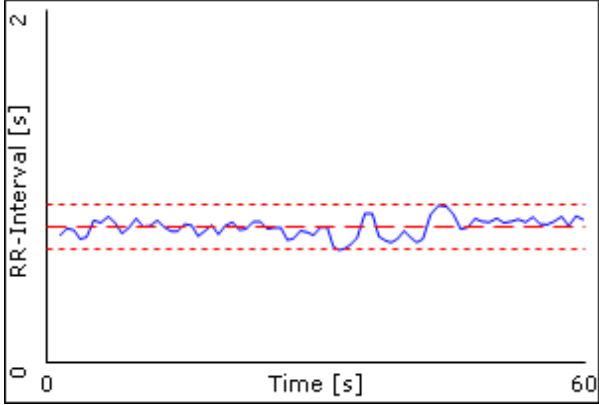
5.4. Sempatik Deri Yanıtları

Sempatik deri yanıtları sempatik kolinerjik (sudomotor) fonksiyonu ölçmeye yarayan bir testtir. Sempatik deri yanıtları kayıtlamasında hasta yatar pozisyonda iken cilt alkol ile temizlendikten sonra sağ el ve ayaktan, el ve ayağın iç ve dış kısımlara yerleştirilen yüzeyel EEG elektrotları ile bazal sempatik tonus kaydedildi, ardından sol bilek düzeyinde median sinirin yüzeyel olarak uyarımı ile üst ve alt ekstremitte sempatik deri yanıtları kayıtladı. Sempatik deri yanıtı latansı olarak negatif defleksiyonun başlangıç noktası, amplitüd ise negatif defleksiyon ile pozitif defleksiyonun tepe noktaları arası olarak alındı. Test aynı nörofizyoloji uzmanı tarafından aynı elektrotlar kullanılarak uygulandı.

5.5. Otonom Kardiyovasküler Testler

İkinci interkostal aralık ve kalbin apeksine yerleştirilen elektrokardiyografi elektrotları ile 60 saniye boyunca kayıt alındı. İstirahat halinde, normal ve derin inspiryumda, ayakta ve valsalva manevrası sırasında R-R aralığı kayıtladı.

Tablo 1. Normal solunum sırasında R-R sıralığının kayıtlanması

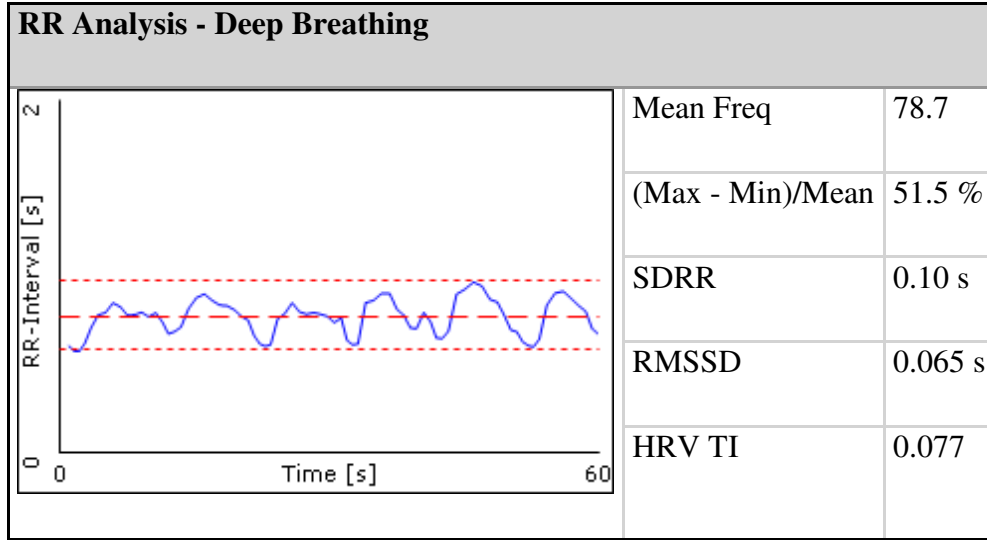
RR Analysis - Normal Breathing		
	Mean Freq	78.3
	(Max - Min)/Mean	33.1 %
	SDRR	0.053 s
	RMSSD	0.045 s
	HRV TI	0.12

İstirahat halinde ve dakikada altı frekanslı derin solunum sırasında supin pozisyonda alınan kayıtlarda katılımcıların RRIV (regular interval rate variation) değerleri;

$$RRIV = (RR \text{ max} - RR \text{ min}) \times 100 / RR \text{ mean}$$

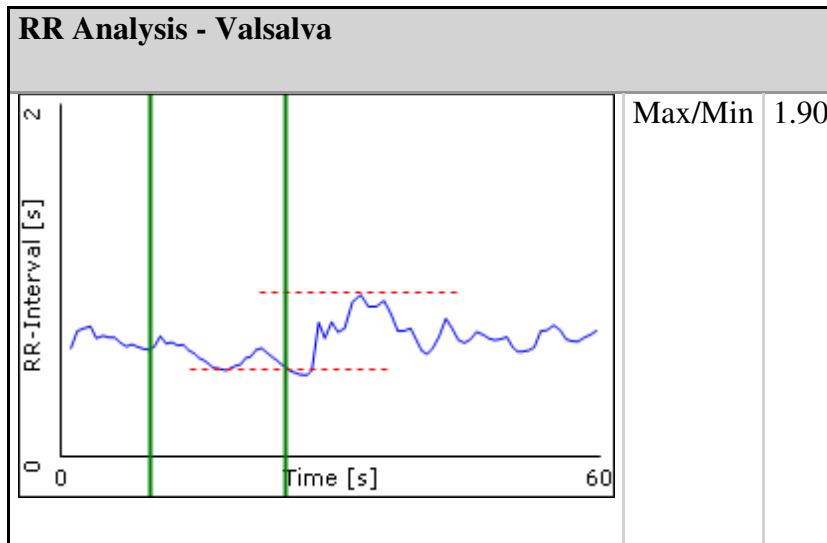
formülü kullanılarak hesaplandı. Kayıt sırasında kalp hızının inspiryumda arttığı ve ekspiryumda azaldığı gözlemlendi.

Tablo 2. Derin solunum sırasında RR aralığının kayıtlanması



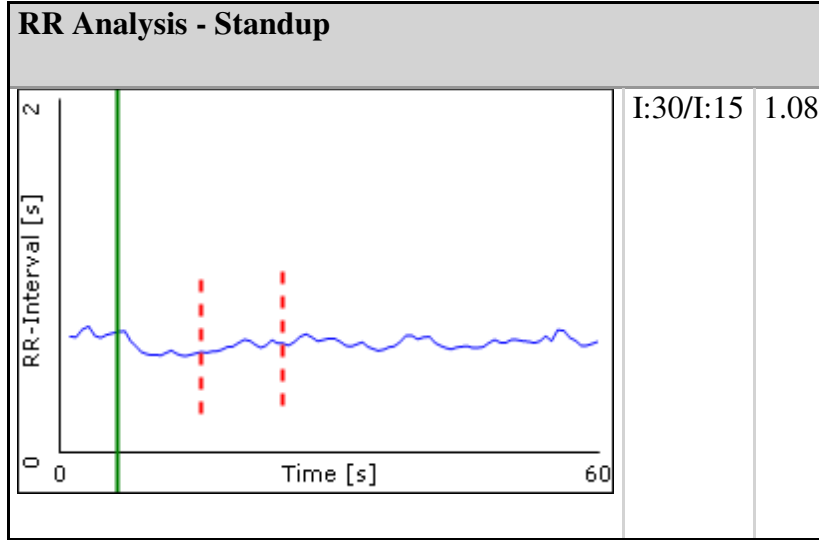
Valsalva manevrası sırasında ve sonrasında devamlı elektrokardiyogram kaydı alındı. Valsalva oranı, manevra sonrasında kayıtlanan en uzun R-R aralığı ve manevra sırasında kayıtlanan en kısa R-R aralığı oranı kullanılarak hesaplandı.

Tablo 3. Valsalva oranının kayıtlanması



Ayağa kalkmaya verilen kardiyovasküler yanıt ve 30:15 oranı; supin pozisyonunda 15 dakikalık dinlenme sonrası, EKG (elektrokardiyografi) monitorizasyonu yapılan hastaların ayağa kalktıktan sonraki 15. ve 30. kalp atımlarındaki R-R intervali kaydedilerek değerlendirildi.

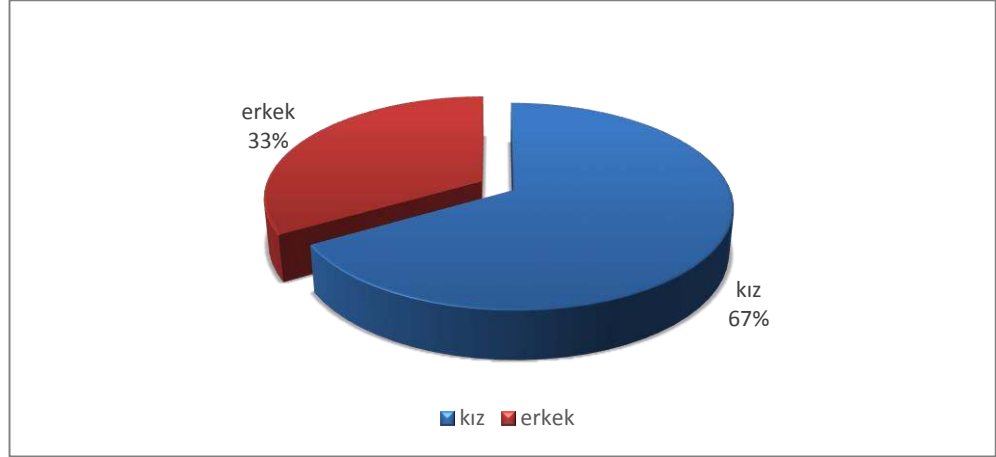
Tablo 4. Ayağa kalkmaya verilen kardiyovasküler yanıt ve 30:15 oranı



Elde edilen verilerin analizi SPSS 15,0 ile gerçekleştirildi. Normal dağılım gösteren veriler ortalama standart sapma, normal dağılım göstermeyenler ortanca olarak incelendi. Kategorik değişkenlerin kıyaslanmasında Pearson Ki-Kare testi kullanıldı. Dağılımın normal olduğu migren ve kontrol grubunda bağımsız değişkenlerin karşılaştırmasında non parametrik testlerden Mann Whitney U testi kullanıldı. Veriler ortalama $\pm$ SD veya ortanca olarak verildi. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ kabul edildi. Farklı değişkenler arasındaki bağıntıyı saptamak için korelasyon analizi Pearson testi kullanılarak yapıldı.

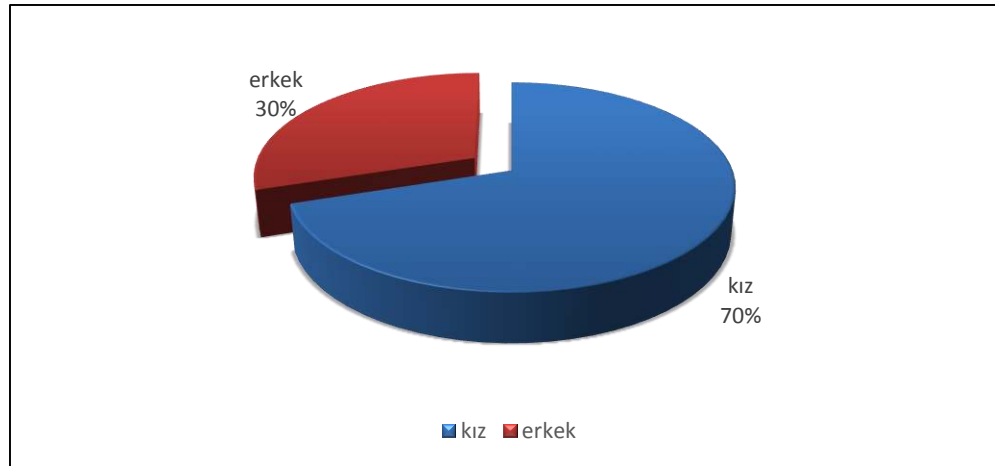
6. BULGULAR:

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Nöroloji Polikliniği'ne baş ağrısı nedeni ile başvurup migren tanısı alan 30 hasta ve sağlıklı bireylerden oluşan 20 gönüllü ise kontrol grubu olarak çalışmaya dâhil edildi.



Şekil 4. Hasta grubundaki olguların cinsiyet dağılımı

Hasta grubu 20 kız (%66,7), 10 erkek (%33,3) bireyden oluşurken; kontrol grubu 14 kız (%70), altı erkek (%30) bireyden oluşmakta idi.



Şekil 5. Kontrol grubundaki olguların cinsiyet dağılımı

Cinsiyete ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde, kontrol ve migren grubu arasında cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,804$).

Tablo 5. Hasta ve kontrol grubu arasındaki cinsiyete ilişkin tanımlayıcı istatistikler

		Çalışma Grubu					
		Kontrol		Migren		Toplam	
		sayı	%	sayı	%	sayı	%
Cinsiyet	Erkek	6	12	10	20	16	32
	Kız	14	28	20	40	34	68
	Toplam	20	40	30	60	50	100

Çalışmaya katılan migren grubundaki bireylerin yaş ortalaması $13,2 \pm 2,6$ yıl (8-17 yaş) iken, kontrol grubundaki bireylerin yaş ortalaması $12,7 \pm 3,5$ yıl (7-17 yaş) olarak bulundu. Tüm çalışma grubunun ortalama yaşı ise 13 ± 3 yıl (7-17 yıl) saptandı. Kontrol ve migren grubu arasında yaş açısından istatistiksel anlamda farklılık saptanmadı ($p=0,803$).

Tablo 6. Migren ve kontrol grubu olgularında yaşa ait tanımlayıcı istatistikler

	Migren	Kontrol	P* değeri
Yaş (yıl)	$13,2 \pm 2,6$	$12,7 \pm 3,5$	0,803

Veriler ortalama $\pm$ SD olarak verilmiştir. *Mann-Whitney U testi.

Hasta grubunda üç (%10) hastada auralı migren; 27 (%90) hasta da ise aurasız migren mevcuttu.

Migren grubundaki bireylerin ortalama kilosu $49,2 \pm 15,2$ kilogram (26-85 kilogram) , ortalama boyu $151,9 \pm 11,1$ cm (128-171 cm), ortalama VKİ (Vücut Kitle İndeksi) $20,7 \pm 4,7$ kg/m² (14,9-32 kg/m²), boya göre ağırlık yüzdesi $115,5 \pm 27,2$ (%82-180) saptanırken; kontrol grubundaki bireylerin ortalama kilosu $49,8 \pm 16,4$ kg (18-78 kg), ortalama boyu $155,4 \pm 16,4$ cm (120-176 cm), ortalama VKİ $19,9 \pm 3,7$ kg/m² (12,9-29,3 kg/m²), ortalama boya göre ağırlık yüzdesi $106,3 \pm 14,6$ (%75,1-140,6) saptandı. Çalışmaya katılan tüm bireylerin ortalama kilosu $49,4 \pm 15,5$ kg (18-85 kg), ortalama boyu $153,3 \pm 13,4$ cm (120-176 cm), ortalama VKİ $20,4 \pm 4,3$ kg/m² (12,9-32 kg/m²), ortalama boya göre ağırlık yüzdesi $111,8 \pm 23,2$ (%75,1-180) bulundu. Migren ve kontrol grubu arasında kilo, boy, VKİ, boya göre

ağırlık yüzdesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,699$; $p=0,172$; $p=0,976$; $p=0,627$). Migren ve kontrol grubunda üçer hastanın obezitesi mevcuttu.

Tablo 7. Migren, kontrol grubu ve tüm çalışma grubunun antropometrik verileri

	Kilo (kg)	Boy (cm)	VKİ (kg/m ²)	Ortalama boya göre ağırlık yüzdesi
Migren (n=30)	49,2±15,2	151,9± 11,1	20,7 ± 4,7	% 115,5±27,2
Kontrol (n=20)	49,8±16,4	155,4±16,4	19,9±3,7	%106,3±14,6
Toplam (n=50)	49,4±15,5	153,3±13,4	20,4 ± 4,3	%111,8 ±23,2

Veriler ortalama±SD olarak verilmiştir.

VKİ, vücut kitle indeksi

Migrenli bireylerin ortalama hastalık süresi 19,3±16,2 ay (2-60 ay), ortalama migren atağı sıklığı ayda 6,1 ±3,8 atak (1-16 atak/ay), analjezik kullanımını gerektirecek ortalama atak sıklığı ayda 4,6±3,3 atak (1-12/ay), ortalama atak süresi 6,6±7,9 saat (1-24 saat), migren atağı nedeni ile ortalama yıllık acil servise başvuru sayısı ise 1,1±2,3 başvuru (0-10 başvuru/yıl) saptandı.

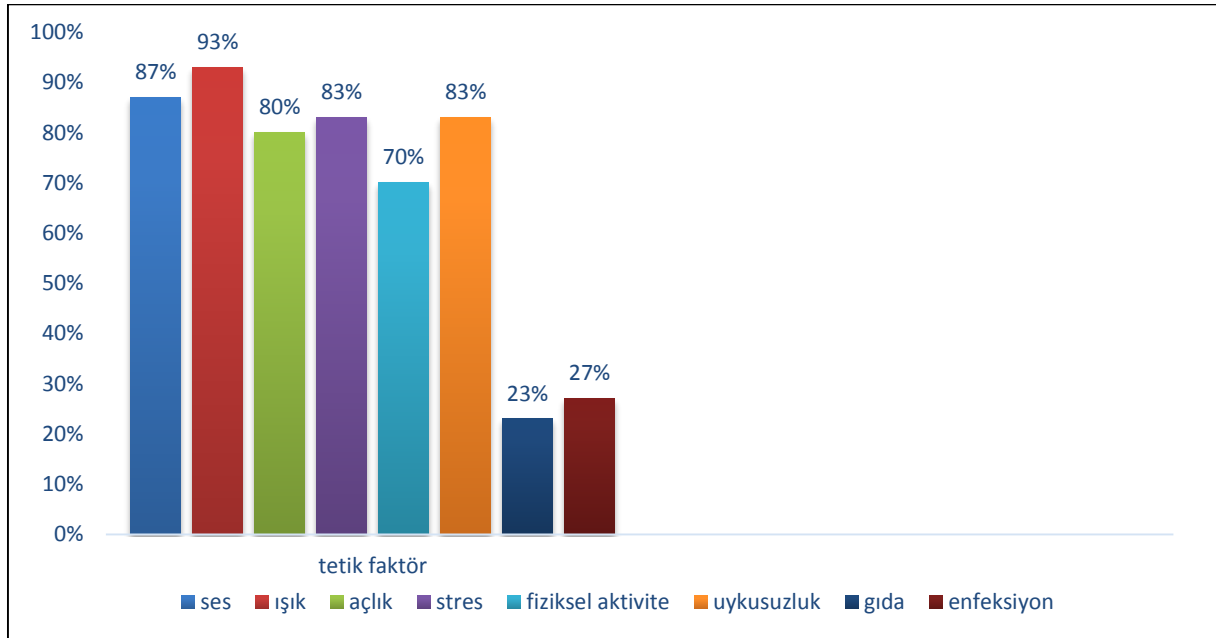
Tablo 8. Hasta grubuna ait tanımlayıcı istatistikler

	Migren Grubu
Hastalık süresi (ay)	19,3±16,2 (2-60)
Aylık atak sayısı (atak/ay)	6,1 ±3,8 (1-16)
Atak süresi (saat)	6,6±7,9 (1-24)
Analjezik kullanımını gerektiren atak sıklığı (atak/ay)	4,6±3,3 (1-12)
Atak nedeni ile acil servise başvuru sıklığı (başvuru sayısı/yıl)	1,1±2,3 (0-10)

Veriler ortalama±SD olarak verilmiştir.

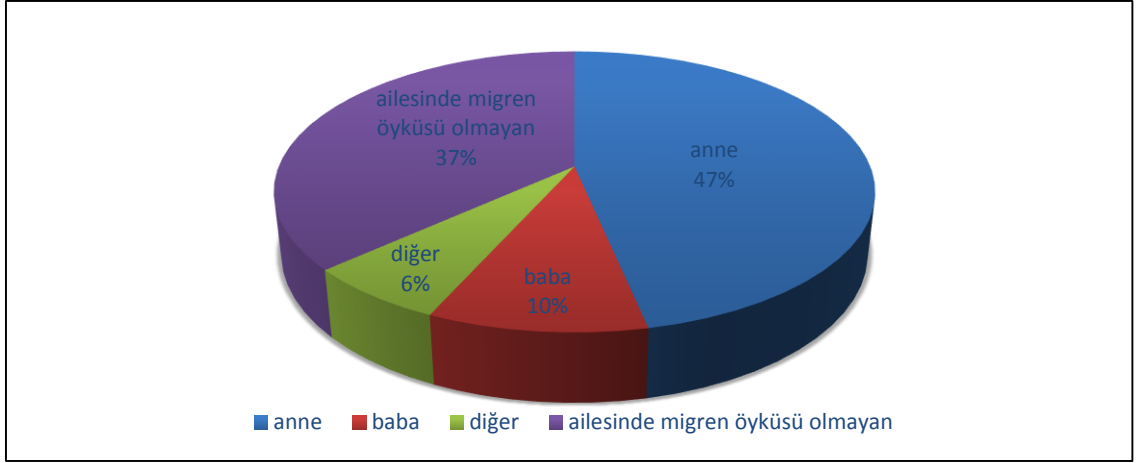
Migren tanılı hastalarda atağı tetikleyen ses, ışık, açlık, stres, fiziksel aktivite, uykusuzluk, ilaç kullanımı, gıda alımı, enfeksiyon, mevsimsel özellik gösterme tetik faktörleri varlığı açısından yapılan analizde atağı tetikleyen ortalama faktör sayısı 5,7±1,0 (4-8 tetik

faktör) bulundu. Migren atağı ses ile tetiklenen hasta sayısı 26 (%84), ağrısı ışık ile tetiklenen hasta sayısı 28 (%93,3), açlık ile baş ağrısı tetiklenen hasta sayısı 24 (%80), stres ile ağrısı tetiklenen hasta sayısı 25 (%83,3), fiziksel aktivite ile baş ağrısı şiddetlenen hasta sayısı 21 (%70, uykusuzluk ile baş ağrısı tetiklenen hasta sayısı 25 (%83,3) saptandı. Hiçbir hastanın baş ağrısı ilaç kullanımı ile tetiklenmiyordu. Gıda alımı ile baş ağrısı tetiklenen hasta sayısı yedi (%23,3), enfeksiyon varlığında baş ağrısı tetiklenen hasta sayısı sekiz (%26,7) bulundu. Mevsimsel özellik açısından migren atağı irdelendiğinde 21 (%70) hastanın baş ağrısının mevsimsel özellik göstermediği, dört (%13,3) hastanın yaz mevsiminde daha sık atak geçirdiği, beş (%16,7) hastanın ise kış mevsiminde daha sık atak geçirdiği bulundu.



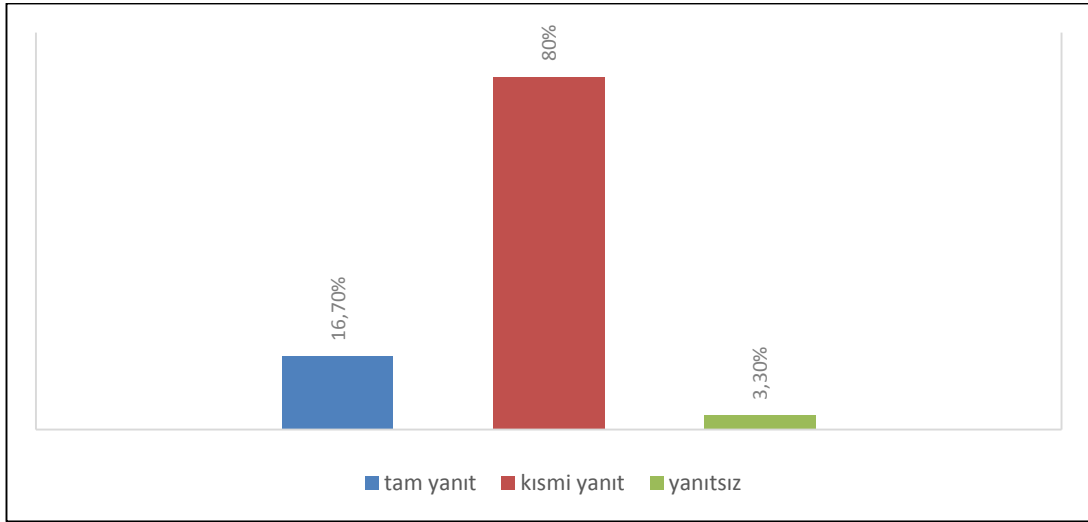
Şekil 6. Migren atağını tetikleyen risk faktörlerinin dağılım oranı

Migren grubundaki 14 (%46,7) hastanın annesinde, üç (%10) hastanın babasında, iki (%6,6) hastanın hala ve teyzesinde migren tanısı vardı. Ailesinde migren tanılı birey olmayan hasta sayısı ise 11 (%36,7) bulundu. Ailesinde migren olan hastalarda en sık annelerinde migren öyküsü vardı.



Şekil 7. Migren olgularında aile öyküsü

Çalışmaya katılan migren hastalarının 24'ü (%80) baş ağrısının analjezik ile kısmen geçtiğini, beşi (%16,7) tamamen geçtiğini belirtti. Bir hasta (%3,3) ise baş ağrısının analjeziğe yanıt vermediğini ifade etti.



Şekil 8. Baş ağrısının analjezik kullanımına yanıtı

Migren hastalarının 14'ü (%46,7) baş ağrısını geçirmek için masaj uygulamayı tercih ederken, olguların biri (%3,3) sıcak/soğuk uygulamayı tercih ediyordu. Çalışmaya katılan migren grubunun 15'i (%50) baş ağrısını geçirmek için herhangi bir ek yöntem kullanmıyordu.

Çalışmaya katılan hiçbir hastanın eşlik eden hastalığı yoktu.

Migren grubundaki olguların sistolik tansiyon ortalaması $113,0 \pm 12,0$ mmHg (92-140 mmHg), diastolik tansiyon ortalaması $68 \pm 6,9$ mmHg (53-85 mmHg) saptandı. Hasta ve kontrol grubundan birer hastanın sistolik ve diastolik kan basıncı yaş grubuna göre 95 persantilin üzerinde saptandı. Kontrol grubundaki bireylerin sistolik kan basıncı ortalaması $114,6 \pm 8,7$ mmHg (100-130 mmHg), diastolik kan basıncı ortalaması $69,3 \pm 5,6$ mmHg (62-85 mmHg) idi. Migren ve kontrol grubu arasında sistolik ve diastolik kan basıncı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,639$, $p=0,590$).

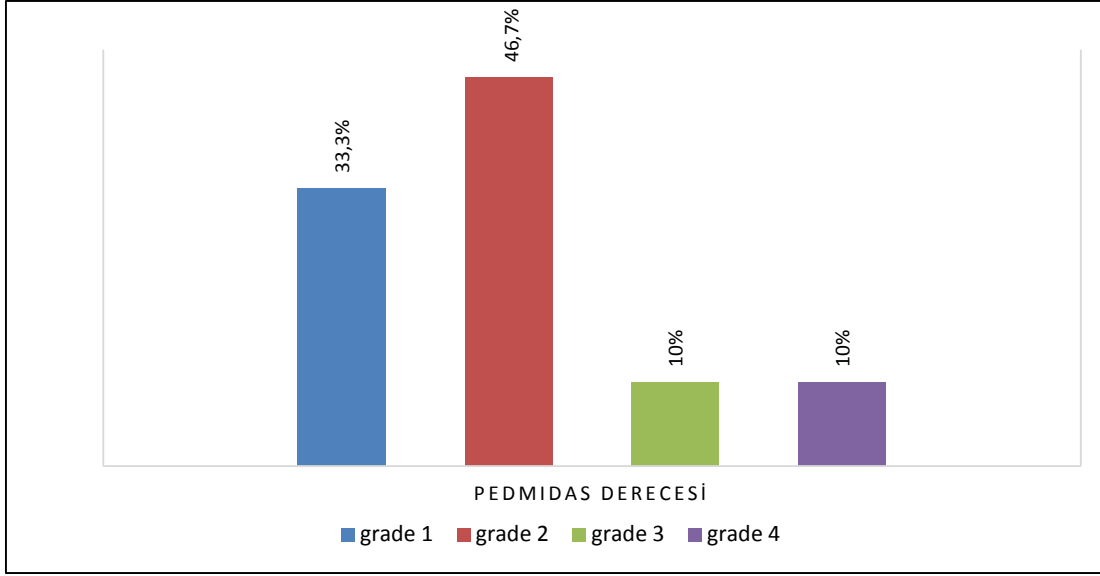
Tablo 9. Migren ve kontrol grubu sistolik ve diastolik kan basıncı ortalamaları ve karşılaştırılması

	Migren (n=30)	Kontrol (n=20)	p*
SKB (mmHg)	$113,0 \pm 12,0$	$114,6 \pm 8,7$	$p=0,639$
DKB (mmHg)	$68 \pm 6,9$	$69,3 \pm 5,6$	$p=0,590$

**Mann-Whitney U testi. Veriler ortalama $\pm$ SD olarak verilmiştir.*

SKB, sistolik kan basıncı. DKB, diastolik kan basıncı.

Çalışmaya katılan migren tanılı hastaların ortalama PedMIDAS (Pediatric Migraine Disability Assessment Score) $20,27 \pm 21,52$ (ortanca değeri 12) (2-96) bulunmuştur. PedMIDAS skoru 0-10 arasındaki olgular grade 1, 11-30 arası grade 2, 31-50 arası grade 3, skoru 50'nin üzerinde olanlar grade 4 olarak sınıflandırılmıştır. Olguların 10'unun (%33,3) PedMIDAS evresi grade 1, 14'ünün (%46,7) grade 2, üçünün (%10) grade 3, üçünün (%10) grade 4'tü.



Şekil 9. Migren hastalarında PedMIDAS derecesinin dağılım oranları

Migren grubundaki hastaların 22'si (%73,3) migrene yönelik profilaktik tedavi almıyordu, sekiz (%26,6) hastaya izlemde profilaktik tedavi başlandı. Profilaktik tedavi olarak bir (%3,3) hasta flunarizin, bir (%3,3) hasta propranolol, altı (%20) hasta ise topiramet tedavisi aldı.

6.1. Ortostatik Test Bulguları

Migren grubundaki hastaların ayağa kalkmadan hemen önce ölçülen sistolik tansiyon ortalaması $115,6 \pm 12,5$ mmHg (94-140 mmHg), diastolik tansiyon ortalaması $69,2 \pm 8,0$ mmHg (52-86 mmHg), ayağa kalkmadan önceki dakikadaki kalp hızı ortalaması $87,4 \pm 13,6$ (68-128 /dakika), ayağa kalktıktan hemen sonraki ortalama sistolik kan basıncı $111,8 \pm 14,6$ mmHg), ortalama diastolik kan basıncı $68,5 \pm 7,1$ mmHg (51-84 mmHg), ortalama kalp hızı $96 \pm 14,8$ /dakika (73-130 /dakika), ayağa kalktıktan sonra birinci dakika sistolik kan basıncı ortalaması $114,0 \pm 11,3$ mmHg (94-140 mmHg), birinci dakika diastolik kan basıncı ortalaması $70,3 \pm 10,6$ mmHg (50-104 mmHg), birinci dakika kalp atım hızı ortalaması $94,6 \pm 14,3$ /dakika (76-125/dakika) beşinci dakika sistolik kan basıncı ortalaması $111,6 \pm 10,5$ mmHg (94-136 mmHg), beşinci dakika diastolik kan basıncı ortalaması $71,2 \pm 7,5$ mmHg (57-87 mmHg), beşinci dakika ortalama kalp atım hızı $95,9 \pm 12,1$ /dakika (78-128 /dakika), onuncu dakika sistolik kan basıncı ortalaması $109,4 \pm 12,4$ mmHg (86-135 mmHg), onuncu dakika diastolik

kan basıncı ortalaması $70,2 \pm 8,7$ mmHg (50-90 mmHg), onuncu dakika ortalama kalp atım hızı $94,4 \pm 10,8$ /dakika (78-122/ dakika) bulundu. Migren grubunda 10 (%33,3) hastada ortostatik hipotansiyon saptandı.

Kontrol grubundaki hastaların ayağa kalkmadan hemen önce ölçülen sistolik kan basıncı ortalaması $116,9 \pm 8,8$ mmHg (102-139 mmHg), diastolik kan basıncı ortalaması $68,5 \pm 5,7$ mmHg (60-80 mmHg), ayağa kalkmadan önceki dakikadaki kalp hızı ortalaması $88,3 \pm 12,9$ (73-121/dakika), ayağa kalktıktan hemen sonraki ortalama kalp hızı $94,6 \pm 14,9$ /dakika (72-128/dakika), ayağa kalktıktan sonraki ortalama sistolik kan basıncı $107,7 \pm 11,5$ mmHg (82-136 mmHg), ortalama diastolik kan basıncı ortalaması ise $70,1 \pm 6,5$ mmHg (62-82 mmHg), ayağa kalktıktan sonra birinci dakika sistolik kan basıncı ortalaması $112,5 \pm 12,4$ mmHg (89-140 mmHg), birinci dakika diastolik kan basıncı ortalaması $68,1 \pm 8,5$ mmHg (51-81 mmHg), birinci dakika kalp atım hızı ortalaması $98,0 \pm 13,7$ /dakika (74-123/dakika) beşinci dakika sistolik kan basıncı ortalaması $112,8 \pm 8,5$ mmHg (98-136 mmHg), beşinci dakika diastolik kan basıncı ortalaması $68,5 \pm 6,6$ (52-80 mmHg), beşinci dakika ortalama kalp atım hızı $94,1 \pm 12,7$ /dakika (71-130 /dakika), onuncu dakika sistolik kan basıncı ortalaması $110,1 \pm 9,1$ mmHg (98-140 mmHg), onuncu dakika diastolik kan basıncı ortalaması $70,1 \pm 7,0$ mmHg (60-84 mmHg), onuncu dakika ortalama kalp atım hızı $94,3 \pm 12,5$ /dakika (72-126/dakika) bulundu. Kontrol grubunda bir (%5) hastada ortostatik hipotansiyon saptandı.

Migren grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha sık ortostatik hipotansiyon saptandı ($p=0,019$).

Ortostatik test sırasında migren ve kontrol grubu arasında ayağa kalkmadan önce ve sonra birinci, beşinci, onuncu dakikalarda ölçülen sistolik, diastolik kan basıncında, kalp atım hızında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,736$; $p=0,125$; $p=0,706$; $p=0,592$; $p=0,835$, $p=0,866$; $p=0,599$; $p=0,677$; $p=0,469$; $p=0,953$; $p=0,866$; $p=0,789$; $p=0,326$; $p=0,721$; $p=0,858$).

Tablo 10. Migren ve kontrol grubu olgularında ortostatik test sonuçlarının karşılaştırılması

		Migren (n=30)	Kontrol (n=20)	p*
Ayağa kalkmadan önce	Sistolik kan basıncı (mmHg)	115,6 ±12,5	116,9 ±8,8	0,736
	Diastolik kan basıncı (mmHg)	69,2±8,0	68,5±5,7	0,866
	Kalp atım hızı (atım/dakika)	87,4±13,6	88,3±12,9	0,866
Ayağa kalktıktan sonra	Sistolik kan basıncı (mmHg)	111,8±14,6	107,7±11,5	0,125
	Diastolik kan basıncı (mmHg)	68,5±7,1	70,1±6,5	0,599
	Kalp atım hızı (atım/dakika)	96±14,8	94,6±14,9	0,789
Birinci dakika	Sistolik kan basıncı (mmHg)	114,0±11,3	112,5±12,4	0,706
	Diastolik kan basıncı (mmHg)	70,3±10,6	68,1±8,5	0,677
	Kalp atım hızı (atım/dakika)	94,6 ±14,3	98,0 ±13,7	0,326
Beşinci dakika	Sistolik kan basıncı (mmHg)	111,6±10,5	112,8±8,5	0,592
	Diastolik kan basıncı (mmHg)	71,2 ±7,5	68,5 ±6,6	0,469
	Kalp atım hızı (atım/dakika)	95,9±12,1	94,1±12,7	0,721
Onuncu dakika	Sistolik kan basıncı (mmHg)	109,4±12,4	110,1±9,1	0,835
	Diastolik kan basıncı (mmHg)	70,2±8,7	70,1±7,0	0,953
	Kalp atım hızı (atım/dakika)	94,4±10,8	94,3±12,5	0,858

Veriler ortalama±SD olarak verilmiştir. p*Mann- Whitney U testi

6.2. Buz Testi Bulguları

Migren grubunda buz testi öncesi ortalama sistolik kan basıncı 106,0±14,7 mmHg (70-134 mmHg), diastolik kan basıncı ortalaması 68,4±6,8 mmHg (52-79 mmHg), buz testi öncesi dakikadaki ortalama kalp atım hızı 91,2±10,3 (75-118 /dakika), buz testi sonrası

ortalama sistolik kan basıncı $108,6 \pm 10,3$ mmHg (91-130 mmHg), ortalama diastolik kan basıncı $67,9 \pm 6,7$ mmHg (55-86 mmHg), dakikadaki ortalama kalp atım hızı $92,0 \pm 11,0$ (76-118/dakika) saptandı. Migren ve kontrol grubu arasında buz testi öncesi ve sonrası sistolik, diastolik kan basıncı, kalp atım hızları arasında anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0,858$, $p=0,475$, $p=0,254$, $p=0,648$, $p=0,433$, $p=0,572$).

6.3. Sempatik Deri Yanıtı Bulguları

Hasta ve kontrol grubunun her ikisinde de sempatik deri yanıtı elde edilmeyen hiçbir olgu yoktu. Sağ el ve ayaktan, el ve ayağın iç ve dış kısımlara yerleştirilen yüzeyel EEG elektrotları ile bazal sempatik tonus kaydedildi, ardından sol bilek düzeyinde median sinirin yüzeyel olarak uyartımı ile üst ve alt ekstremitelerde sempatik deri yanıtları kayıtladı. Migren grubunda sağ elden edilen ortalama latans $1399,8 \pm 358,45$ ms ($887-3033$ ms), sağ elden elde edilen ortalama amplitüd $2,65 \pm 1,56$ mV ($0,67-5,3$ mV), sağ ayaktan elde edilen ortalama latans $1795,27 \pm 380,8$ ms ($550-2379$ ms), sağ ayaktan elde edilen ortalama amplitüd $1,18 \pm 0,94$ mV ($0,15-4,2$ mV) saptandı.

Kontrol grubunda ise sağ elden elde edilen ortalama latans $1366,7 \pm 264,69$ ms (890-1942 ms), sağ elden elde edilen ortalama amplitüd $2,29 \pm 1,39$ mV (0,3-5,2 mV), sağ ayaktan elde edilen ortalama latans $1818,3 \pm 324,16$ ms (918-2435 ms), sağ ayaktan elde edilen ortalama amplitüd $0,96 \pm 0,70$ mV (0,16-3,1 mV) saptandı.

Migren ve kontrol grubu arasında sağ el latans, amplitüd ve sağ ayak latans, amplitüd açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,789$, $p=0,4$, $p=0,945$, $p=0,52$).

Tablo 11. Migren ve kontrol grubunda sempatik deri yanıtlarının karşılaştırılması

		Migren grubu (n=30)	Kontrol grubu (n=20)	p* değeri
Sağ el	Latans (ms)	1399,8 ± 358,45	1366,7±264,69	0,789
	Amplitüd (mV)	2,65±1,56	2,29±1,39	0,4
Sağ ayak	Latans (ms)	1795,27±380,8	1818,3±324,16	0,945
	Amplitüd (mV)	1,18±0,94	0,96±0,70	0,52

*Mann- Whitney U testi. Veriler ortalama $\pm$ SD olarak verilmiştir.

6.4. Ayağa Kalkmaya Verilen Kardiyovasküler Yanıt; 30:15 Oranı Bulguları

Migren grubundaki hastaların ortalama 30:15 oranı $1,12 \pm 0,16$ (0,88-1,77) saptanırken; kontrol grubundaki olgularda ise bu oran $1,08 \pm 0,11$ (0,95-1,35) saptandı. Migren ve kontrol grubu arasında 30:15 oranında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,201$).

6.5. Valsalva Oranı Bulguları

Migren grubundaki hastaların valsalva oranı ortalaması $1,63 \pm 0,36$ (1-2,5) saptanırken; kontrol grubundaki olgular bu oran $1,46 \pm 0,35$ (1,09-2,4) bulundu. Migren grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı ($p=0,035$).

6.6. Derin Solunum ve İstirahatte RR İnterval Değişkenliği Bulguları

Migren grubunda derin solunumda ortalama RR interval değişkenliği $\%53,0 \pm 13,5$ ($\%16,6$ - $\%82,3$), normal solunumda ise $\%36,5 \pm 15,6$ ($\%12,2$ - $\%71,3$) saptandı. Kontrol grubunda derin solunumda ortalama RR interval değişkenliği $\%54,7 \pm 10,6$ ($\%36,9$ - $\%73,9$), normal solunumda ise $\%32,7 \pm 16,7$ ($\%11,8$ - $\%64,6$) bulundu. Migren ve kontrol grubunda derin ve normal solunumda RR interval değişkenliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,898$, $p=0,525$).

6.7. Göz Kırpma Refleksi Bulguları

Migren grubunda sol R1 yanıtı ortalama latansı $9,89 \pm 0,64$ ms (8,5-11,1 ms), sol R2 ipsilateral (R2) latans $30,92 \pm 3,31$ ms (25-37,7 ms), sol R2 kontralateral (R2') latans $32,73 \pm 3,78$ ms (24,6-39,2 ms) saptandı. Migren grubunun sağ R1 yanıtı ortalama latansı $9,63 \pm 1,72$ ms (1,2-11,4 ms), sağ R2 ipsilateral (R2) ortalama latansı $31,80 \pm 3,44$ ms (25,8-39,4 ms), sağ R2 kontralateral (R2') ortalama latansı $33,62 \pm 4,38$ ms (27,7-43,1 ms) bulundu.

Kontrol grubunda sol R1 yanıtı ortalama latansı $9,91 \pm 0,82$ ms (8,1-11,3 ms), sol R2 ortalama latansı $31,27 \pm 3,93$ ms (25,9-38,7 ms), sol R2' ortalama latansı $32,6 \pm 4,32$ ms (25,6-41,3 ms) saptanırken; sağ R1 yanıtı ortalama latansı $9,85 \pm 0,97$ ms (7,5-11,7 ms), sağ R2

yanıtı ortalama latansı $32,48 \pm 3,35$ ms ($26,6-39,2$ ms), sağ R2' yanıtı ortalama latansı $34,51 \pm 3,73$ ms ($28,7-44,6$ ms) bulundu.

Migren ve kontrol grubunda sol R1, R2, R2' ve sağ R1, R2, R2' yanıtları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Tablo 12. Migren ve kontrol grubu göz kırpma refleksi verilerinin karşılaştırılması

	Migren grubu (n=30)	Kontrol grubu (n=20)	Toplam (n=50)	p*
Sol R1 latans (ms)	$9,89 \pm 0,64$	$9,91 \pm 0,82$	$9,90 \pm 0,71$	0,905
Sol R2 latans (ms)	$30,92 \pm 3,31$	$31,27 \pm 3,93$	$31,0 \pm 3,54$	0,866
Sol R2' latans (ms)	$32,73 \pm 3,78$	$32,6 \pm 4,32$	$32,70 \pm 3,96$	0,984
Sağ R1 latans (ms)	$9,63 \pm 1,72$	$9,85 \pm 0,97$	$9,72 \pm 1,46$	1,00
Sağ R2 latans (ms)	$31,80 \pm 3,44$	$32,48 \pm 3,35$	$32,07 \pm 3,39$	0,452
Sağ R2' latans (ms)	$33,62 \pm 4,38$	$34,51 \pm 3,73$	$33,97 \pm 4,12$	0,428

*Mann-Whitney U testi. Veriler ortalama $\pm$ SD olarak verilmiştir.

6.8. Korelasyon Analizi Bulguları

Baş ağrısı sıklığı, ortalama hastalık süresi, migren atağı geçirme sıklığı, ortalama atak süresi, acil servise başvuru gerektiren atak sıklığı, analjezik kullanımı gerektiren atak sıklığı ve PedMIDAS skoru ile ortostatik test (ayağa kalkmadan önceki sistolik, diastolik kan basıncı ve kalp atım hızı, ayağa kalktıktan hemen sonraki sistolik, diastolik kan basıncı ve kalp atım hızı, birinci dakika sistolik, diastolik kan basıncı ve kalp atım hızı, beşinci dakika sistolik, diastolik kan basıncı ve kalp atım hızı, onuncu dakika sistolik, diastolik kan basıncı ve kalp atım hızı,

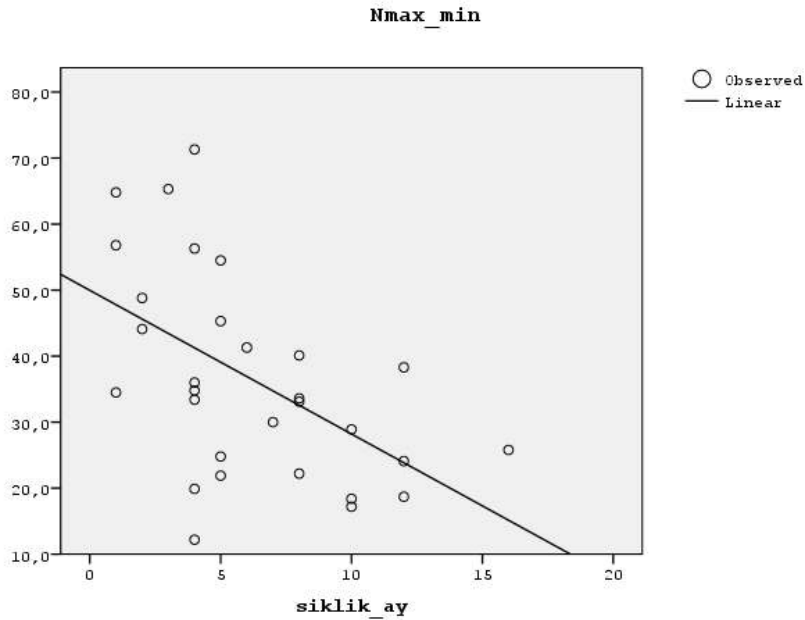
atım hızı), ortostatik hipotansiyon varlığı, buz testi (test öncesi ve sonrası sistolik, diastolik kan basıncı ve kalp atım hızı), sempatik deri yanıtları (sağ el latans ve amplitüd ile sağ ayak latans ve anplitüd), blink refleksi (sağ ve sol R1, R2, R2' latansları), 30:15 oranı, valsalva oranı, derin ve normal solunumda RR aralık değişkenliği arasında korelasyon analizi yapıldı.

Baş ağrısı sıklığı ile derin ve normal solunumdaki RR aralık değişkenliği arasında negatif korelasyon saptandı (sırasıyla $p=0,055$; $p=0,003$). Baş ağrısı sıklığı ile korelasyon analizi yapılan diğer parametreler arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon saptanmadı (bakılan tüm diğer parametreler için $p>0,05$).

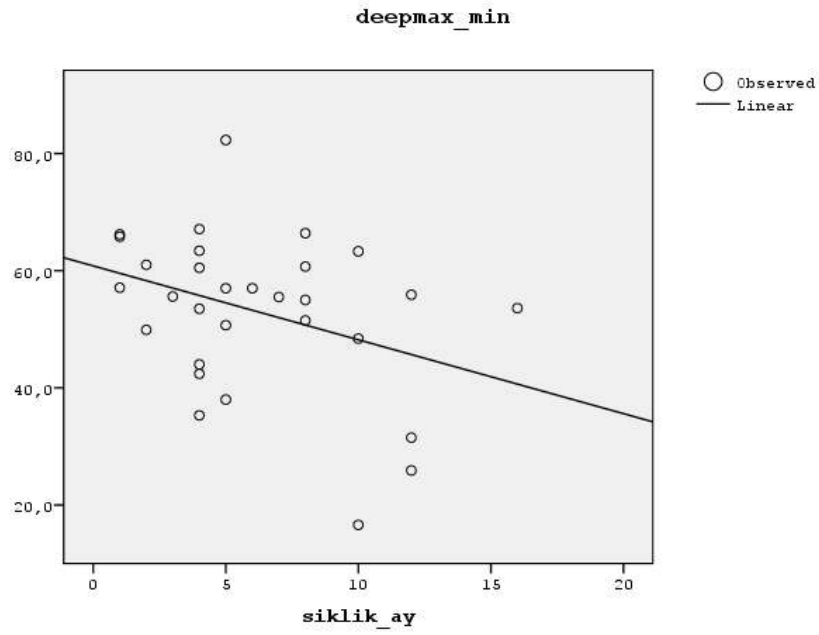
Tablo 13. Baş ağrısı sıklığı ile derin ve normal solunumdaki RR interval değişkenliği arasındaki korelasyon analizi bulguları

	Derin solunumda RRIV	Normal solunumda RRIV
Baş ağrısı sıklığı r^*	-0,354	-0,528
Baş ağrısı sıklığı p^*	0,055	0,003

* Korelasyon analizi, Pearson testi. RRIV, RR interval değişkenliği.



Grafik 1. Baş ağrısı sıklığı ile normal solunum RRIV arasındaki ilişki



Grafik 2. Baş ağrısı sıklığı ile derin solunum RRIV arasındaki ilişki

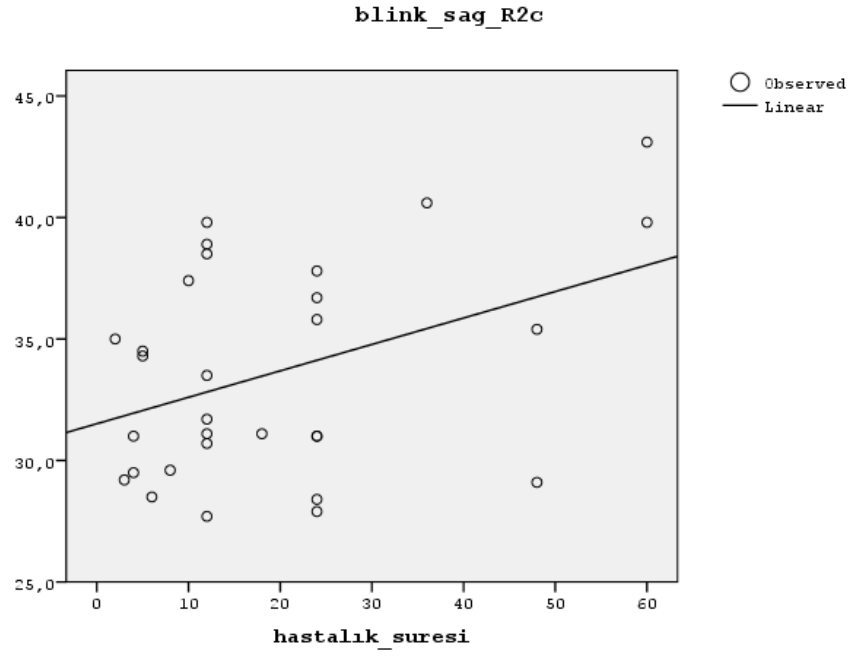
Ortalama hastalık süresi ile ortostatik test sırasında ayağa kalkmadan önce ve beşinci dakikada bakılan sistolik kan basıncı arasında negatif korelasyon saptandı (sırasıyla $p=0,013$; $p=0,029$). Ortalama hastalık süresi ile blink refleks komponentlerinden olan sağ R2 ve R2' latansları arasında pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla $p=0,028$; $p=0,027$). Ortalama hastalık süresi ile korelasyon analizi yapılan diğer parametreler arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon saptanmadı (bakılan tüm diğer parametreler için $p>0,05$).

Tablo 14. Ortalama hastalık süresi ile ortostatik test, sağ R2 ve R2' latansı arasındaki korelasyon analizi bulguları

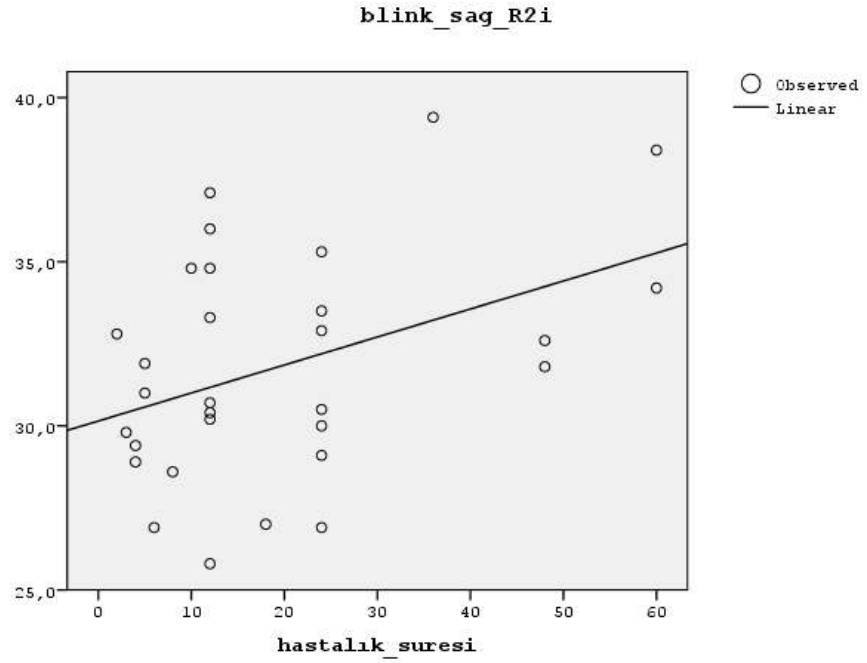
	Ayağa kalkmadan önce SKB	Beşinci dakika SKB	Sağ R2	Sağ R2'
Ortalama hastalık süresi p^*	0,013	0,029	0,028	0,027
Ortalama hastalık süresi r^*	-0,449	-0,399	0,402	0,403

* Korelasyon analizi, Pearson testi.

SKB, sistolik kan basıncı. DKB, diastolik kan basıncı



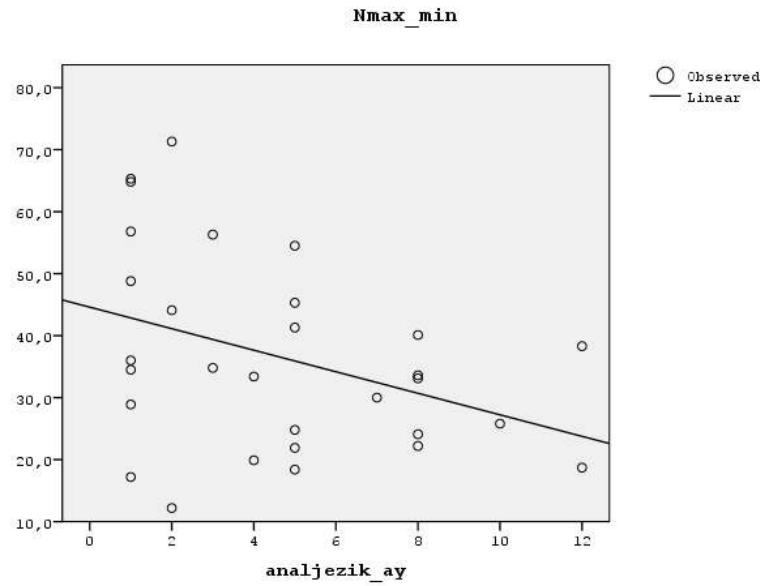
Grafik 3. Blink refleks sağ R2' yanıtı ile ortalama hastalık süresi arasındaki ilişki



Grafik 4. Blink refleks sağ R2 yanıtı ile ortalama hastalık süresi arasındaki ilişki

Migren atağı süresi ile ortostatik test sırasında ölçülen onuncu dakika sistolik ve diastolik kan basınçları arasında negatif korelasyon saptandı (sırasıyla $p=0,047$; $p=0,03$). Migren atağı süresi ile buz testi öncesi ölçülen sistolik, diastolik kan basıncı ve buz testi sonrası diastolik kan basıncı, kalp atım hızı arasında negatif korelasyon saptandı (sırasıyla $p=0,004$; $p=0,038$; $p=0,031$; $p=0,04$). Migren atağı süresi ile korelasyon analizi yapılan diğer parametreler arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon saptanmadı (bakılan tüm diğer parametreler için $p>0,05$).

Analjezik kullanım sıklığı ile normal solunum RR aralık değişkenliği arasında negatif korelasyon saptandı ($p=0,041$). Korelasyon analizi yapılan diğer parametreler arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon saptanmadı (bakılan tüm diğer parametreler için $p>0,05$).



Grafik 5. Analjezik kullanım sıklığı ile normal solunum RRIV arasındaki ilişki

PedMIDAS skoru ile buz testi öncesi sistolik kan basıncı, buz testi öncesi kalp atım hızı ve buz testi sonrası kalp atım hızı arasında negatif korelasyon saptandı (sırasıyla $p=0,029$; $p=0,029$; $p=0,031$). Korelasyon analizi yapılan diğer parametreler arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon saptanmadı (bakılan tüm diğer parametreler için $p>0,05$).

7.TARTIŞMA

Baş ağrısı ve özellikle migren tipi baş ağrısı çocuklarda sık rastladığımız yaşam kalitesini etkileyen bir yakınmadır. Çocuklardaki migren prevalansı %7,2-10,6 arasında değişmektedir [3,5–9].

Çalışmamıza Uluslararası Başağrısı Topluluğu migren tanı kriterlerini karşılayan 30 hasta dâhil edildi. Hastalarımızın klinik özellikleri, demografik verileri, antropometrik özellikleri ve otonom sinir sistemi disfonksiyonu açısından elektrofizyolojik değerlendirmeleri yapıldı.

Hasta grubunda olguların %66,7 (20) kız ve migren grubunun yaşları 8-17 yaş arasındaydı (13,2±2,6 yıl). Literatürdeki çalışmalarda da 12 yaştan sonra kız cinsiyette prevalansın daha yüksek olduğu saptanmıştır [2,10]. Toplum bazlı çalışma koşullarını tam olarak sağlayan 50 makaleden yapılan kümülatif analize göre de kız cinsiyette (%67) erkek cinsiyete göre (%58) migren prevalansı daha yüksek bulunmuştur [3]. Hastalarımızın %63,3 (19)' unda ailesinde en az bir bireyde migren öyküsü mevcuttu. Zincir ve arkadaşlarının 220 migrenli çocukta yaptığı çalışmada hastaların %56,5'inin ailesinde migren öyküsü olduğu tespit edilmiştir [9]. Bizim çalışmamızda ondört (%46,7) hastanın annesinde migren öyküsü mevcuttu. Ülkemizde 576 migrenli çocukla yapılan bir çalışmada ise annede migren öyküsü %68,7 olarak saptanmıştır [63].

Bugüne kadar migren patofizyolojisini ortaya koymak adına pek çok çalışma yapılmış olsa da hastalığın patofizyolojisi halen net olarak bilinmemektedir.

Migrenli bireylerde baş ağrının olduğu ve olmadığı dönemde otonom sinir sistemine ait pek çok semptomun varlığı, migrende otonom sinir sistemindeki dengenin bozulması ile açıklanabilir. Kranial vasküler sistem ve bağırsak motilitesini etkileyen sempatovagal dengesizlik; prodrom dönemdeki hastalarda sıklıkla görülen irritabilite, koku, ses ve ışık hassasiyeti gibi birçok sistemik ve santral migren fenomenini açıklayabilen otonomik bir dayanaktır [24].

Kraniyal otonom semptomlar küme tipi baş ağrısı gibi trigeminal otonom başağrıları ile ilişkilendirilmiştir. Bu semptomların anatomi ve fizyolojisi trigeminal-otonomik reflekslerle tanımlanmıştır [64]. Uluslararası Başağrısı Topluluğu'nun yaptığı migren sınıflamasında da

konjonktival kanlanma, lakrimasyon, nazal konjesyon, rinore, göz kapağı ödemi, alın ve yüzde terleme, kızarıklık, myozis, pitozis gibi kraniyal semptomların olabileceğinden bahsedilmiştir [29]. Erişkin migrenli hastalarda kraniyal otonom semptomların varlığı %27-%73 gibi değişen oranlarda saptanmıştır. Çocuk migren hastalarında yapılan bir çalışmada ise migrenli çocukların %62' sinde en az bir kraniyal otonom semptomun olduğu bulunmuştur [64].

Migren patofizyolojisinde, otonom sinir sistemi fonksiyonlarının değerlendirildiği birçok çalışmada farklı sonuçlar elde edilmiştir. Literatürdeki çalışmalara bakıldığında migrenli hastalarda sempatik ve parasempatik sinir sisteminde hipofonksiyon ve hiperfonksiyon saptayan çalışmalar mevcuttur.

Shechter ve arkadaşları erişkin migrenli hastalarda yaptığı bir çalışmada istirahat halinde ölçülen diastolik kan basıncının kontrol grubuna göre daha yüksek saptamış ve bu durumun sempatik hiperaktiviteye sekonder veya sempatik hipoaktiviteye refleks yanıt olabileceğini öne sürmüştür [26]. Cortelli ve arkadaşlarının ataksız dönemde yaptığı çalışmada eğik masa testi, valsava manevrası, noradrenalin infüzyonu sonrası kan basıncı ve kalp atım hızı ve klonidin infüzyonu sonrası yapılan değerlendirmelerde parasempatik sistem fonksiyonlarının korunduğu fakat minimal sempatik sinir sistemi hiperfonksiyonu olduğu saptanmıştır [17]. Appel ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise migren atağı sırasında sıklıkla gözlemlenen ekstremit distallerindeki soğukluk hissinin sempatik sinir sistemi aktivitesi artışı sonrası oluşan vazokonstriksiyona bağlı olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada 24 saatlik elektrokardiyografi kaydı ile kalp hızı değişkenlik indekslerine bakılmış ve sempatik hiperfonksiyonu gösterecek şekilde frekans bağımlı ölçümlerde LF (low frequency heart rate fluctuation) bandında güç artışı saptamışlardır [16]. Yakıncı ve arkadaşları tarafından migrenli çocuklarda yapılan çalışmada, ortostatik testte migren grubunda sistolik ve diastolik kan basıncı erekt pozisyonda supin pozisyona göre sempatik sinir sistemi hiperaktivitesini destekler nitelikte daha yüksek saptanmıştır. Sempatik sinir sistemini gösteren izometrik egzersiz testinde ise minimal hiperaktiviteyi destekler nitelikte sonuçlar elde edilmiştir [12]. Yirmi sekiz migrenli hastada baş ağrısı olan dönemde kalp hızı değişkenlik indeksleri kayıtlanmış ve sempatik hiperfonksiyonu gösterecek şekilde frekans bağımlı ölçümlerde LF (low frequency heart rate fluctuation) bandında güç artışı saptamışlardır [65]. Gass ve arkadaşlarının 21 erişkin migrenli hastada yaptığı çalışmada

psikofizyolojik değerlendirmelerde sempatik sinir sistemi hiperfonksiyonunu dūřundūrecek şekilde cilt sıcaklığı, solunum paterni, cilt iletkenlik analizi sonuçları elde edilmiştir. Ayrıca aynı çalışmada otonom disfonksiyonu destekleyecek şekilde psikolojik distres, uyku bozukluğu, iştahsızlık, anksiyete gibi yakınmalar migren grubunda daha sık saptanmıştır [18]. Drummond ve arkadaşları migren ve gerilim tipi bař ağrısı olan hastalarda stres anında kalp hızı, kan basıncı, solunum sayısı, superfisiyal temporal arter pulsasyonunu kaydetmişlerdir. Migrenli hastalarda kontrol ve gerilim tipi bař ağrısı grubuna göre sempatik sinir sistemi hiperfonksiyonunu destekleyecek şekilde daha yüksek değerler saptamışlardır [66].

Literatürde migrenli hastalarda sempatik hipofonksiyon olduğuna dair pek çok yayın bulunmaktadır. Mosek ve arkadaşlarının erişkin migrenli hastalarda valsalva manevrası sırasında faz 4'te ortalama kan basıncı anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur ve sustained handgrip testte sistolik kan basıncı istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük saptanmıştır ve bu durum sempatik sinir sistemi hipofonksiyonu olarak yorumlanmıştır [24].

Yıldız ve arkadaşları ise erişkin tek taraflı migreni olan hastalarda ataklar arasında ve atak sırasında frontal bölgeden kayıtladıkları sempatik deri yanıtı sonuçlarına göre atak sırasında semptomatik tarafta daha uzun latans, daha düşük amplitüd saptayarak sempatik sinir sistemi hipofonksiyonu saptamış, atak sonrası 72 saat içerinde tekrar yapılan değerlendirmede sempatik sinir sistemi hiperfonksiyonu saptarken ataklar arası dönemde ise atak sırasındaki kadar olmasa da sempatik sinir sistemi hipofonksiyonu saptamışlardır. Sonuç olarak bu çalışmada atak periyodunda semptomatik tarafta asemptomatik tarafa göre daha yüksek latans ve daha düşük amplitüd kaydedilmiş ve bulgular da atak döneminde semptomatik dönemde sempatik sinir sistemi hipofonksiyonu olduğunu ortaya koymuştur [28]. Bizim alışmamızda ise baş ağrısız dönemde sempatik deri yanıtlarında migren ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Pek çok çalışmada ise pupil çapı ölçümleri, plazma norepinefrin düzeyi, kardiyovasküler refleks yanıtlar, kalp hızı toparlanma indeksleri sonuçlarına göre sempatik hipofonksiyon saptanmıştır [27,54,55].

Peroutka ve arkadaşlarının baş ağrısız dönemde yaptığı çalışmada migren hastalarında supin pozisyonda, ayağa kalkma döneminde kontrol grubuna göre daha düşük norepinefrin düzeyleri saptanmış ve bu sonuç sempatik sinir sistemi hipofonksiyonu olarak

değerlendirilmiştir. Aynı çalışmada buz testi sonrası migren hastalarında kontrol grubuna göre daha düşük norepinefrin düzeyi saptanmış ve bu durum da sempatik sinir sistemi hipofonksiyonu olarak değerlendirilmiştir. İzometrik egzersiz testinde de migren grubunda kontrol grubuna göre sempatik hipofonksiyonu destekleyecek şekilde daha düşük kan basıncı ve kalp atım hızı saptanmıştır [25].

Migrenli hastalarda noradrenerjik aktiviteyi değerlendiren bir çalışmada pupil fonksiyonları değerlendirilmiş; %1,25 fenilefrin göz damlası sonrası migren grubunda kontrol grubuna daha belirgin pupil dilatasyonu saptanmış ve migrenli hastalarda parasempatik hiperaktivite ve sempatik hipoaktivite olduğu savunulmuştur [19]. Havanka-Kanniainen ve arkadaşlarının migren hastalarında baş ağrısız dönemde yaptığı otonom disfonksiyonu değerlendiren çalışmasında valsalva manevrası ve ortostatik test ve izometrik egzersiz test sonuçları da sempatik hipofonksiyonu göstermektedir [20]. Bizim çalışmamızda da migren grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha sık ortostatik hipotansiyon saptanmış ve bu bulgu sempatik sinir sistemi hipofonksiyonu olarak değerlendirilmiştir. Havanka-Kanniainen ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise ortalama postural kalp hızı artış oranı migren grubunda, sempatik sinir sistemi hipofonksiyonunu gösterecek şekilde daha düşük saptanmıştır [67]. Havanka-Kanniainen ve arkadaşları migren atağı sırasında izometrik egzersiz testinde daha düşük kan basıncı değerleri saptamış ve migrende sempatik sinir sistemi hipoaktivasyonu olduğunu savunmuşlardır [68].

Mikamo ve arkadaşları ortostatik testte migren grubunda daha düşük kan basıncı değerleri ve ortostatik hipotansiyon saptamış, bazal plazma norepinefrin düzeylerini de daha düşük bulmuşlardır. Bu sonuç da migrende sempatik hipofonksiyon olduğunu göstermektedir [23]. Bizim çalışmamızda da migren grubundaki hastalarda ortostatik hipotansiyon istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha sık saptandı ($p=0,019$). Bu sonuç literatürdeki çalışmalarla benzerlik göstermektedir [19,20,23,69].

Ülkemizde migren hastalarında atak ve atak dışı dönemde yapılan bir çalışmada sempato-adrenal medullar aktivitenin bir göstergesi olan alfa amilaz aktivitesi bakılmıştır. Migren atağı sırasında ve baş ağrısız dönemde sempatik hipofonksiyonu gösterecek şekilde daha düşük saptanmıştır [70].

Drummond, unilateral migreni olan 80 hasta ile yaptığı bir çalışmada ağrı sırasında ve ağrısız dönemde semptomatik tarafta pupilin karanlık ortamda daha yavaş ve daha az genişlediğini; orbital ve alnın üst bölgelerinin semptomatik tarafta daha sıcak olduğunu saptamış ve migren atağı sırasında sempatik hipofonksiyon olduğunu savunmuştur [71].

Pogacnik ve arkadaşlarının 62 erişkin migrenli hastanın katıldığı otonom disfonksiyonu araştıran çalışmasında izometrik egzersiz testinde migren grubunda kontrol grubuna göre kalp hızı artışı daha düşük ve ortostatik hipotansiyon saptanmış; migrende sempatik sinir sistemi hipofonksiyonu olduğu savunulmuştur [69].

Cortelli ve arkadaşları tarafından migren atağı döneminde yapılan çalışmada eğik masa kaldırma testine verilen kardiyovasküler yanıt ve plazma noradrenalin düzeyi incelenmiş ve migren atağı sırasında kontrol grubuna ve baş ağrısız döneme göre daha düşük plazma noradrenalin düzeyi saptanmış ve migrende sempatik sinir sistemi hipofonksiyonu olduğu öne sürülmüştür [72].

Çalışmamızda migrenli hastalarda sempatik hipofonksiyon olduğuna dair sonuçlar elde edilmiştir. Ortalama hastalık süresi ile ortostatik test sırasında ayağa kalkmadan önce ve beşinci dakikada bakılan sistolik kan basıncı arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Diastolik kan basıncı ile korelasyon saptanmaması nedeni ile bu sonuç sempatik sinir sisteminde minimal hipoaktivite ile ilişkilendirilmiştir. Migren atağı süresi ile ortostatik test sırasında ölçülen onuncu dakika sistolik ve diastolik kan basınçları arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Bu sonuçlara göre atak süresi daha uzun olan hastalarda sistolik kan basıncının daha düşük olması nedeniyle bu sonuç sempatik sinir sistemi hipoaktivasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Ortalama hastalık süresi ile buz testi öncesi ölçülen sistolik, diastolik kan basıncı ve buz testi sonrası diastolik kan basıncı, kalp atım hızı arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Sempatik sinir sistemi fonksiyonlarını gösteren bu testte soğuk uygulamaya yeterli kan basıncı ve kalp atım hızı artışı yanıtının olmaması nedeni ile bu sonuç sempatik sinir sistemi hipofonksiyonu olarak değerlendirilmiştir. PedMIDAS skoru ile buz testi öncesi sistolik kan basıncı, buz testi öncesi kalp atım hızı ve buz testi sonrası kalp atım hızı arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Bu bulgu da baş ağrısı nedeni ile yaşam kalitesi daha çok bozulan hastalarda buz testine yeterli kalp hızı artışı yanıtının sağlanamadığını ve bu hastalarda sempatik sinir sistemi hipofonksiyonu olduğunu göstermektedir.

Literatür incelendiğinde migrende farklı metodlar ile parasempatik sistem hipofonksiyonunu gösteren çalışmalar da mevcuttur.

Havanka-Kanniainen ve arkadaşları migren atağı sırasında baş ağrısız döneme ve kontrol grubuna göre valsalva oranını ve RR aralık değişkenliğini daha düşük saptamışlar ve durum parasempatik hipofonksiyon ile ilişkilendirmişlerdir [68] .

Migren ve gerilim tipi baş ağrısı tanısı olan 21 hasta ile baş ağrısız dönemde yapılan çalışmada parasempatik sistem fonksiyonunu gösteren zaman bağımlı kalp hızı değişkenlik indekslerinden NN50 ve PNN50 kullanılmıştır. Bu değerler kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha düşük saptanmış ve rekürren başağrısı olan hastalarda parasempatik sinir sistemi hipofonksiyonu bulunmuştur [18].

Tabata ve arkadaşları ise baş ağrısız dönemde 24 migren hastasında zaman bağımlı kalp hızı değişkenlik parametrelerinden SDNN, RMSSD, %RR50'yi kullanmışlar ve migren grubunda daha düşük değerler saptamışlar ve migren hastalarında baş ağrısız dönemde parasempatik sinir sistemi hipofonksiyonu olduğunu savunmuşlardır [56] .

Havanka-Kanniainen ve arkadaşları 21 migren hastasında atak sırasında normal ve derin solunumdaki RR interval değişkenliğini kontrol grubuna göre daha düşük saptamış ve bu sonucu parasempatik sinir sistemi hipofonksiyonu ile ilişkendirmişlerdir [67].

Havanka-Kanniainen ve arkadaşlarının 60 migren hastasında kontrol grubuna göre baş ağrısız dönemde derin ve normal solunumda RR interval değişkenliğinde parasempatik hipofonksiyonu gösterecek sonuçlar elde etmişlerdir. Havanka-Kanniainen ve arkadaşlarının çalışmasında hastalık süresi ve atak sıklığı ile RR interval değişkenliği arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ve bu durum hafif parasempatik hipofonksiyon olarak yorumlanmıştır. Aynı çalışmada parasempatik hipofonksiyonu destekler şekilde kontrol grubuna göre daha düşük valsalva oranı sonuçları bulunmuştur [20] .

Pogacnik ve arkadaşlarının 62 erişkin migrenli hastanın katıldığı çalışmada kalp hızı değişkenliğinin spektral, frekans bağımlı ölçümlerini kontrol grubuna göre daha düşük saptamışlar ve migrende parasempatik hipofonksiyon olduğunu savunmuşlardır [69].

Thomsen ve arkadaşları 50 migren hastasında atak ve atak dışı dönemde kardivasküler otonom testlerden valsalva oranı, derin ve normal solunumda RR aralık değişkenliğini

uygulamışlar. Derin ve normal solunum sırasında RR aralık değişkenliğinde fark saptamazken valsalva oranında migren grubunda daha düşük sonuçlar elde etmişler fakat atak ve atak dışı dönem arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamamışlardır. Buz testinde ise atak veya atak dışı dönemde kontrol ve migren grubu arasında fark bulmamışlar ve sonuç olarak migrende parasempatik hipofonksiyon saptamışlardır [73].

Appel ve arkadaşları 24 saatlik EKG kaydı yapmış spektral kalp hızı değişkenlik parametrelerini incelemiş ve sempatik sistem hiperfonksiyonunu gösterecek şekilde LF (low frequency) bantta artış ve parasempatik sistem hipofonksiyonunu gösterecek şekilde HF (high frequency) bantta düşüş saptamışlar ve migrende sempatik ve parasempatik sistem arasında dengesizlik olduğunu savunmuşlardır [16].

Çalışmamızda atak sıklığı ile derin ve normal solunumda RR interval değişkenliği arasında ve analjezik kullanım sıklığı ile normal solunum RR aralık değişkenliği arasında negatif korelasyon saptanması atak sıklığı ve ağrı yoğunluğu arttıkça migrenli hastalarda parasempatik sistemde hipofonksiyon olduğunu düşündürmektedir.

Migrende valsalva oranının değerlendirildiği çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir [11,12,17,19–21,69]. Literatürde migrende parasempatik sinir sistemi fonksiyonlarını irdeleyen çalışmalarda daha sıklıkla hipofonksiyon ile karakterize disfonksiyon saptanmıştır. Yakıncı ve arkadaşlarının 25 migrenli çocukta baş ağrısız dönemde yaptığı çalışmada da valsalva oranı migren grubunda daha yüksek saptanmış ve parasempatik sinir sistemi hiperfonksiyonu saptanmıştır. Aynı çalışmada parasempatik sinir sistemi fonksiyonlarını gösteren 30:15 oranında da daha yüksek değerler bulunmuştur [12]. Gotoh ve arkadaşları da valsalva oranı, ortostatik hipotansiyon, plazma norepinefrin düzeyi ve eğik masa kaldırma testinde plazma norepinefrin düzeyi, epinefrine pupil yanıtı değerlendirmeleri ile yaptığı çalışmada sempatik hipofonksiyon ve hafif parasempatik hiperfonksiyon saptamıştır. Göz kürelerine basınç uygulanmasına karşı oluşan refleks bradikardi cevabının ölçüldüğü Aschner testinde, parasempatik hiperfonksiyonu doğrulayan refleks bradikardinin migrenlilerde kontrol grubuna göre daha fazla olduğunu rapor etmişlerdir [19]. Her ne kadar çalışmamızda atak sıklığı ve ağrı yoğunluğu fazla olan hastalarda parasempatik hipofonksiyon saptansa da bu değişkenlerden bağımsız olarak migrenli hastalarda valsalva oranının anlamlı olarak yüksek saptanması parasempatik sinir sistemi hiperfonksiyonunu göstermektedir.

Literatürde migrende parasempatik sinir sisteminin korunmuş olduğuna dair çalışmalar da mevcuttur. Havanka-Kanniainen ve arkadaşlarının başka bir çalışmasında 11-22 yaş arası migren tanılı hastalar atak dışı dönemde derin, normal solunum, valsalva manevrası sırasında RR aralık değişkenliği ortostatik test ve izometrik egzersiz testi ile değerlendirilmiştir. Tüm bu testlerde migren grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır [74]. Torun ve arkadaşları da baş ağrısız dönemde 35 migrenli çocukta kontrol grubuna göre normal ve derin solunumda RR aralık değişkenliğinde farklılık bulmamış ve parasempatik sinir sisteminin migrende korunduğunu saptamışlardır [15] .

Göz kırpma refleksi trigeminovasküler sistem fonksiyonlarını irdeleyen bir elektrofizyolojik yöntemdir. Bizim çalışmamızda migren ve kontrol grubunda sol R1, R2, R2' ve sağ R1, R2, R2' yanıtları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Fakat yapılan korelasyon analizinde ortalama hastalık süresi ile blink refleks komponentlerinden olan sağ R2 ve R2' latansları arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu sonuca göre migrende zaman içerisinde trigeminovasküler sistemde etkilenmenin arttığı söylenebilir. Trigeminoasküler yolak fonksiyonlarını değerlendirmeye yarayan göz kırpma refleksi sonuçlarına göre R1 latansının normal olması oligosinaptik arkın korunduğunu gösterirken; R2, R2' latansının daha uzun saptanması ise migrenli bireylerde beyin sapı internöron kısmının suprese olduğu ve R2 yanıtını oluşturan polisaptik yolağın etkilendiğini gösterir. Literatürde bizim çalışma sonuçlarımıza benzerlik gösteren yayınlar mevcuttur. Bank ve arkadaşlarının 43 migren tanılı hastada baş ağrısız dönemde yaptıkları çalışmada R1 latansı kontrol ve hasta grubunda normal saptanırken; R2 ve R2' latansı migren grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır. Bu sonucu, ataksız dönemde migren hastalarında oligosinaptik yolağın sağlam olduğu fakat trigeminal afferent ve/veya polisaptik yolakta etkilenme olabileceği olarak yorumlamışlardır [57]. Yıldırım ve arkadaşları erişkin migren ve gerilim tipi baş ağrısı olan hastalarda yaptığı bir çalışmada ise migren grubunda kontrol ve gerilim tipi baş ağrısı grubuna göre R1, R2 latans ve amplitüdlerini normal saptarken; bilateral R2' latansını daha yüksek saptamışlar ve migren patogeneğinde trigeminovasküler bağlantıların, anormal sinaptik iletimin, beyin sapı internöronlarında supresyonunun rolü olduğunu savunmuşlardır [60]. Aktekin ve arkadaşları ise 20 aurasız erişkin migren hastasında baş ağrısız dönemde değerlendirilen göz kırpma refleksinde R1, R2, R2' amplitüd ve latanslarını normal olarak saptamışlar ve bu durumu çalışmayı baş ağrısız dönemde yapmış olmalarına bağlamışlar [61]. Avramis ve arkadaşları 19

migren, 10 gerilim tipi baş ağrısı tanılı hasta ve 30 kişilik kontrol grubunda göz kırpma refleksi irdelemişlerdir. R1 latans ve amplitüdünü tüm bireylerde normal saptamışlardır. Migren hastalarında kontrol grubu ile kıyaslandığında baş ağrısı atağının olduğu dönemde R2 ve R2' amplitüd ve boyutları istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük saptarken; ataklar arası dönemde ise normal olarak tespit etmişlerdir. R1, R2, R2' latansları ise tüm migren grubunda normal olarak saptanmıştır. Gerilim tipi baş ağrısı olan hastalarda ise göz kırpma refleksi normal sınırlarda saptamışlardır. Baş ağrısı fazında 19 migren hastasının 10'una subkutan sumatriptan enjeksiyonu uygulamışlar ve R2 ve R2' amplitüd ve boyutlarının normal aralığa döndüğünü saptamışlar ve bu sonuçlarla göz kırpma refleksi arkının beyin sapı internöron kısmının baş ağrısı fazında suprese olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Disfonksiyonun sadece baş ağrısı fazında bulbopontin R2 internöronlarına sınırlı olduğunu savunmuşlardır [53].

Literatürdeki çalışmalara bakıldığında migrende otonom sinir sistemi değerlendirmesinde farklı sonuçlar elde edilmiş olması otonom sinir sistemini değerlendiren farklı metodların olması ve çalışmalarda farklı organ sistemlerini içeren metodların kullanılması ile ilişkili olabilir. Baş ağrısı olan hastalarda otonom sinir sisteminin baş ağrısına fizyolojik yanıtın farklı olması da bu durumu açıklayabilir.

Sonuç olarak çalışmamızda migren grubunda artmış valsalva oranı ile parasempatik hiperfonksiyon saptanırken atak sıklığı ve baş ağrısı yoğunluğu arttıkça parasempatik sistemde hipofonksiyon geliştiği görülmüştür. Migren grubunda ortostatik hipotansiyonun daha sık görülmesi, buz testine yeterli kardiyovasküler yanıtın sağlanamaması, PedMIDAS skoru ile buz testi arasında negatif korelasyon saptanması, ortalama hastalık süresi ve migren atağı ile ortostatik test sırasında değerlendirilen parametreler arasında negatif korelasyon bulunması migrende sempatik hipofonksiyonu olduğunu düşündürmüştür. Korelasyon analizinde ortalama hastalık süresi ile blink refleksi komponentlerinden olan sağ R2 ve R2' latansları arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu sonuca göre migrende zaman içerisinde trigeminovasküler sistemde etkilenemenin arttığı söylenebilir. Trigeminoasküler yolak fonksiyonlarını değerlendirmeye yarayan göz kırpma refleksi sonuçlarına göre R1 latansının normal olması oligosinaptik arkın korunduğunu gösterirken; R2, R2' latansının daha uzun saptanması ise migrenli bireylerde beyin sapı internöron kısmının suprese olduğu ve R2 yanıtını oluşturan polisinaptik yolağın etkilendiğini göstermektedir.

Migrende otonom sinir sistemi fonksiyonlarının etkilendiği, sempatik ve parasempatik sinir sistemi arasındaki dengenin bozulduğu ve migrenli hastalarda ortalama hastalık süresinin artması ile trigeminovasküler sistem fonksiyonlarının etkilendiği sonucuna varılmıştır.

8. SONUÇLAR

1. Cinsiyete ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde, kontrol ve migren grubu arasında cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmamıştır.
2. Olguların tümünde ailede en az bir bireyde migren tanısı mevcuttu.
3. Migren grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha sık ortostatik hipotansiyon saptanmıştır.
4. Ortostatik testte migren ve kontrol grubu arasında kan basıncı ve kalp atım hızı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.
5. Migren ve kontrol grubu arasında buz testi öncesi ve sonrası sistolik, diastolik kan basıncı, kalp atım hızları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.
6. Migren ve kontrol grubu arasında sağ el latans, amplitüd ve sağ ayak latans, amplitüd açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.
7. Ortalama hastalık süresi ile ortostatik test sırasında ayağa kalkmadan önce ve beşinci dakikada bakılan sistolik kan basıncı arasında negatif korelasyon saptanmıştır.
8. Migren atağı süresi ile ortostatik test sırasında ölçülen onuncu dakika sistolik ve diastolik kan basınçları arasında negatif korelasyon saptanmıştır.
9. Migren atağı süresi ile buz testi öncesi ölçülen sistolik, diastolik kan basıncı ve buz testi sonrası diastolik kan basıncı, kalp atım hızı arasında negatif korelasyon saptanmıştır.
10. PedMIDAS skoru ile buz testi öncesi sistolik kan basıncı, buz testi öncesi kalp atım hızı ve buz testi sonrası kalp atım hızı arasında negatif korelasyon saptanmıştır.
11. Migren ve kontrol grubu arasında 30:15 oranında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.
12. Migren grubunda kontrol grubuna göre valsava oranı daha yüksek saptanmıştır.
13. Migren ve kontrol grubunda derin ve normal solunumda RR interval değişkenliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

11. Baş ağrısı sıklığı ile derin ve normal solunumdaki RR aralık değişkenliği arasında negatif korelasyon saptanmıştır.
12. Analjezik kullanım sıklığı ile normal solunum RR aralık değişkenliği arasında negatif korelasyon saptanmıştır.
13. Migren ve kontrol grubunda göz kırpmı refleksinde sol R1, R2, R2' ve sağ R1, R2, R2' yanıtları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.
14. Ortalama hastalık süresi ile blink refleks komponentlerinden olan sağ R2 ve R2' latansları arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

9. KAYNAKLAR

1. Barea LM, Tannhauser M, Rotta NT. An epidemiologic study of headache among children and adolescents of southern Brazil. *Cephalalgia* 1996;16:545–9
2. Zwart J-A, Dyb G, Holmen T, Stovner L ve ark. The prevalence of migraine and tension-type headaches among adolescents in Norway. The Nord-Trondelag Health Study (Head-HUNT-Youth), a large population-based epidemiological study. *Cephalalgia* 2004;24:373–9
3. Abu-Arafeh I, Razak S, Sivaraman B, Graham C. Prevalence of headache and migraine in children and adolescents: a systematic review of population-based studies. *Dev Med Child Neurol*. 2010;52:1088–97
4. Bille B. Migraine in school children. A study of the incidence and short-term prognosis, and a clinical, psychological and electroencephalographic comparison between children with migraine and matched controls. *Acta Paediatr Suppl*. 1962;51:1–151
5. Poyrazoğlu HG, Kumandas S, Canpolat M, Gumus H ve ark. The Prevalence of Migraine and Tension-Type Headache Among Schoolchildren in Kayseri, Turkey: An Evaluation of Sensitivity and Specificity Using Multivariate Analysis. *J Child Neurol*. 2015;30:889–95
6. Karli N, Akgöz S, Zarifoğlu M, Akis N ve ark. Clinical Characteristics of Tension-Type Headache and Migraine in Adolescents: A Student-Based Study. *Headache J Head Face Pain* 2006;46:399–412
7. Akyol A, Kiylioğlu N, Aydın I, Erturk A ve ark. Epidemiology and clinical characteristics of migraine among school children in the Menderes region. *Cephalalgia* 2007;27:781–7
8. Unalp A, Dırık E, Kurul S. Prevalence and clinical findings of migraine and tension-type headache in adolescents. *Pediatr Int*. 2007;49:943–9
9. Zencir M, Ergin H, Sahiner T, Kiliç I ve ark. Epidemiology and symptomatology of migraine among school children: Denizli urban area in Turkey. *Headache J Head Face Pain*. 2004;44:780–85
10. Lateef TM, Merikangas KR, He J, Kalaydjian A ve ark. Headache in a national sample of American children: prevalence and comorbidity. *J Child Neurol*. 2009;24:536–43

11. Havanka-Kanniainen H, Tolonen U, Myllylä VV. Cardiovascular reflexes in young migraine patients. *Headache*. 1986;26:420–24
12. Yakinci C, Mungen B, Er H, Durmaz Y ve ark. Autonomic nervous system function in childhood migraine. *PediatrInt*. 1999;41:529–33
13. Ebinger F, Kruse M, Just U, Rating D. Cardiorespiratory regulation in migraine. Results in children and adolescents and review of the literature. *Cephalalgia* 2006;26:295–309
14. Balottin U, Arisi D, Frigo GM, Lanzi G. Iris Adrenergic Sensitivity and Migraine in Pediatric Patients. *Headache* 1983;23:4–5
15. Torun E, Guler S. Characteristic Features of Migraine in Schoolchildren and Adolescents and Its Relationship with Autonomic Nervous System Disorders *Neuropediatrics*. 2013;44:252–6
16. Appel S, Kuritzky A, Zahavi I, Zigelman M ve ark. Evidence for instability of the autonomic nervous system in patients with migraine headache. *Headache* 1992;32:10–7
17. Cortelli P, Pierangeli G, Parchi P, Contin M ve ark. Autonomic nervous system function in migraine without aura. *Headache* 1991;31:457–62
18. Gass JJ, Glaros AG. Autonomic Dysregulation in Headache Patients. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2013;38:257–63
19. Gotoh F, Komatsumoto S, Araki N, Gomi S. Noradrenergic nervous activity in migraine. *Arch Neurol*. 1984;41:951–5
20. Havanka-Kanniainen H, Tolonen U, Myllylä VV. Autonomic dysfunction in adult migraineurs. *Headache* 1986;26:425–30
21. Havanka-Kanniainen H, Tolonen U, Myllylä VV. Autonomic dysfunction in migraine: a survey of 188 patients. *Headache* 1988;28:465–70
22. Melek IM, Seyfeli E, Duru M, Duman T ve ark. Autonomic dysfunction and cardiac repolarization abnormalities in patients with migraine attacks. *Med Sci Monit*. 2007;13:47–49
23. Mikamo K, Takeshima T, Takahashi K. Cardiovascular sympathetic hypofunction in muscle contraction headache and migraine. *Headache* 1989;29:86–9

24. Mosek A, Novak V, Opfer-Gehrking TL, Swanson JW ve ark. Autonomic dysfunction in migraineurs. *Headache* 1999;39:108–17
25. Peroutka SJ. Migraine: A Chronic Sympathetic Nervous System Disorder. *Headache* 2004;44:53–64
26. Shechter A, Stewart WF, Silberstein SD, Lipton RB. Migraine and autonomic nervous system function: A population-based, case-control study. *Neurology* 2002;58:422–7
27. Yerdelen D, Acil T, Goksel B, Karatas M. Heart Rate Recovery in Migraine and Tension-Type Headache. *Headache* 2008;48:221–5
28. Yildiz S, Yildiz N, Korkmaz B, Altunrende B ve ark. Sympatic skin responses from frontal region in migraine headache : a pilot study. *Cephalalgia* 2008;28:696–704
29. Road C. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013;33:629–808
30. Ozge A, Sasmaz T, Cakmak SE, Kaleagasi H ve ark. Epidemiological-based childhood headache natural history study: After an interval of six years. *Cephalalgia* 2010;30:703–12
31. Bener A, Uduman S, Qassimi EM, Khalaily G ve ark. Genetic and environmental factors associated with migraine in schoolchildren. *Headache* 2000;40:152–7
32. Welch, KM. Drug therapy of migraine. *N Engl J Med.* 1993;329:1476
33. Welch K, Barkley G, Tepley N, Ramadan N. Central neurogenic mechanisms of migraine. *Neurology* 1993;43:21–5
34. Weiller C, May A, Limmroth V, Jüptner M, Kaube H, Schayck RV, Coenen HH, Dlener HC. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med* 1995;1:658–60.
35. Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z ve ark. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med.* 2002;8:136–42
36. Winner P, Le Force B, Saper J, Margul B. Double-blind Study of Subcutaneous Dihydroergotamine vs Subcutaneous Sumatriptan in the Treatment of Acute Migraine.

Arch Neurol. 1996;53:180–4

37. Cutrer F, Huerter K. Migraine aura. *Neurologist* 2007;13:118–25
38. Dooley JM, Pearlman EM. The Clinical Spectrum of Migraine in Children. *Pediatr Ann.* 2010;39:408–15
39. Benarroch EE. The Central Autonomic Network: Functional Organization, Dysfunction, and Perspective. *Mayo Clin Proc. Mayo Foundation for Medical Education and Research*; 1993;68:988–1001
40. Hemmings CH, Talmage DE. Autonomic Nervous System Physiology. *Pharmacology and Physiology for Anesthesia.* 2013:208–17
41. Ravits JM. AAEM minimonograph 48: Autonomic nervous system testing. *Muscle and Nerve* 1997;20:919–37
42. Gutrecht J. Sympathetic skin response. *J Clin Neurophysiol.* 1994;11:519–24.
43. Arunodaya GR, Taly AB. Sympathetic skin response: a decade later. *J Neurol Sci.* 1995;129:81–9
44. Ertekin C. Otonomik Sinir Sistemi. *Sentral ve Periferik EMG.* 2006: 889–96
45. Ogura T, Kubo T, Lee K, Katayama Y ve ark. Sympathetic skin response in patients with spinal cord injury. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2004;12:35–9
46. Subcommittee TA. Assessment : Clinical Autonomic Testing 1996;1–10
47. Baron R, Ewing DJ. Heart rate variability. *Recomm Pract Clin Neurophysiol Guidel Int Fed Clin Neurophysiol (EEG Suppl 52).* 1999;283–6
48. Ertekin C. Beyin Sapı ve Kraniyal Sinirler. *Sentral ve Periferik EMG.* 2006: 550–7
49. Zduńska A, Cegielska J, Kochanowski J. Variability of the blink reflex in patients with migraine. *Neurol Neurochir Pol.* 2013;47:352–6
50. Shahani B. The human blink reflex. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1970;33:792–800

51. Kimura J, Harada O. Recovery curves of the blink reflex during wakefulness and sleep. *J Neurol.* 1976;213:189–98
52. Majoie CBLM, Aramideh M, Hulsmans FJH, Castelijns J ve ark. Correlation between electromyographic reflex and MR imaging examinations of the trigeminal nerve. *Am J Neuroradiol.* 1999;20:1119–25
53. Avramidis TG, Podikoglou DG, Anastasopoulos IE, Koutroumanidis M ve ark. Blink reflex in migraine and tension-type headache. *Headache* 1998;38:691–6
54. Takeshima T, Takao Y, Takahashi K. Pupillary sympathetic hypofunction and asymmetry in muscle contraction headache and migraine. *Cephalalgia* 1987;7:257-62
55. Takeshima T, Takao Y, Urakami K, Nishikawa S ve ark. Muscle contraction headache and migraine. Platelet activation and plasma norepinephrine during the cold pressor test. *Cephalalgia* 1989;9:7-13
56. Tabata M, Takeshima T, Burioka N, Numora T ve ark. Cosinor analysis of heart rate variability in ambulatory migraineurs. *Headache* 2000;40:457–63
57. Bank J, Bense E KC. The Blink Reflex in Migraine. *Cephalalgia* 1992;12:289–92
58. Sand T, Møll-Nilsen B, Zwart JA. Blink reflex R2 amplitudes in cervicogenic headache, chronic tension-type headache and migraine. *Cephalalgia* 2006;26:1186–91
59. Sand T, Zwart JA. The blink reflex in chronic tension-type headache, migraine, and cervicogenic headache. *Cephalalgia* 1994;14:447–50
60. Yildirim G, Sayin R, Odabas FO, Tombul T. Randomised , controlled blink reflex in patients with migraine and tension type headache. *J Park Assoc.* 61(10):978–82
61. Aktekin B, Yaltkaya K, Ozkaynak S, Oguz Y. Recovery cycle of the blink reflex and exteroceptive suppression of temporalis muscle activity in migraine and tension-type headache. *Headache* 2001;41:142–9
62. Chelimsky TC, Chelimsky GG. Autonomic Abnormalities in Cyclic Vomiting Syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;44:326–30
63. Ozge A, Bugdayci R, Sasmaz T, Kaleagasi H ve ark. The sensitivity and specificity of the case definition criteria in diagnosis of headache: a school-based epidemiological

study of 5562 children in Mersin. *Cephalalgia* 2003;23:138–45

64. Gelfand AA, Reider AC, Goadsby PJ. Cranial autonomic symptoms in pediatric migraine are the rule, not the exception. *Neurology* 2013;81:431–6
65. Perciaccante A. Migraine is characterized by a cardiac autonomic dysfunction. *Headache* 2008;48:973
66. Drummond PD. Vascular responses in headache-prone subjects during stress. *Biol Psychol.* 1985;21:11–25
67. Havanka-Kannianinen H, Juujarvi K, Tolonen U, Myllylä VV. Cardiovascular reflexes and plasma noradrenaline levels in migraine patients before and during nimodipine medication. *Headache* 1987;27:39–44
68. Havanka-Kannianinen H. Cardiovascular reflex responses during migraine attack. *Headache* 1986;26:442–6
69. Pogacnik T, Sega S, Pecnik B, Kiauta T. Autonomic function testing in patients with migraine. *Headache* 1993;33:545–50
70. Bugdayci G, Yildiz S, Altunrende B, Yildiz N. Salivary alpha amylase activity in migraine patients. *Aut Neurosci.* 2010;24:121–4
71. Drummond PD. Effects of body heating and mental arithmetic on facial sweating and blood flow in unilateral migraine headache. *Psychophysiology* 1991;28:172–6
72. Cortelli P, de Carolis P, Sturani A, Ligabue A. Cardiovascular and biochemical assessment in migraine patients submitted to tilt test. *Funct Neurol.* 1986;1:285–90
73. Thomsen LL, Iversen HK, Boesen F, Olesen J. Transcranial Doppler and cardiovascular responses during cardiovascular autonomic tests in migraineurs during and outside attacks. *Brain.* 1995;118:1319–27
74. Havanka-Kannianinen H, Tolonen U, Myllylä VV. Cardiovascular reflexes in young migraine patients. *Headache* 1986;26:420–4

**PEDİATRİK MİGREN HASTALARINDA OTONOM DİSFONKSİYONUN
ARAŞTIRILMASI OLGU RAPOR FORMU**

DEMOGRAFİK VE ANTROPOMETRİK VERİLER

1. Ad soyad:
2. Hastane no:
3. Protokol no:
4. Doğum tarihi:
5. Cinsiyet: Kız () Erkek ()
6. Kilo..... Boy BMI..... W/H..... TA.....
7. Ne kadar zamandır migren tanısı mevcut?ay
8. Migren atağı geçirme sıklığı: / ay
9. Analjezik kullanımını gerektirecek atak sıklığı:/ay
10. Migren atağı süresi:saat
11. Migren atağı öncesi aura: var () yok ()
12. Atak sırasında ağrının analjezik kullanımına yanıtı:
tam yanıt var () kısmi yanıt var () yanıt yok ()
13. Bilinen ek hastalık varlığı: : var () yok ()
14. Acil servise başvuruyu gerektiren migren atağı sıklığı:
15. Ailede migren tanısı alan başka birey varlığı: var () yok ()
16. Migren atağını tetikleyen faktör/faktörler var mı? var () yok ()
17. Migren atağını tetikleyen faktör/faktörler:
Ses () ışık () açlık () stres () fiziksel aktivite ()

uykusuzluk/yorgunluk () ilaç kullanımı () alınan gıdalarla ilişkisi ()
enfeksiyon varlığı () mevsimsel özellik

18. Migren atağını tetikleyen faktör sayısı:

19. Baş ağrısının geçirmek için kullanılan ilaç dışı yöntemler kullanılıyor mu?

Evet () hayır ()

Ağrılı bölgeye sıcak/soğuk uygulama ()

Ağrılı bölgeye masaj uygulama ()

Diğer

20. PedMIDAS Kaybedilen Toplam Gün Sayısı (Skor) ve Grade:

ELEKTROFİZYOLOJİK DEĞERLENDİRME

Ortostatik Test:

Ayağa kalkmadan hemen önce sağ üst ekstremité kan basıncı:

Kalktıktan sonra sağ üst ekstremité kan basıncı:

Ayağa kalktıktan 1,5. ve 10. dakika sonra sağ üst ekstremité kan basıncı ve kalp atım hızı:

Buz Testi: Buz uygulama öncesi kalp hızı ve tansiyon arteriyel:

Buz uygulama sonrası kalp hızı ve tansiyon arteriyel:

30/15 Oranı:

Valsalva Oranı :

Göz Kırpma Refleksi: Sol R1:..... Sol R2:..... Sol R2':.....

Sağ R1:..... Sağ R2:..... Sağ R2':.....

Sempatik Deri Yanıtları : Sağ El Amplitüd:..... Sağ El Latans:.....

Sağ Ayak Amplitüd: Sağ Ayak Latans:....

Derin İnspiryumda RRIV:

Normal Solunumda RRIV:

PedMIDAS Anket Formu

1. Son üç ay içinde baş ağrıları nedeni ile kaç gün okula gidilemedi? **gün**
2. Son 3 ay içinde baş ağrıları nedeni ile kaç gün okuldan eve dönmek zorunda kalındı? **gün**
3. Son 3 ay içinde baş ağrıları nedeni ile okulda verimliliğin yarı yarıya veya daha fazla düştüğü gün sayısı nedir? **gün**
4. Son 3 ay içerisinde kaç gün baş ağrıları nedeni ile ev içi aktiviteler (ev ödevi, günlük işler...) yapılamadı? **gün**
5. Son 3 ay içerisinde kaç gün baş ağrıları nedeniyle ev dışı (spor, oyun oynama, gezi... gibi) aktiviteler yapılamadı? **gün**
6. Son 3 ay içerisinde baş ağrısı nedeni ile sosyal aktivitelerde verimliliğin yarı yarıya veya daha fazla düştüğü gün sayısı nedir? **gün**

Kaybedilen Toplam Gün Sayısı (Skor)

PedMIDAS Grade:

PedMIDAS skoru 0-10 arası grade 1,

11-30 arası grade 2,

31-50 arası grade 3,

> 50 grade 4.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Konu: Karar hk.- 341

20.05.2013

Sayın Doç.Dr.Ülge YİS

Kurulunuz tarafından 16.05.2013 tarih ve 1014-GÖA protokol numarası 2013/18-06 karar numarası ile gönderilen "Pediyatrik Migren ve Gerilim Tipi Baş ağrısı Hastalarında Otonomik Disfonksiyonun Araştırılması" konulu araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof.Dr.Benî ÖNVERAL
Başkan



Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Yerişkesi İçeride 35140 İZMİR -TÜRKİYE
Tel:0 232 4122254 – 0 232 4122258 Faks: 0232 4122243 Elektronik posta:etiliskurul@deu.edu.tr

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
AÇIK ADRES	GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
TELEFON	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
FAKS	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
E-POSTA	0 232 412 22 43 etikkurul@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	1014-GOA
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☐ AKADEMİK AMAÇLI ☐
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Pediyatrik Migren ve Gerilim Tipi Baş ağrısı Hastalarında Otonomik Disfonksiyonun Araştırılması
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	-
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Doç.Dr.Uluç Yiş Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ	-
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ	-
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐	İngilizce ☒	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2013/18-06	Tarih: 16.05.2013
	Doç.Dr.Uluç YİŞ'in sorumlusu olduğu "Pediatrik Migren ve Gerilim Tipi Baş ağrısı Hastalarında Otonomik Disfonksiyonun Araştırılması" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
ETİK KURUL ÜYELERİ	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr..Besti ÜSTÜN (Başkan Yardımcısı)	Ph.D.Psikiyatri Hemşireliği	DEU Hemşirelik Fakültesi	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Ş.Reyhan UÇKU	Halk Sağlığı	DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Ece BÖBER	Pediatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Hüseyin BASKIN	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Vesile ÖZTÜRK	Nöroloji	DEU Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Bilgin CÖMÜR	İç Hastalıkları (Yoğun Bakım B.D)	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Mukaddes GÜNELİ	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Nihal GELİÇEK	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.İşıl TEKMEK	Histoloji ve Embriyoloji	DEU Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Müge KIRAY	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN	Hukuk	DEU Tıp Tarihi ve Etik A.D	Erkek	E ☐	H ☒	
İhsan ÇELİKDEMİR	Sağlık mensubu olmayan üye	75. Yıl Özel İlköğretim Okulu Müdür Yrd.	Erkek	E ☐	H ☒	