

**T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
İZZET BAYSAL TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**UNİLATERAL MİGRENLİ HASTALARDA
ENSE SEMPATİK DERİ YANITLARI**

**TEZ DANIŞMANI:
YRD. DOÇ. DR. SERPİL YILDIZ**

UZMANLIK TEZİ

DR. BEKTAŞ KORKMAZ

**2008
BOLU**

TEŞEKKÜR

Bu tezin planlanması, yürütülmesi ve sunuma hazırlanması aşamalarında bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım tez danışmanlığımı yürüten Yrd. Doç. Dr. Serpil Yıldız'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyim ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocam Doç. Dr. Nebil Yıldız'a

Asistanlık son döneminde de olsa birlikte çalışma fırsatı bulduğum Yrd.Doç.Dr. Burcu Altunrende' ye,

Bu tezin hazırlanması aşamasında yardımlarını esirgemeyen, hayatımda önemli bir dönemi birlikte geçirdiğim asistan arkadaşlarıma, teknisyenimiz Özlem Erdal ve sekreterimiz Yasemin Çekmeci hanıma,

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım hemşire, teknisyen ve tüm personele,

Büyük fedakarlıklarla yetişmemde emeği olan, hakkını ödeyemeyeceğim çok değerli anneme ve üyesi olmaktan gurur duyduğum aileme,

Her türlü sıkıntıda beni yalnız bırakmayan sevgili eşim Gülten'e,

Sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Bektaş Korkmaz

2008

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
TABLolar DİZİNİ	iv
ÖZET	v
İNGİLİZCE ÖZET.....	vii
1-GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2-GENEL BİLGİLER.....	3
2.1- MİGREN	3
2.2- ULUSLARLARSI BAŞ AĞRISI SINIFLANDIRMASI	5
2.3- MİGREN EPİDEMİYOLOJİSİ.....	15
2.4- MİGREN ETYOPATOGENEZİ	16
2.5- MİGREN ETYOPATOGENEZİ KONUSUNDAKİ TEORİLER.....	19
2.6- MİGREN ATAĞININ DÖNEMLERİ.....	22
2.7- MİGRENDEN POTANSİYEL TETİKLEYİCİ ETKENLER	26
2.8- MİGREN TEDAVİSİ	28
2.9- OTONOM SİNİR SİSTEMİ.....	31
2.10- OTONOM DİSFONKSİYON MUAYENESİNDE KULLANILAN TESTLER...	35
2.11- SEMPATİK DERİ YANITI (SDY)	38
3-GEREÇ VE YÖNTEM.....	40
4-BULGULAR	43
5-TARTIŞMA.....	53
6-SONUÇLAR ve ÖNERİLER	60
7-KAYNAKLAR	61
8-EKLER.....	67
EK1: Migren Hasta Formu.....	67

KISALTMALAR

IHS ; Uluslararası Baş Ağrısı Derneği

MB ; Migren Baş ağrısı

AHM; Ailesel Hemiplejik Migren

M.Ö ; Milattan Önce

M.S ; Milattan Sonra

Y.Y ; Yüzyıl

5-HT ; Serotonin

CGRP ; Kalsitonin Geni ile İlişkili Peptit

EEG ; Elektroansefalografi

DHE ; Dihidroergotamine

SSRI ; Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri

SNRI ; Selektif Noradrenalin Geri Alım İnhibitörleri

SPSS ; Sosyal Bilimler için İstatistik Programı(Statistical Package for the Social Sciences)

SDY ; Sempatik Deri Yanıtı

F-SDY ; Frontal Sempatik Deri Yanıtı

B-SDY ; Boyun Sempatik Deri Yanıtı

BOS ; Beyin Omurilik Sıvısı

KB : Kan basıncı

S.C: Subkutan

I.M: İntramuskuler

I.V: intravenöz

ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİLLER	SAYFA
1- B-SDY kayıt yeri.....	43
2- Normal birey ense SDY'ları.....	47
3- Unilateral Migrenli hastada atak ense SDY'ları.....	48

TABLolar DİZİNİ

TABLolar	SAYFA
1- Otonom fonksiyon bozukluğu için kullanılan testler.....	36
2- B-SDY bakılan hastalarda; hastalık süresi, baş ağrısı tarafı, bir aydaki baş ağrısı sıklığı, muayene sırasındaki hastalık evresi ve atak kaydı sırasında ağrı skorları.....	44
3- Kontrol grubu B-SDY'ları.....	46
4- Unilateral migren hasta grubunda atak, atak sonrası ve aralık döneminde boyun bölgesindeki sempatik deri yanıtları	49
5- Ense için sağ ve solu ağrıyan grupların atak, atak sonrası, aralık dönemi semptomatik ve asemptomatik taraf toplam değerleri	52

ÖZET:

Bektaş Korkmaz, Unilateral Migrenli Hastalarda Ense Sempatik Deri Yanıtları, Tıpta Uzmanlık Tezi, Bolu, 2008.

Milattan sonra 2. yy.'da Kapadokya' da yaşayan Aretaeus tarafından ilk kez yapılan migren tarifinden bugüne kadar, migren hakkında yapılan birçok çalışmaya ve öne sürülen birçok teoriye rağmen migren etyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır.

Kliniği ve tedavisi konusunda bunca birikime rağmen etyolojisi konusundaki bu belirsizliğin ana nedenlerinden bir tanesi de migrenin doğası gereği santral sinir sisteminde multipl etkileşimlerin oluşması ve hangisinin neden, hangisinin sonuç olabileceği konusunda kafa karışıklıklarının ortaya çıkması olabilir.

Daha önceden yapılan araştırmalarda migren ağrısı sırasında veya ağrısız dönemde otonom disfonksiyonun varlığı, uygulanan değişik metodlarla gösterilmiştir. Bu tez araştırmasında, unilateral migrenli hastalarda ve normal sağlıklı bireylerde daha önce hiç çalışılmamış bir bölge olan boyun bölgesinden sempatik deri yanıtı kayıtlamaları yapılarak, bu bölgede atak, atak sonrası ve aralık dönemlerinde sempatik fonksiyonun doğasını araştırmak ve bunları karşılaştırmak amaçlanmıştır.

Bu tez çalışmasına İzzet Baysal Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilimdalı polikliniğinde 2006-2007 yılları arasında takip edilen Uluslararası Baş ağrısı Derneği 2004 migren kriterlerine uygun 30'u kadın, 7'si erkek toplam 37 unilateral migren hastası ve İzzet Baysal Tıp Fakültesi çalışanlarından ve öğrencilerinden oluşan 16'sı kadın ve 5'i erkek olmak üzere 21 sağlıklı birey kontrol grubu olarak alındı.

Hastaların atak, atak sonrası, aralık dönemlerinde boyun bölgesinden elde edilen sempatik deri yanıtlarının ortalama latansları ve en yüksek

amplitüd değerleri hesaplandı. Semptomatik tarafla, asemptomatik taraf; semptomatik tarafla, kontrol grubu; asemptomatik tarafla, kontrol grubu; sağ taraf ağrılıların semptomatik taraflarıyla, sol taraf ağrılıların semptomatik taraflarının ortalama latans ve en yüksek amplitüd değerleri SPSS kullanılarak birbirleriyle karşılaştırıldı.

Sonuç olarak boyun bölgesinde bilateral olarak atak döneminde hipoaktivite, atak sonrası dönemde atak ve aralık dönemlerine göre göreceli bir hiperaktivite ve aralık dönemlerinde hipoaktivite tespit edildi. Bu alışma migren hastalarında boyun bölgesinde bilateral olarak süregen bir hipoaktivitenin varlığını ve iyileşme döneminde bu hipoaktivitenin ortadan kalktığını göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Primer baş ağrıları, Migren, Otonom disfonksiyon, Sempatik deri yanıtları, Ense

ABSTRACT:

Bektaş Korkmaz, Sympathetic Skin Responses from Neck Area in Patients with Unilateral Migraine, Medical Specialty Thesis, Bolu, 2008.

Since the first description of migraine by Aretaeus who had lived in Capadocia at 2nd century A.C., etiology of migraine has not been clarified yet, in spite of many studies about it and many theories suggested so far.

One of the main concerns about uncertainty of its etiology, although many information was obtained about its clinical features and treatment, is multiple interactions in the central nervous system due to the nature of migraine, and there is confusion about whether it is a result or a reason.

The presence of autonomic dysfunction during migraine pain or during painless period has been shown using different methods in studies which were previously performed. In this current investigation, in patients with unilateral migraine headache and in normal controls, it was aimed to assess the sympathetic function during attack, post attack and interval periods and to compare these findings, by recording sympathetic skin responses from neck area which was not studied before.

Total of 37 unilateral migraine patients (30 female, 7 male) who were fulfilling the criteria of International Headache Society (2004) were recruited from our outpatient clinic between the years 2006-2007. The control group consisted of 21 healthy individuals (16 female, 5 male) who are employees or students of our Medical Faculty.

Mean latency and maximum amplitude values of sympathetic skin responses obtained from neck areas of the patients during attack, post attack and interval periods were calculated. We compared the mean latency and the maximum amplitude values of the symptomatic side with the data of asymptomatic side, and with the data of the control group. We also compared

the responses of the patients with right sided headache with the responses of the patients with left sided headache. All statistical analyses were performed using SPSS.

As a conclusion, on the neck area, we observed hypoactivity in the attack and interval periods, and a relative hyperactivity in the post attack period bilaterally regardless of the symptomatic side. These findings suggest that there are ongoing bilateral sympathetic hypoactivity on the neck area and there occurs a temporary increase in the function of sympathetic sudomotor activity in the recovery period of headache.

Key words: Primary headache, Migraine, Autonomic dysfunction, Sympathetic skin response, Neck

1-GİRİŞ VE AMAÇ

Baş ağrısı, günümüzde genel tıpta en sık karşımıza çıkan yakınmalardan biridir. Baş ağrıları içinde migren de toplumda çok sık görülmesi, etkilenen kişinin günlük yaşam aktivitelerini, ruhsal durumunu olumsuz etkilemesi ve işgücü kaybına neden olması nedeniyle üzerinde önemle durulması gereken bir rahatsızlıktır.

Bugüne kadar yapılan sayısız çalışmaya rağmen migren etyopatogenezi tek bir teoriyle açıklamak mümkün değildir. Migren etyopatogenezi konusunda 17. yüzyıldan günümüze kadar ortaya atılan teoriler içinde en çok tartışılanlar; vasküler, nörojenik, hipoksik, trigeminovasküler, otonomik teoriler ve son zamanlarda tartışılan endotelopatoloji teorileridir (1,2).

Son yıllarda elde edilen bilgiler ışığında migrenin birincil nöronal bir süreç olduğu düşünülmektedir (3, 4). Esas itibarıyla migrenin altında yatan, aşırı uyarılabilir bir serebral kortekste, iç veya dış tetikleyicilerle oluşturulan nöronal depolarizasyon ve yayılan kortikal depresyon dalgasının, migrende aura'ya ve trigeminovasküler sistemin aktivasyonuna sebep olmasıdır (5).

Serebral kan dolaşımını düzenlemede otonom sinir sisteminin önemli bir rol oynadığının birçok kanıtı vardır. Çok sayıda çalışma, migrenlilerde serebral hemodinamiklerin otonomik kontrolünün anormal olduğunu göstermiştir. Migren ile ilgili araştırmaların ilk günlerinden itibaren jeneralize otonomik disfonksiyon görülmüştür (5).

Migrenli hastalardaki otonomik disfonksiyon birçok çalışmada gösterilmiş ve migrenin, sempatik hipofonksiyon (6,7,8,9,10,11,12), sempatik hiperfonksiyon (13,14), sempatik ve parasempatik hiperfonksiyon (15) ya da sempatik düzensizlik (16,17) ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Migren hastalarında sempatik disfonksiyonu araştırmak için - elden sempatik deri yanıtları (SDY), sabunlu ya da tuzlu göz damlalarıyla superior oftalmik sinir uyarılması ve oluşan trigeminovasküler cevabın incelenmesi, pupilla fonksiyonları, termografik asimetri, frontal kan akımı ölçümü, frontal bölgede ter ölçümü, kalp hızı değişkenlikleri gibi- çeşitli işlemler uygulanmıştır. El ve ayaktan elde

edilen SDY'ları geniş bir şekilde incelenmiştir. Yüz ve ense bölgesindeki sempatik sinir sistemi fonksiyon değişiklikleri ilgili çok az çalışma mevcuttur (18,19,20,21). Bu belirtilen çalışmaların hiçbirisi migren başağrısında (MB) boyun bölgesi sempatik aktivitesi hakkında değildir.

Bu tez çalışmasında, normal kişilerde ve unilateral migren hastalarında bilateral boyun SDY'ları (B-SDY) kaydedilmiştir. Unilateral migren hastalarının semptomatik, asemptomatik taraf boyun bölgelerinde atak sırasında, atak sonrası ve migren atakları aralarında SDY'larındaki değişiklikleri araştırma amaçlanmış ve bu araştırma tez olarak planlanmıştır.

2-GENEL BİLGİLER

2.1 Tarihçe:

Baş ağrıları ilk uygarlıklardan itibaren insanoğlunu çok rahatsız eden hastalıkların başında gelmiştir. Milattan önce (M.Ö.) 7000 yılından kalan neolitik insan kafataslarında, baş ağrısında tedaviye yönelik olduğu tahmin edilen, bir cihaz ile kafatasının delindiği trepanasyon denen bir işlemin uygulandığına dair bulgular mevcuttur (22).

M.Ö. 1200' den kalma eski bir Mısır baş ağrısı reçetesi olan ve M.Ö. 2500'den kalma belgelere dayandığı söylenen "Ebers Papirüsü" migren, nevroj ve saplanıcı baş ağrılarını tanımlamaktadır (22).

M.Ö. 400 yılında Hipokrat migren baş ağrısına öncülük edebilecek ve kusma ile rahatlayan görsel aura'yı tanımlamıştır. Hipokrat, bu ağrıyı genellikle sağ gözde ışık parlamasının ardından şakaklarda başlayan daha sonra tüm başa ve boyuna yayılan şiddetli ağrı olarak tarif etmiştir (22).

Kapadokya' lı Aretaeus (milattan sonra (M.S.) 2. yy.), sıklıkla başın bir tarafında hissedilen, bulantı ile birlikte olan ve ağrısız dönemlerin takip ettiği bir baş ağrısı tanımlamıştır. Bu klasik tanımla Aretaeus migrenin kaşifi kabul edilmektedir (22).

Migren terimi, ilk kez Galen'in (M.S. 2. yy) kullandığı Yunanca "hemicrania" sözcüğünden türetilmiştir. Migrenin diğer sık görülen baş ağrılarından ayrımı ilk olarak 1783 yılında Tisso tarafından yapılmıştır ve migreni supraorbital nevroj olarak isimlendirmiştir.

Takip eden yüzyılda Du Bois Reymond, Mollendorf ve de Eulenburg migren için farklı vasküler teoriler öne sürmüşlerdir. Liveing 1873 yılında yazdığı migren hakkındaki monografında migrenin nöral teorisini ortaya atmış ve sorunu otonom sinir sistemindeki bozukluklara bağlamıştır (22).

1930 yılında John Graham ve Harold Wolff vasküler teoriyi tanımlamışlardır. Bu teoriye göre, aura belirtilerinin intrakraniyal arterlerde vasokonstriksiyona; baş ağrısının ise eksternal ve internal karotis arterinin

dallarında aşırı pulsasyon ve genişlemeye bağlı olarak oluştuğunu ifade etmişlerdir (23).

John Graham ve Harold Wolff 1938 yılında, migren atak tedavisinde, ergotaminin damarlarda konstriksiyon yaparak etki ettiğini göstermiştir ve bunun migrenin vasküler teorisi için bir kanıt olduğunu ileri sürmüşlerdir (22).

Leao tarafından 1944 yılında ve yakın zamanda Olesen ve Lauritzen tarafından nörojenik teori ileri atılmıştır. Aura döneminde rafe nükleusunda ve lokus seruleusda başlayan deşarjların bölgesel kan akımını azalttığını, nöronal depresyonun öne doğru yayıldığını ve bunun da yayılan depresyon (spreading depression) dalgasını oluşturduğunu bildirmişlerdir (24).

Kerr ve Olafson 1961 yılında yaptıkları çalışmalar sonucu Kerr konverjans prensibi olarak bilinen prensiple C1, C2, C3'den gelen nosiseptif afferentlerle, trigeminal sinirin nosiseptif afferentlerinin beyin sapında aynı nükleusa girdi sağladığını göstermişlerdir (25). Servikojenik baş ağrılarında tanı için majör kriterlerden sayılan büyük oksipital sinirin blokajıyla boyun ve oksipital bölgedeki ağrılarla birlikte trigeminal innervasyonlu frontotemporal bölgedeki ağrılar da ortadan kalkması bu prensibi doğrulamaktadır.

Dihidroergotamin (DHE) 1943 yılında Stoll ve Hoffmann tarafından sentezlenmiş ve Mayo Klinik'te Horton, Peters ve Blumenthal tarafından migren tedavisinde kullanılmıştır. Migren tedavisinde modern yaklaşım Pat Humphrey ve ark. tarafından sumatriptanın geliştirilmesi ile başlamıştır (22).

Baş ağrıları ile ilgili olarak tanımlanan ve artarak devam eden çeşitlilik, etyoloji, tanı ve tedavi alanlarındaki birçok gelişme ve araştırmalarda standartizasyon sağlama gerekliliği, baş ağrılarının sınıflandırılması ve tanı ölçütlerinin belirlenmesi zorunluluğunu doğurmuştur. Bu zorunluluğun sonucunda ilk olarak 1962 yılında Ad-Hoc Committee (26) tarafından baş ağrıları sınıflandırılmış, daha sonra bu sınıflamanın yetersiz kalması üzerine Uluslararası Baş Ağrısı Derneği (IHS) 1988 yılında tüm baş ağrılarını içeren yeni bir sınıflama ve tanı ölçütleri yayınlamıştır (26). Fakat bu sınıflama da tüm baş ağrılarını tanımlayamadığı ve yeni tanımlanan baş ağrılarını

kapsamakta yetersiz kaldığı için 2004 yılında Uluslararası Baş Ağrısı Derneği tarafından yeni bir sınıflama yapılmıştır (27).

2.2 Uluslararası Baş Ağrısı Sınıflandırması [International Classification of Headache Disorders-ICHD-II] (2004) (27)

BİRİNCİL BAŞ AĞRILARI

I.MİGREN

I.I. Aurasız Migren

I.II. Auralı Migren

I.II.I Özgün Auralı Migren

I.II.II Özgün Auralı, Migrene Benzemeyen Baş Ağrısı

I.II.III Baş Ağrısız Özgün Aura

I.II.IV Ailesel Hemiplejik Migren (AHM)

I.II.V Sporadik Hemiplejik Migren

I.II.VI Baziler Migren

I.III. Migrenin Yaygın Öncülleri Olabilecek Çocukluk Çağının Dönemi Sendromları

I.III.I Tekrarlayıcı Kusma

I.III.II Abdominal Migren

I.III.III Çocukluk Çağının İyi Huylu, Ataklarla Giden Baş Dönmesi

I.IV. Retinal Migren

I.V. Migren Komplikasyonları

I.V.I Süreğen Migren

I.V.II Migren Statusu

I.V.III İskemi Olmaksızın Dirençli Aura

I.V.IV Migrene Bağlı İnfarktlar

I.V.V Migrene Bağlı Epileptik Nöbetler

I.VI. Olası Migren

I.VI.I Olası Aurasız Migren

I.VI.II Olası Auralı Migren

I.VI.III Olası Süreğen Migren

I.I. Aurasız Migren (Yaygın Migren, Hemikraniya Simpleks)

Tanımı: Ataklar şeklinde ortaya çıkan, 4-72 saat süren, genellikle tek taraflı, zonklayıcı, orta veya şiddetli, günlük bedensel hareketlerle artış gösteren, fotofobi, fonofobi, bulantı ve kusmanın eşlik ettiği tekrarlayıcı bir baş ağrısı hastalığıdır.

(aşağıda “ * ” ile işaretlenen noktalar çocukluk çağı migren tanısının erişkinlerden farklı olan yanlarını göstermektedir)

Tanı Ölçütleri:

A. B-D ölçütlerine uyan en az 5 atak varlığı

B. 4-72 saat süren baş ağrısı atakları (tedavi edilmiş olsun ya da olmasın)

(*erken çocukluk döneminde 1-72 saat süren baş ağrısı atakları, 15 yaş üstü çocuklarda süre için erişkindeki gibi 4-72 saat geçerli)

C. Baş ağrısı atakları aşağıdaki özelliklerden en az ikisini taşımalıdır:

1. Tek taraflı

(* tek taraflı veya iki taraflı frontotemporal yerleşim)

2. Zonklayıcı özellikte

3. Orta ya da ağır şiddetli

4. Günlük bedensel hareketlerle şiddetlenme (yürümek, merdiven çıkmak gibi)

D. Baş ağrısı sırasında aşağıdakilerden en az birisi bulunmalıdır:

1. Bulantı ve /veya kusma

2. Fotofobi ve fonofobi

E. Başka bir organik hastalık işareti olmamalı

I.II. Auralı Migren (Klasik Migren, Oftalmik, Hemiparestetik, Hemiplejik ya da Afazik Migren)

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

Tanı Ölçütleri

A. B ölçütlerini dolduran en az 2 atak olmalı

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

1. Bir ya da daha fazla sayıda, tümüyle geri dönüşümlü olan ve fokal serebral kortikal ve/veya beyin sapı fonksiyon bozukluğuna işaret eden aura belirtilerinin olması

2. Dört dakikadan daha uzun sürede yavaş yavaş gelişen en az bir aura belirtisi ya da 2 veya daha fazla sayıda birbiri ardı sıra gelişen belirtiler

3. Aura belirtileri 60 dakikadan uzun sürmemeli

4. Baş ağrısı, aurayı takiben 60 dakika içinde gelişmeli (baş ağrısı aura öncesi veya aura ile birlikte başlamış olabilir)

C. Organik hastalık işareti olmamalı

I.II.I. Özgün Auralı Migren

Tanımı: Özgün aura, görsel ve/veya duysal ve/veya konuşma ile ilgili belirtilerden oluşur.

Tanı Ölçütleri

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

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

1. Tamamen geri dönüşümlü pozitif belirtileri (ışık titremeleri, noktalar ya da çizgiler) ve/veya negatif belirtileri (görme kaybı, skotom vb) içeren görsel belirtiler

2. Tamamen geri dönüşümlü pozitif özellikleri (toplu iğne ve iğne batması hissi) ve/veya negatif özellikleri (uyuşukluk) kapsayan duysal belirtiler

3. Tamamen geri dönüşümlü disfazik konuşma bozukluğu

C. Aşağıdakilerden en az iki tanesi olmalı:

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

2. Beş dakika veya daha fazla sürede gelişen en az bir aura belirtisi ve/veya daha fazla sürede ard arda gelişen farklı aura belirtileri

3. Her belirti 5-60 dakika sürmeli

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

E. Başka bir organik hastalık işareti olmamalı

I.II.II. Özgün Auralı, Migrene Benzemeyen Baş Ağrısı

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

Tanı Ölçütleri

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

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

1. Tamamen geri dönüşümlü pozitif belirtileri (ışık titremeleri, noktalar ya da çizgiler) ve/veya negatif belirtileri (görme kaybı) içeren görsel belirtiler

2. Tamamen geri dönüşümlü pozitif özellikleri (toplu iğne ve iğne batması hissi) ve/veya negatif özellikleri (uyuşukluk) kapsayan duysal belirtiler

3. Tamamen geri dönüşümlü disfazik konuşma bozukluğu

C. Aşağıdakilerden en az iki tanesi olmalı:

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

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

3. Her belirti 5-60 dakika sürmeli

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

E. Başka bir organik hastalık işareti olmamalı

I.II.III. Baş Ağrısız Özgün Aura

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

I.II.IV. Ailesel Hemiplejik Migren (AHM)

Tanım: Kas gücü kaybı şeklinde aurası olan migren baş ağrısıdır. En az bir tane birinci veya ikinci derece yakınlarında motor güçsüzlük şeklinde aurası olan migren baş ağrısının bulunması bu tanıyı düşündürmelidir.

AHM'de ataklarda bilinç bozukluğu, konfüzyon, ateş, BOS'da pleositoz bulunabilir. Hafif bir kafa travmasıyla tetiklenebilir. % 50' sinde süregelen ilerleyici serebellar ataksi migren ataklarından bağımsız olarak görülebilir.

Tanı Ölçütleri

A. B-C' yi karşılayan en az 2 atak

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

1. Tamamen geri dönüşümlü görsel bulgular

2. Tamamen geri dönüşümlü duysal belirtiler

3. Tamamen geri dönüşümlü disfazik konuşma bozukluğu

C. Aşağıdakilerden en az 2'si:

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

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

E. Diğer bir hastalıkla ilişkili olmaması

Not: AHM sıklıkla baziler tipte belirti verir.

I.II.V. Sporadik Hemiplejik Migren

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

Tanı Ölçütleri

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

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

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

C. Aşağıdakilerden en az iki tanesi olmalı:

1. Beş dakika veya daha fazla sürede gelişen en az bir aura belirtisi ve/veya 5 dakika veya daha fazla sürede ard arda gelişen farklı aura belirtileri
2. Her belirti 5 dakikadan uzun, 24 saatten kısa sürmeli

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

D. Birinci ya da ikinci derece akrabalarda A-E ölçütlerinin tamamını taşıyan ataklar olmamalı

E. Başka bir organik hastalık işareti olmamalı

I.II.VI. Baziler-Tip Migren (Baziler Arter Migreni, Baziler Migren)

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

Tanı Ölçütleri

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

B. Kas gücü kaybı olmaksızın aura aşağıdaki tamamen geri dönüşümlü belirtilerin en az iki tanesini içermeli:

1. Dizartri

2. Vertigo

3. Tinnitus

4. İşitme kaybı

5. Diplopi

6. Her iki gözde temporal ve nazal görme alanlarını içeren görsel belirtiler

7. Ataksi

8. Bilinç düzeyinde bozulma

9. Eş zamanlı iki yanlı pareteziler

C. Aşağıdakilerden en az bir tanesi olmalı:

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

2. Her belirti 5-60 dakika sürmeli

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

E. Başka bir organik hastalık işareti olmamalı

I.III. Öncül veya Migren ile Birlikte Olabilecek Çocukluk Çağının Sendromları

I.III.I. Tekrarlayıcı Kusmalar

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

Tanı Ölçütleri

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

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

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

D. Ataksız dönemde normaldir.

E. Başka bir hastalığa bağlı değildir.

I.III.II Abdominal Migren

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

Tanı Ölçütleri

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

B. 1-72 saat süren karın ağrısı,

C. Karın ağrısı aşağıdaki özelliklerden tümünü karşılamalı:

1. Orta hatta, göbek etrafında yerleşim,

- 2. Künt vasıflı,
- 3. Orta-ağır şiddetli.

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

- 1. İştahsızlık,
- 2. Bulantı,
- 3. Kusma,
- 4. Solukluk.

E. Başka bir hastalığa bağlı olmamalı.

I.III.II Çocukluk Döneminin İyi Huylu, Ataklarla Giden Baş Dönmesi

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

Tanı Ölçütleri

- A.** B-D' yi karşılayan en az 5 atak
- B.** Dakikalar veya saatler içinde kendiliğinden geçen çoklu ağır baş dönmesi atakları
- C.** Nörolojik muayene, odyometrik testler ve vestibüler fonksiyonlar ataklar arasında normaldir.
- D.** EEG normaldir.

I.IV. Retinal Migren

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

Tanı Ölçütleri

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

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

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

D. Normal oftalmolojik muayene,

E. Başka bir hastalığa bağlı değildir.

I.V. Migren Komplikasyonları

I.V.I. Süreğen Migren

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

Tanı Ölçütleri

Son 3 ay için ayda 15 gün veya daha fazla süre için 1.1 aurasız migren ölçütlerinden C ve D' nin karşılanması, başka bir hastalığa bağlı olmaması .

I.V.II. Migren Statusu

Tanım: 72 saatten uzun süren ve iş yapmayı engelleyen migren atağının olması

Tanı Ölçütleri

A. Hastadaki mevcut baş ağrısı atağı 1.1. aurasız migren ölçütlerini süre haricinde karşılar.

B. Baş ağrısında aşağıdakilerden ikisinin olması:

1. 72 saatten uzun sürmesi.

2. Ağır şiddette olması.

C. Başka bir hastalığa bağlı değildir.

I.V.III. İskemi Olmaksızın Dirençli Aura

Tanım: 1 haftadan uzun süren aura belirtileri vardır.

I.V.IV. Migrene Bağlı İnfarkt

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

I.V.V. Migrene Bağlı Epileptik Nöbet

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

I.VI. Olası Migren (Migrenöz Bozukluk)

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

I.VI.I. Olası Aurasız Migren

Tanı Ölçütleri:

A. 1.1. Aurasız migren için A-D tanı ölçütlerinden biri dışında tümünü karşılayan ataklar

B. Başka bir organik bozuklukla ilişkili olmamalı

I.VI.II. Olası Auralı Migren

Tanı Ölçütleri:

A. 1.2. Auralı migren veya onun herhangi bir alt formu için A-D tanı ölçütlerinden biri dışında tümünü karşılayan ataklar

B. Başka bir organik bozuklukla ilişkili olmamalı

2.3 EPİDEMİOLOJİ

Migren prevalansı büyük oranda yaşa ve cinsiyete bağlıdır. Migren erkeklerde kadınlara oranla daha erken başlamaktadır. Ortalama başlangıç yaşı erkeklerde 7,2 yaş, kızlarda ise 10,9 yaş olarak bildirilmiştir(28).

Migren prevalansı 40 yaşına kadar artar ve 42 yaşından sonra azalır. Kadın-erkek oranı da yaşla değişir. Kadınlarda adet başlangıcından 42 yaşına

kadar artar ve sonra azalır. 40 yaşından sonra migren prevalansı kadınlarda % 12.9-17.6, erkeklerde % 3.4-6.1; cinsiyet oranı 2.5-3.8 olarak tespit edilmiştir. Kadınlarda tesbit edilen aurasız migrenin, auralı migrene oranı 2/1 iken, erkeklerde bu oran tersinedir. Migren prevalansındaki cinsiyet farklılıklarının nedeni tam olarak anlaşılamamakla birlikte cinsiyetler arasındaki hormonal farklılığın bu dağılımdaki dengelerde rol oynayabileceği düşünülmektedir(28).

Yapılan bir çalışmada, migrene rastlanma sıklığının, eğitim ve sosyo-ekonomik düzeyi yüksek olan kişilerde eğitim ve sosyo-ekonomik düzeyi düşük olanlara göre daha yüksek olduğu tesbit edilmiştir (28). Ama yapılan toplum temelli başka bir çalışmada sosyoekonomik durumu iyi olan migrenli hastaların daha fazla oranda sağlık kuruluşlarına başvurdıklarından dolayı migrene rastlanma oranlarının daha yüksek bulunduğu gösterilmiştir(29).

Migren, epilepsi ve affektif bozuklukların birliktelik gösterebildiği yapılan çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir Büyük bir epidemiyolojik çalışmada, epilepsili bireylerdeki migren gelişme oranının, epilepsisi olmayanlara göre 2,4 kat daha fazla olduğu saptanmış ve bu birliktelikte, her iki hastalıkta da var olduğu düşünülen nöronal aşırı duyarlılık suçlanmıştır (29).

2.4 ETYOPATOGENEZ

Migren etyopatogenezi hakkında yapılan birçok araştırmaya rağmen bu konu halen tam olarak açıklanabilmiş değildir. Yapılan sayısız çalışmalar sonucunda migren etyopatogenezi konusunda gelinen noktada, migren fizyopatolojisinde salt vasküler teoriden uzaklaşmış ve kanalopatiyle birlikte nörovasküler teori benimsenmiştir. Vasküler teori kraniyal damarlardaki vazospazm ve vazodilatasyon ile migren belirtilerinin ortaya çıktığını öne sürerken, nörovasküler teoriye göre migren baş ağrısında nöronal aktivasyona ikincil olarak vasküler değişiklikler görülmektedir. Günümüzde migrenin nörojenik kökenli olduğu, atakların ortaya çıkışının nöronal duyarlılık artışı veya bir başka deyişle uyarılma eşiğinde düşme ile ilişkili olabileceği ve

olasılıkla beyinsapındaki bazı yapıların atak sürecini başlattığı öne sürülmektedir (4).

Merkezi sinir sisteminde paroksizmal olarak ortaya çıkan bu duyarlılığın genetik kökenli olduğu ve bir kanalopati ile açıklanabileceği yönünde yoğunlaşan güncel görüşler vardır (29).

Auralı migrende auraya yol açtığı kabul edilen değişikliklerin baş ağrısı ile doğrudan ilişkisi araştırılmaktadır. Yakın zamana kadar baskın görüş aura ile onun ardından gelen ağrının aynı fizyopatolojik sürecin birer parçası oldukları, ya da auranın ağrıya yol açan değişikliklere neden olması şeklindeydi. Ancak "auralı migren, başağrısız aura, aurasız migren" üçlemesine baktığımızda ve yapılan çeşitli çalışmalara dayanarak, "aura" ve "ağrı"nın farklı mekanizmalar sonucu geliştikleri ve kimi zaman da bir arada görülebilen artmış nöronal duyarlılığa verilen farklı yanıtlar olduklarını söylemek yanlış olmayacaktır. Migrenli hastaların kayda değer bir bölümünde varolan prodrom dönemi ve ağrı sırasında eşlik eden diğer semptomları da göz önüne aldığımızda, migren dönemlerinin ve semptom kompleksinin beyindeki artmış nöronal duyarlılığa değişik bölgelerden ve farklı şekillerde alınan yanıtlar oldukları da öne sürülebilir (30).

Auralı migrende semptomların, karşı serebral hemisferin ilgili bölgelerinde arkadan öne doğru yayılan, olasılıkla önce nöronal bir hipereksitabilite hali ve ardından nöronal metabolik gereksinimlerde bir azalma ile şekillenen reaktif bir depresyon (spreading depression) sonucu geliştiği düşünülmektedir. Olasılıkla bu duruma sekonder olarak gelişen ama eşik değerlere ulaşmayan bir iskemi (oligemi) nin varlığı beyin kan akımını gösteren çeşitli çalışmalarda kaydedilmiş olup, süresi aura dönemini aşarak ağrı döneminin ilk birkaç saatine dek uzayabilmektedir. Günümüzde aura semptomlarının klasik anlayış olan vazokonstriksiyonla değil, ama birbirini izleyen nöronal eksitasyon ve depresyon ile ilişkili olduğu görüşü böylece daha kabul görür hale gelmiştir (30).

Familyal hemiplejik migren (FHM) otozomal dominant bir hastalık olup, bu hastalarda geçici hafif hemiparezi atakları ve bunları izleyen migren tipi

başağrıları oluşmaktadır. Bu hastaların bazılarında serebellar bulgular ve bazen de koma bile oluşmaktadır. Familial hemiplejik migrenli hastaların nöronlarında voltaja bağımlı P/Q tipi kalsiyum kanallarının α -1a subünitesini kodlayan CACNA1A geninde mutasyonlar gösterilmiştir (4).

Yapılan bir çalışmada spontan gelişen bir migren atağının ağrı döneminde cingulate korteks, görsel ve işitsel kortikal alanlar ile beyinsapının karşı dorso-lateral bölgesinde pozitron emisyon tomografisi ile kan akımının arttığı gösterilmiştir (30). Atağın tedavisinden sonra da bir süre daha bu durumun sürmesi ile beyinsapındaki söz konusu aktivasyon alanının migren atağının başlamasından sorumlu yapı olabileceği öne sürülmüş ve bu bölge "migren beyinsapı jeneratörü" olarak değerlendirilmiştir (30). Cingulate kortekste aktivasyon doğrudan ağrı ve emosyonel değişim ile, görsel ve işitsel kortikal alanların aktivasyonu da foto-fonofobi ile ilişkilendirilmiştir. Bu ve benzer çalışmalardan yola çıkılarak beynin genel veya daha spesifik kortikal bir alanından kaynaklanan patolojik nöronal uyarılabilirlik artışı sonucu bu merkezin uyarılarak ağrıya yol açabileceği de düşünülebilir (30).

Endojen ağrı kontrol mekanizmalarını kontrol eden Locus coeruleus ve Raphe çekirdekleri gibi aminojik beyinsapı çekirdekleri serebral kan akımını düzenlemekte ve aynı zamanda kortikal nöronal uyarılabilirliği etkileyebilmektedir. Bu çekirdeklerin etkisi ve kontrolü ile trigeminovasküler sistemin dolaylı veya doğrudan etkilenmesi sonucu ağrının ortaya çıkabileceğinin bir olasılık olarak gözüktüğü düşünülmektedir. Trigeminal kontrol altında olduğu varsayılan ekstrakraniyal ağırlıklı nörojenik inflamasyonun ve vasküler bir dilatasyonun ortaya çıkışı ile birlikte merkezi ağrı iletim sistemlerinin baskılanmasında bir yetersizlik ve ağrı eşiğinde düşme görülmektedir (28).

Tetikleyici bir veya daha fazla faktörün olasılıkla genetik yatkınlık sonucu kortikal nöronal uyarılabilirliği artmış kişilerde kortikal nöronal uyarılmayı tetikleyerek migren baş ağrısını başlattığı, bu arada beyinsapı mekanizmalarının devreye girmesi ile birlikte ağrının ortaya çıktığı ve bu

sürecin sonunda da giderek eşiğin artmasıyla atağın son bulduğu öne sürülmektedir (30).

2.5 MİGREN ETYOPATOGENEZİ KONUSUNDAKİ TEORİLER:

Hipoksik Teori

Bu teoriye göre migren nöbetlerini tetikleyici mekanizmaların, oksijen veya glikoz gereksiniminin karşılanmasındaki bir yetersizlik sonucu beyin metabolizmasındaki bir bozuklukla ilgili olabileceği yönündedir ve serebral hipoksi migren atağını başlatmaktadır. Nöronların enerji gereksinimi ve tüketimi arasındaki dengesizlik veya nörotoksinlerin etkisi sonucu nöronal hipoksi oluşmaktadır. Bu yetersizliğe, beyine oksijen ve glikoz getiren kan akımındaki azalma veya biyokimyasal anormalliklerle sonuçlanan metabolik işlemler neden olabilir. Hipoksik teori, oksijen veya glikoz azalmasıyla aktive olan mekanizmaların sonuç olarak beyin disfonksiyonuna neden olduğunu kabul eder (1).

Migreni olmayan kişilerde de hipoksik durumlar, migren atağındaki fokal değişikliklere yol açabilmektedir. Beyin hipoksisi, migren atağı esnasında veya sonrasında auralı migrende tesbit edilmiş, ama aurasız migrende ispatlanamamıştır (1).

Eğer periferik vazokonstriksiyon, migren nöbetlerinde serebral dolaşımda meydana gelen primer olay olarak kabul edilirse, perivasküler otonomik inervasyon, hipoksiyi ve migren nöbetlerini başlatmada önemli olabilir. Fakat yapılan bazı çalışmalarda, nöronların ve beynin bir bölümünün gerçek hipoksisi gösterilememiş ve oksijen tedavisi migren atağında yarar sağlamamıştır (1).

Endoteliyopati

Endotelial hücreler bütün organları besleyen damarlar boyunca uzanırlar. Endotelial hücrelerin migren patogenezindeki rolü, bu hücrelerle başlıca perivasküler innervasyonlar tarafından oluşturulan maddeler ile kan elemanları arasındaki önemli etkileşimlere dayanır(1).

Damarsal yapıda otonom sinir sisteminde transmitter rollere sahip, otonomik sinir stimölasyonu ile seviyeleri değışen ve dolaşımdaki pek çok vazoaaktif maddeler ile etkileşen endotelyal mekanizmalar vardır (1). Bu hücreler, damar çapı ve endotelyal hücrelerin parakrin fonksiyonunu değıştiren perivasküler sinirlerle etkileşir. Serotonerjik sistem gibi migren patogeneğinde önemli olduğu düşünölen nöronlarla bağlantı sağlar (1). Endotelyal hücrelerin parakrin sekresyonları, plateletlerin diğeri vazoaaktif sekresyonları ve hemoglobinin etkileşimini migren patogeneğinde ve damar çapında önemli olabilen sirkulatuar elemanları değıştirmesine yol açar (1). Endotelyal sistem, metabolik olarak hiperaktif ve endokrin bir organ olması, ayrıca çeşitli labil vazodilatör ve güçlü vazokonstriktörler üretmesi nedeniyle, doku gereksinimlerini karşılayan sirkölasyonu düzenleyen ideal bir yapıdır ve vasküler sistemdeki nörolojik etkilerin bir başlatıcı olarak görev yapar (1).

Trigeminovasküler Teori

Trigeminal gangliyonlar ve serebral damarlar arasındaki sinir bağlantıları trigeminovasküler sistem olarak adlandırılmıştır (31). Trigeminal sinir, insanlardaki baş ağrısı iletiminin başlıca afferent yoludur. Trigeminal sinir ve serebral kan damarları arasında nöral bağlantıların olduğu gösterilmiştir.

Trigeminal sensoriyal C-lifleri substans-P içerir. Substans-P ağrı transmitteridir (32). Trigeminal sinirin antidromik stimölasyonu sensoriyal C-liflerinden substans-P, kalsitonin geniyle ilişkili peptidi (CGRP) ve diğeri nöropeptidleri açığa çıkarır. Açığa çıkan nöropeptidler damar duvarında dilatasyon, plazma ekstrasvazasyonu ve steril inflamasyona neden olur. Bu da trombositlerin aktive olmasına yol açar (32).

Migrenli bir hastada uyaranların tetiklediği kortikal, talamik ve hipotalamik inen yollar, beyin sapındaki dorsal rafe nükleusunda ve lokus seruleusun aktivitelerinde değışikliğe neden olur. Bu nükleusların serotonerjik ve adrenerjik santral uzantıları, kraniyal dolaşımdaki arterler ve arteriyo-venöz anastomozlarda dilatasyona neden olurlar. Arterlerdeki vazodilatasyon, trigeminal sinirin perivasküler liflerini stimüle ederek ağrıya ve vazoaaktif

nöropeptidlerin açığa çıkmasına neden olur. Bunun sonucu ise steril nörojenik inflamatuvar cevaptır ve bu durumda ağrı daha da artar (28).

Trigeminovasküler liflerin vasküler baş ağrısının patogeneziyle ilişkisinin saptanması, migren ve başka baş ağrısı ve inflamasyonla birlikte olan diğer santral sinir sistemi bozukluklarının muhtemel mekanizmalarının anlaşılmasına ışık tutmuştur (33).

Otonomik Teori

Serebral dolaşımı düzenlemede otonom sinir sisteminin önemli bir rol oynadığının çok sayıda kanıtı vardır. Bir çok çalışma, migrenlilerde serebral hemodinamiklerin otonomik kontrolünün anormal olduğunu göstermiştir. Migren ile ilgili araştırmaların ilk günlerinden itibaren jeneralize otonomik disfonksiyon görülmüştür (5).

Migren tedavisinde kullanılan ilaçların etki mekanizmasıyla ilgili çalışmalar, noradrenalin içeren fizyolojik ve farmakolojik çalışmalardan elde edilen kanıtlar ve çeşitli migren varyantlarının aşırı sempatik aktivite ile birlikte olabileceğini gösteren klinik gözlemler, migren etyopatogenezinin bir otonom teori olduğu yönündeki çeşitli araştırmalara yol açmıştır (32). Teori, klasik migrenin prodromal fazının nörolojik semptomlarının vasküler alfa ve beta adrenoreseptör üzerine nöral olarak etkili olan noradrenalin salınımına bağlı vazokonstriksiyondan kaynaklandığını öne sürer.

Sonuç olarak damarlar genişler, bunun nedeni konstriktör faz esnasında vazodilatör metabolitlerin birikmesi veya konstriktör aktivitenin refleks bir inhibisyona uğramasıdır (34).

Çeşitli gözlemler, serebral kan damarlarının noradrenerjik nörojenik kontrolünü ortaya çıkarmıştır. Appenzeller, baş ağrısının olmadığı dönemde migren hastalarının, artmış sempatik tonusla ilişkili olduğunu ileri sürmüştür (1). Edvinsson ve arkadaşları sempatik sinirlerin elektriksel uyarımının kan akımını, lokal perivasküler innervasyonunun miktarıyla ilişkisi derecesinde azalttığını bildirmişlerdir(35). Falck ve arkadaşları, adrenerjik vazokonstriktif liflerin büyük serebral damarlara dağılmasını histokimyasal olarak gösterirken, Nielsen ve Owman sempatik sinirlerin serebral damarlarla birleştiğini

göstermişlerdir. Aynı zamanda serebral damarların çapının, kendilerini innerve eden sinirlerin elektriksel stimülasyonu ile değiştiği gösterilmiştir. Meyer ve arkadaşları, maymunda servikal sempatik trunkusun elektriksel stimülasyonunun internal karotid arter kan akımında %30 ve eksternal karotid arterde daha da fazla bir azalmaya yol açtığını bulmuştur (5) Amery, migrenlilerin büyük bir çoğunluğunda aşırı sempatik aktivitenin potansiyel bir anahtar mekanizma olduğunu öne sürmüştür (36).

2.6 MİGREN ATAĞININ DÖNEMLERİ

Migreni serebral disfonksiyona bağlı olarak şekillenen ve farklı dönemler içinde ortaya çıkan bir semptomlar kompleksi olarak ele almak daha uygundur.

Migrenin dönemlerini, ağrı öncesinde hastanın duygu durumunda ve/veya yüksek kortikal işlevlerinde değişikliklerle şekillenen, kimi zaman da otonomik ve sistemik belirtilerin eşlik ettiği prodrom dönemi, varsa aura dönemi, ardından ağrının başlaması, ağrı dönemi, ağrının sonlandığı dönem ve son olarak da postdrom dönemi olarak sıralayabiliriz (30).

Bir migren atağının dönemleri

1. Prodrom dönemi
2. Varsa- Aura
3. Ağrının başlama dönemi
4. Ağrı
5. Ağrının sonlanma dönemi
6. Postdrom dönemi

Prodrom Dönemi

Ağrıdan önceki saatler, hatta bazı kişilerde günler içinde yavaşça gelişen bazı semptomlar prodrom dönemini oluştururlar. Bunlar genellikle psikolojik, nörolojik ve otonom/sistemik semptomlar olup, bunların başında depressif ruh hali, öforik davranış, artmış duyarlılık hali ve tepkisellik,

durgunluk/donukluk, konsantrasyon ve dikkat azalması, düşüncede yavaşlama, kelime bulma güçlüğü, konuşurken takılma gibi nöro-psikolojik değişiklikler gelmektedir. Öte yandan foto-fonofobi, hiperosmi, iştah değişiklikleri, halsizlik, sık idrara çıkma, ve diğer sistemik belirtiler de prodrom belirtileri arasında sayılabilirler.

Bu dönemde migrenlilerin bir bölümünde ense sertliğini düşündürebilecek derecede boynun fleksiyon hareketinde kısmi bir dirençle karşılaşılabilir. İyi bir sorgulama yapıldığı zaman migrenlilerin yaklaşık %50-60'ında prodrom semptomlarının bir veya daha fazlası ile karşılaşıldığı görülecektir (30).

Aura Dönemi

Aura dönemi, auralı migreni ve baş ağrısız aurası olan kişilerde görülmektedir. Ancak auralı migreni olanların her atağının auralı olması koşulu yoktur. Aura döneminde kortikal veya beyinsapı disfonksiyonu ile uyumlu semptomlar ortaya çıkmaktadır.

Migrenlilerin % 10 kadarında, auralı migren atakları bulunmaktadır. Sıklıkla baş ağrısından önce olan bu evre hasta tarafından öncül evreye göre çok daha açık ifade edilir. Dört dakikadan uzun ve 60 dakikadan daha kısa süren bu evreyi takiben hemen veya en çok 60 dakika içinde baş ağrısı başlar (29,37). Nadir olarak baş ağrısıyla birlikte de başlayabilir ve yine çok seyrek olarak aura evresi 60 dakikadan uzun sürebilir. Aurayı bazen baş ağrısı takip etmeyebilir. Aura bulguları çoğunlukla görsel bulgulardır. Görsel aura bulguları yarı alanı görememe (hemianopsi), yarı alanda (bazen tüm görme alanında) parlak ışıklar veya karanlık noktalar görme, zigzag çizgiler görme şeklindedir. Seyrek olarak aura bulguları duysal (hemihipoestezi veya parestezi), motor (hemiparezi veya pleji), afazi, oftalmopleji, beyinsapı işlev bozukluğu (baziler belirtiler; çift görme, bulantı, kusma, baş dönmesi, motor ve duysal kusurlar, dizatri gibi bulguların tümü veya birkaçı) şeklinde olabilir ve bunlara görsel bulgular eşlik edebilir veya etmeyebilir (38).

Çocuklarda karşılaşılan görsel semptomlar arasında metamorfopsi, mikropsi, makropsi şeklinde görsel algılama kusurları, hatta şekilli karmaşık olanlara da rastlanılmaktadır (30).

Auralı migrenin alt grupları: Auranın 60 dakikayı aştığı, ancak bu sürenin bir haftayı geçmediği, nörolojik görüntüleme yöntemlerinin normal bulunduğu ve kalıcı herhangi bir nörolojik bulgunun gelişmediği migren ataklarına "Uzamış Auralı Migren" adı verilmektedir. Aura semptom ve belirtilerinin bir haftayı aştığı veya nörolojik bir bulgu gelişmese dahi görüntülemelerde semptomlarla uyumlu bir veya daha fazla iskemik özellikte lezyonla karşılaşılmaması halinde "migrenöz infarkt" veya "komplike migren" den söz edilmektedir.

Aura'nın, her iki görme alanını da tutan görsel semptomlar, dizartri, diplopi, vertigo, tinnitus, işitmede azalma, ataksi, iki taraflı paresteziler veya bilinç bulanıklığı semptomlarından iki veya daha fazlasını içerdiği migren tipine "baziler migren" adı verilmektedir. Auranın bütünüyle geliştiği sürenin 5 dakikanın altında olduğu, ardından tipik migren ağrısının ortaya çıktığı ve tromboembolik geçici iskemik atak veya diğer intrakraniyal nedenlerin ileri incelemelerle dışlandığı migren atakları "Aurası Akut Gelişmiş Migren" olarak sınıflandırılmaktadır. Baş ağrısının eşlik etmediği auralı migren atakları ise "Baş Ağrısız Migren Aurası" olarak kabul edilmektedir (30).

IHS 1988 sınıflaması "ailesel hemiplejik migreni" auralı migrenler arasında kabul etmektedir. Ancak günümüzde bu hastalıkla ilgili önemli genetik gelişmelerin ışığında, birçok semptomu arasında sadece "migrenöz ağrı" yı öne çıkartarak bu artık özelleşmiş olan klinik antiteyi, hala auralı migrenin bir alt grubu olarak ele almanın ne kadar doğru olduğu tartışmaya açıktır.

Ağrının başlama dönemi:

Bu dönemde zonklama başlamamıştır, ağrı belli belirsizdir ve tam olarak lokalize edilemez. Hasta genelde bu evrede ensede, baş arkasında veya başın bir tarafında yavaş başlayan bir ağrı/ağırlık/rahatsızlık hissi gibi bir yakınmadan muzdariptir (30).

Süresi genellikle yarım ile iki saat arasında değişmektedir ve atak tedavisine yanıt verebilecek en uygun dönemdir.

Ağrı Dönemi

Bu dönem şiddetli, genelde zonklayıcı, patlayıcı beynin dışarı çıkacağı gibi veya korkunç bir basınç olarak tanımlanan, saatler veya bazen 1-3 gün sürebilen ağrının olduğu dönemdir. Her atakta ağrı günlük yaşamı engelleyecek boyutta şiddetlenmeyebilir ve ağrı bir atak boyunca baştan sona aynı düzeyde seyretmeyebilir. Bazen birkaç saat kadar dayanılmayacak derecede şiddetli olur, sonra kısmi bir hafifleme meydana gelebilir ya da dalgalanmalar şeklinde devam eder. Migren atağında ağrı başlangıcından önce boyun ağrısı veya gerginliğin hissedilmesine birçok hastada rastlanabilir.

Migren baş ağrısı bir atak döneminde tüm migren hastalarının üçte ikisinde tek taraflı olur (30). Baş ağrısı atağı bazen bir yarımından başlayıp tüm kafaya yayılabilir veya iki yanlı başlayan ağrı tek yanda lokalize olabilir.

Migrenlilerin yaklaşık %20'sinde ağrının genelde aynı baş yarımında görüldüğü bilinmektedir (30). Bu durumda kimi zaman ipsilateral olarak altta başka bir patolojinin bulunabileceği kuşkusu ile gereksiz ileri inceleme yöntemlerine başvurulabilmektedir. Ancak ağrı yakın zamanda ortaya çıkmışsa ve her seferinde beraberinde aura veya geçici de olsa nörolojik bir defisit ortaya çıkıyorsa, nörolojik bir görüntüleme yöntemine başvurulması gerekebilir.

Ağrı olduğu dönemde ağrıya eşlik edebilen başlıca belirtiler fotofobi, fonofobi, bulantı ve kusmadır. Bazı migrenlilerde bulantı veya oluşan diğer semptomlar veya semptomlardan biri kişiyi ağrıdan daha çok rahatsız edebilir. Bu oluşan semptomların ve ağrının hareket, gürültü, ışık vb etkenlerle artması nedeniyle migren atağı geçiren kişiler sessiz, ışısız loş bir odada yatmayı tercih ettiklerini ifade ederler.

Nöro-inflamasyonun belirgin olduğu ve vasküler dilatasyonla şekillenen vasküler komponentin ön plana çıktığının kabul edildiği bu dönemde migren için tipik olarak kabul edilen bir diğer özellik ağrının zonklayıcı olmasıdır. Bununla birlikte zonklayıcı özellik migrenlilerin yarıya yakın bölümünde görülmemektedir (30). Kafada şiddetli bir basınç hissi veya künt bir ağrı bazen tek başına ya da zonklayıcı ağrı yanında tanımlanmaktadır. Öte yandan migren atağı sırasında "buz batması ağrısı" olarak adlandırılan başa iğne saplanması şeklindeki ağrılarla da karşılaşılabilir (39).

Ağrının Sonlanma Dönemi

Ağrının giderek azaldığı ve zonklayıcı şiddetli ağrının yerini hafif şiddette künt bir ağrının aldığı dönem olarak kabul edilen evredir (30).

Ağrı Sonrası -Postdrom- Dönemi

Ağrıyı takip eden ağrının olmadığı dönemdir. Hasta bu dönemde bitkinlik, yorgunluk, genel bir isteksizlik hali hissedebilir ve bu dönemde iştahsızlık, giderek yerini acıkma hissine bırakmakta, bazı kişilerde tatlı yeme isteği belirlemekte, sık idrara çıkma gereği ortaya çıkabilmektedir (30). Bu dönemde kişi kendini yavaş yavaş iyi hissetmeye başlar ve bazen de bu iyilik hali öforik düzeye ulaşabilir. Bazı hastalarda özellikle kafa derisinde hassasiyette artış bu dönemde gözlenebilmektedir. Bazı hastalar saçlarını taramada veya kafa derisine dokunmada zorluk yaşacak düzeyde hipersensitize olabilirler.

2.7 MİGRENDE POTANSİYEL TETİKLEYİCİ ETKENLER

Migren baş ağrısı açıklayabilecek hiçbir neden yokken ortaya çıkabileceği gibi, genellikle atağı davet eden yorgunluk, açlık, uykusuzluk, stres, ani üzüntü ve sevinçler gibi iç veya dış (alkol, soğuk, aşırı güneş, koku, hava değişimi gibi), bir veya birkaç tetikleyici neden ile ortaya çıkabilir. Migren atağını tetikleyen bu etmenlere olan duyarlılık kişiden kişiye farklılıklar gösterse de bazı ana etkenler (uykusuzluk, açlık, yoğun stres vb) genelde tüm migren hastalarında atağı başlatmaya yetmektedir. Bazı migren

hastalarında tek bir tetikleyici migren atağı başlatabilirken bazılarında birkaç etkenin bir araya gelmesiyle atak başlayabilmektedir. Bunların başında stress, açlık, öğün atlama, uyku düzenindeki sapmalar, ağır kokular, bazı yiyecek ve özellikle alkollü içecekler, hava değişimi ve menstruasyon sayılsa da, bu tetik faktörlerin tüm migrenliler için geçerli olduğu yanılıgısına düşülmemelidir. Nitekim besinlerin bazı atakları tetikleyebilecekleri sıklıkla konuşulmakla birlikte bu etken migrenlilerin sadece küçük bir bölümü için geçerlidir. Üstelik bu besinler de kişiden kişiye farklılık göstermektedir. Migren ataklarının ortaya çıkışını kolaylaştıran etkenler arasında "çikolata" sıklıkla sayılmaktadır. Ancak yukarıda da değinildiği gibi migrenlilerin bir bölümünde prodrom sırasında tatlı yeme gereksinimi ortaya çıkmakta ve genellikle en kolay ulaşılan tatlı olarak çikolata yenmekte, kısa bir süre sonra da başağrısı başlayınca ataktan çikolata sorumlu tutulmaktadır. Oysa çoğu zaman bu dönemde "migrenin atak süreci" başlamış olmakta ve bu ardısıra düzen içinde doğal olarak çikolata yense de yenmese de ağrı bir süre sonra ortaya çıkmaktadır.

Potansiyel tetikleyiciler (8,40)

-Fizyolojik ve hormonal nedenler:

Menarş

Mensturasyon

Gebelik

Doğum

Menopoz

Uykusuzluk ya da aşırı uyuma

-Beslenmeyle ilişkili tetikletiyici nedenler:

Tiramin içeren yiyecekler

Nitrit içeren yiyecekler

Turunçgiller

Alkol

Monosodyum glutamat içeren yiyecekler

Çikolata

Aspartam

Öğünlerin atlanması ya da geciktirilmesi

- Psikolojik etkenler:

Depresyon ve anksiyete bozukluğu

Sevinç, beklenti, sıkıntı, üzüntü gibi psikolojik etkenler

- Fiziksel-çevresel faktörler:

İklim değişimleri

Basınç değişiklikleri

Floresan ışığı, parlak ışıklar vb.

- İlaçlar:

Histamin

Reserpin

Nitrogliserin

Hidralazin

Ranitidin

Östrojen

Oral kontraseptifler

- Diğer etkenler:

Kafa travması, yoğun hareketlilik, ağır egzersiz, aşırı yorgunluk vs

2.8 MİGREN TEDAVİSİ

Migren tanısı konduktan sonra hastaya uygulanacak tedavi hastaya göre değişecek şekilde klinisyen tarafından belirlenir. Nasıl bir tedavi yönteminin seçileceğine atağın sıklığı, kişide oluşturduğu fiziksel ve pisişik

kısıtlıklar göz önünde bulundurularak atak tedavisi, profilaktik tedavi veya non-farmakolojik tedavi yöntemlerinden biri veya kombinasyonları şeklinde karar verilir. Hastalık hakkında hastanın tam olarak bilgilendirilmesinin tedavi etkinliği açısından önemli olduğu unutulmamalıdır.

Ayda ortalama dört kezden daha seyrek migren atakları çeken hastalarda yalnızca ataklarda ilaç kullanılması uygun olabilirken ayda dört ve daha sık atakları olan hastaların atak tedavisinin yanısıra önleyici tedaviye de gereksinimleri vardır (41).

Atak tedavisi:

Atak tedavisinde kullanılabilecek farmakolojik ajanlar (IHS Eğitim Komitesi'nin 1993 önerisiyle) şu şekilde sınıflandırılabilir:

a. Analjezikler

Non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar ve diğerleri:

- Asetilsalisilik asit (aspirin), 900-1000 mg, suda çözülebilir tb
- İbuprofen, 1200-1800 mg
- Naproxen sodyum, 500-1000 mg tb / sup
- Parasetamol (acetaminophen) 1000 mg tb veya sup.
- Sodyum diklofenak, 50-100 mg tb, 100 mg sup veya 75 mg i.m

b. Antiemetikler

- Metoklopramide, 10 mg tb, 20 mg sup veya 10 mg i.m.
- Domperidone, 20-30 mg tb, 30-60 mg sup

Analjezikler veya ergotamin preparatları ile beraber kullanım

c. Ergotamin preparatları

Ergotamin tartarate nonselektif (5-HT₁ ve 5-HT₂ agonisti) serotonin agonistidir. John Graham ve Harold Wolff 1938 yılında, ergotaminin damarlarda konstriksiyon yaparak etki ettiğini göstermiştir(22).

-Tb/cap/sup, 1-2 mg, 24 saatte en çok 4 mg, dört günden önce yinelenmemeli, ayda en çok 16 mg veya en fazla 6 atak tedavisi.

-İnhaler: bir solukluk (360 mikrogram), gerekiyorsa 5 dk sonra bir kez daha, bir günde en çok 6 kez, dört günden önce yinelenmemeli, ayda en fazla 6 atak tedavisi

d. Dihidroergotamin preparatları(Türkiye’de mevcut değil)

-İntranazal sprey: Başlangıçta her bir burun deliğine birer sıkım (tek sıkım: 0.5 mg), gerekiyorsa 20 dk sonra yinelenabilir, dört günden önce yenilenmemeli, ayda en fazla 6 atak tedavisi.

-Subkutan (s.c.), intramuskuler (i.m.) veya intravenöz (i.v.) enjeksiyon (10 dk içinde yavaşça): 0.5-1 mg, dört günden önce yinelenmemeli, ayda en fazla 6 atak tedavisi.

e. Triptanlar

NSAİ ilaçlara yanıtı az ataklarda triptan grubu ilaçlar uygun seçeneklerdir. Triptanlar selektif 5-HT₁ agonistlerdir. Selektif agonistik etkileri nedeniyle ergotanim grubuna göre daha az yan etki ve daha yüksek etkinliğe sahiptirler(30). Ülkemizde bulunan triptan grubu ilaçlar; sumatriptan, zolmitriptan, naratriptan, eletriptan, fravotriptan etkin maddelerden birini içermektedir. Bu ilaçların atak tedavisinde kullanım dozları, etki süreleri ve yan etki düzeyleri bu tezin amacını aştığından sadece aşağıda sumatriptanın kullanım şekli bahsedilmiştir.

-Sumatriptan 50 mg veya 100 mg tb veya oto-enjektör ile 6 mg s.c. ilk uygulamadan sonraki 4-24 saat içinde baş ağrısı tekrarlırsa doz ikinci kez verilebilir. Eğer ilk oral alım veya s.c. uygulamadan sonra düzelme olmamışsa o atak için bir daha verilmez. 24 saat içinde 300 mg’ı geçilmemeli veya 2 enjeksiyondan fazlası yapılmamalıdır.

Migrende Profilaksi:

Migrende profilaksi uygulama kararını alırken atak sıklığı, atakların süresi, atak sırasındaki semptomların şiddeti ve hastanın özel durumları göz önünde bulundurulmalıdır.

Migren profilaksisinde kullanılan başlıca ilaçlar

Trisiklik antidepresanlar ve SSRI'lar (Selektif serotonin reseptör inhibitörleri);

Beta-blokerler; Propranolol, Timolol, Metoprolol, Nadalol

Kalsiyum antagonistleri; Flunarizin,

Anti-konvülzan etkili ilaçlar; Valproate, Topiramet, auralı migrende Lamotrijin

Serotonin antagonistleri; Metiserjit, Pizitifen

Migrenle birlikte görülebilecek komorbid hastalıklar ve bu durumda her iki hastalıkta da etkili olması beklenecek ilaçlar:

Migren + Depresyon:

SSRI (Seçici serotonin gerilim blokerleri)/ Trisiklik Antidepresanlar

Migren + Epilepsi:

Valproate/Lamotrijin (auralı migrende)

Migren + İskemik kalp hastalığı:

Aspirin ve kalsiyum antagonistleri

Migren + Hipertansiyon:

Beta - bloker / Kalsiyum antagonistleri

2.9 OTONOM SİNİR SİSTEMİ

Otonom sinir sistemi, dolaşım sistemini, salgı bezlerini, iç organların işlevlerini ve benzer bilinç dışı işlevleri yöneten bir sistemdir. Klasik olarak otonom sinir sistemi parasempatik sinir sistemi ve sempatik sinir sistemi olmak üzere iki büyük bölümden oluşmaktadır. Bu sistemlerin dışında başka bir sistemden söz edilmektedir ki, bu nonkolinerjik-nonadrenerjik ya da enterik sinir sistemi olarak adlandırılmıştır. Bu grup, mide barsak hormonları ile

birlikte mide-barsak kanalının motor, salgılama ve absorbsiyon işlevinin sürdürülmesinden sorumludur.

Parasempatik sinir sisteminde nöromediatör asetilkolindir. Restorasyondan sorumludur. Parasempatik otonom sinir sistemi, primer olarak kolinerjik fonksiyonlara sahiptir. Organlar üzerine etkisi asetilkolinin nöroeffektör hücrel sekresyonu ile olur (42).

Sempatik sistemde nöromediatör norepinefrindir (42). Genel bir terimle, sempatik sinir sistemi primer olarak vücudu herhangi bir kavgaya karşı hazırlayan organ fonksiyonlarını uyarır. Aynı zamanda bu fonksiyon için gerekli olmayan organlara olan kan akımını azaltır.

Parasempatik sinir sisteminin preganglionik nöronları beyin sapında 3, 7, 9 ve 10. kraniyal sinirlerin nukleusları ile medulla spinalisin S2-S4 segmentlerinden başlar. Beyin sapında yer alan parasempatik preganglioner nöron gövdeleri beş parasempatik nukleusu oluşturur. Bunlar Edinger-Westphal, lakrimal, superior salivatuvar, inferior salivatuvar ve vagusun dorsal nukleusudur. Edinger-Westphal nukleusundan başlayan preganglionik lifler 3. kraniyal sinir içinde silier gangliona; lakrimal nukleustan ve superior salivatuvar nukleustan başlayan preganglionik lifler 7. kraniyal sinir içinde sırasıyla sfenopalatin ve submandibuler gangliona; inferior salivatuvar nukleustan başlayan preganglionik lifler 9. kraniyal sinir içinde otik gangliona ulaşırlar. Tüm parasempatik liflerin %75'i vagus içinde yer alır (42). Vagusun dorsal nukleusundan başlayan preganglionik lifler kalp, akciğer, özefagus, mide, ince barsak, kolonun üst yarısı, karaciğer, safra kesesi, pankreas ve üreterlerin üst bölümünün innervasyonunu sağlarlar (43). Sakral preganglionik lifler nervi erigentesi oluşturarak inen kolon, rektum, mesane, üreterlerin alt bölümü ve dış genital organların parasempatik innervasyonunu sağlar.

Sempatik sinir sistemi spinal kordun T1-L2 segmentleri arasında intermediolateral yerleşimli preganglionik nöronlardan başlar. Sempatik preganglionik nöronların çoğu spinal sinirin radiks anteriorları içinde ramus communicans albus (myelinli lifler) ile paravertebral gangliona gelir ve burada postganglionik liflerle sinaps yapar (44). Paravertebral ganglionlar servikal

bölgede 3, torasik bölgede 12, lomber bölgede 4 ya da 5, pelvik bölgede 4 ya da 5, koksigeal bölgede 1 adet olup sempatik zinciri oluştururlar. Paravertebral gangliondan çıkan postganglionik lifler ramus communicans griseus (myelinsiz lifler) yoluyla spinal sinire geri döner ve spinal sinirin dalları boyunca damar duvarlarındaki düz kaslara, ter bezlerine, piloerektör kaslara ulaşır. Spinal sinirdeki liflerin %8'i sempatik liflerden oluşur (42).

Bazı preganglionik nöronlar ise paravertebral ganglionda sinaps yapmayıp splanchnik sinirler vasıtasıyla prevertebral (abdominal) ganglionlara ulaşır. Çöliak ganglion, superior ve inferior mezenterik ganglion ve erkeklerde spermatik, kadınlarda overian ganglionlar prevertebral (abdominal) ganglionlar olup abdominal aorta ve ana dalları etrafında yerleşirler. Bu ganglionlardan çıkan postganglionik lifler aort çevresinde aşağı doğru ilerleyerek aortik pleksus, hipogastrik pleksus, pelvik ve iliak pleksusları oluştururlar (42).

Parasempatik Sistem Fizyolojisi

Parasempatik sinir sistemin preganglionik nöronları daha önceden belirtildiği gibi dört kraniyal sinirden ve S2, S3 ve S4 segmentlerinden çıkmaktadır.

Göze giden parasempatik preganglionik lifler orta hattaki III. kraniyal sinirin Edinger-Westphal nükleusundan çıkarlar. III. kraniyal sinir içinde ilerleyerek, orbitada siliar ganglionda sinaps yaparlar. Siliar gangliondan çıkan post ganglionik lifler III. Kraniyal sinirin superior inferior dalı ile M. Konstrüktör pupilla ve M. Ciliarisi innerve ederler. Fasiyal sinirin nükleusundan çıkan preganglionik lifler ise chordae tympaniye katılırlar. Buradan çıkan lifler sfenopalatin ve submandibuler ganglionu innerve eder. Sfenopalatin ganglion lakrimal glandı ve submandibuler ganglion lifleri de sublingual ve submandibular bezleri innerve eder. Glossopharyngeal nükleus otik ganglion üzerinden parotis bezini innerve eder. Nervus Vagus ise kalbi, trakeobronşiyal ağacı, karaciğeri, dalağı, böbreği, distal kolon hariç tüm gastrointestinal sistemin parasempatik innervasyonunu yapar.

Parasempatik sinir sisteminde parasempatik sinir akımına neden olan alkaloidlerin muskarin ve nikotin olduğu bilinmektedir. Bu iki alkaloidin parasempatik sistem üzerindeki etki ve etkinlikleri farklılık sergilemektedir. Bu nedenle kolinerjik reseptörleri muskarinik ve nikotinik reseptörler diye iki gruba ayırabiliriz (45).

Muskarin alkaloidi, ganglion ve otonomik efektör dokularda parasempatomimetik etkisini sadece efektör hücre reseptörlerinde göstermektedir. Muskarinik reseptörleri M1 ve M2 olmak üzere ikiye ayrılmaktadır ve ikisi de sinir sisteminde bulunmaktadır. M1 reseptörler otonom ganglionlarda bulunurken M2 reseptörler hedef organ efektör hücrelerinde bulunmaktadır (45).

Nikotin ise otonom ganglionları ve iskelet kaslarındaki nöromusküler kavşakları innerve ederken düşük konsantrasyonlarda uygulandığında otonom efektör hücrelere çok az bir etki göstermektedir. Nikotinik reseptörler santral sinir sistemi, otonom ganglionlar ve çizgili kaslarda bulunurlar. Asetilkolin sentezi, depolanması, salınımı preganglionik ve bazende postganglionik sinir uçlarındaki veziküllerde gerçekleşirken, yıkımı asetilkolinesteraz enzimi tarafından sinaptik uçta gerçekleştirilir (42).

Parasempatik sistem ile sempatik sistem genellikle biyolojik fonksiyonlar üzerinde zıt etki oluşturacak şekilde çalıştıkları halde nadir de olsa bazı işlevlerde aynı yönde etki gösterirler. Parasempatik sinir sistemi kalpte kardiyak kontraksiyonu azaltırken iletim hızını ve kalp hızını azaltır, bazı düz kaslarda örneğin bronşiyal kaslarda konstrikasyona neden olur. Gastrointestinal ve genitoüriner sistemde ise düz kasları kasarken, sfinkterleri gevşetir. Genellikle kolinerjik stimulasyon glandular sekresyonu artırır.

Sempatik Sistem Fizyolojisi

Genel olarak, sempatik sinir sistemi primer olarak vücudu herhangi bir kavgaya karşı hazırlayan organ fonksiyonlarını uyarır. Stres hormonlarının salınımını, bronkodilatasyon yaparak ventilasyonu, pozitif inotropi ve kronotropi ile kardiyak outputu artırır; gastrointestinal ve genitoüriner

sistemlerin sfinkterlerini kasarak düz kaslarını gevşeterek, bu organların fonksiyonlarını azaltır ve adrenal medullar aktiviteyi arttırır (45).

Bütün bu fonksiyonların ana kimyasal mediatörü norepinefrindir. Norepinefrin sentezi, esas olarak sempatik sinir terminalinin kendisinde gerçekleşir. PNMT (Fenilefrin-N-Metil Transferaz) enzimi en çok adrenal medullada bulunduğundan en çok epinefrin burada oluşur. Ana olarak beta ve alfa olmak üzere iki tip reseptör içerir (44).

Beta (β) reseptörlerinin uyarılması primer olarak kalbin sempatik aktivasyonundan, vasküler ve respiratuar sistemdeki düz kasların gevşemesinden, böbreklerde özelleşmiş hücrelerden renin salınımından ve lipoliz, glikojenoliz gibi çeşitli metabolik sonuçlardan sorumludur. β_1 reseptörler kardiyak etkiler ve yağ asitlerinin salınımından sorumlu iken, β_2 reseptörler daha çok düz kasların gevşemesinden, hiperglisemiden sorumludur (44).

β agonistler inaktif olan adenilat siklazı aktif hale getirirler. Aktif adenilat siklaz ATP'yi cAMP'ye çevirir ve böylece protein kinazlar serisi aktive olur ve membran fosforilasyonu yaparak ilgili organları stimule ederler (42).

Alfa (α) reseptörlerinin uyarılmasıyla vücutta sempatik sinir sistemi ile stimule edilen vasküler düz kaslar, bronşial, üretral düz kaslarda kontraksiyon meydana gelir. α reseptörleri 1 ve 2 olmak üzere iki alt gruba ayrılmaktadır. α_2 reseptörleri esas olarak presinaptik yerleşerek sinir uçlarından norepinefrin salınımının azalmasına neden olurlar (42).

2.10 OTONOM DİSFONKSİYON MUAYENESİNDE KULLANILAN TESTLER:

Otonom bozuklukları ortaya çıkarmakta, klinik etkilerini doğrulamakta ve tanıya yardımcı olarak kullanılabilecek çeşitli basit ve aydınlatıcı testler vardır. Bazıları özellikle sempatik fonksiyon anormalliklerine, bazıları parasempatik ve baroreseptör fonksiyonlarına duyarlı olduklarından testlerin kombinasyonu gerekebilmektedir. İdeal bir otonomik test uygulanımı için

hasta rahat ve sakin olmalı, en az bir gündür ilaç kullanımı, kafein, alkol, sigara, ağır egzersiz gibi test sonuçlarını etkileyebilecek faktörlerden kaçınmış olmalıdır. Ortam ısı 22–23°C düzeyinde vücut sıcaklığı ise 34°C üzerinde olmalıdır.

Otonom fonksiyon bozukluğu için kullanılan testler **Tablo 1**'de gösterilmiştir (46).

Tablo 1: Otonom fonksiyon bozukluğu için kullanılan testler (46)

TEST	Normal Yanıt	Refleks arkın ana bölümü
	Noninvaziv testler	
Ayakta veya vertikal Ayakta kalp hızı yanıtı	KB düşmesi $\leq 30/15$ mmHg Yükselme 11-90 nabız/dak	Afferent ve sempatik efferent dallar
İsometrik egzersiz	30/15 oranı $\geq 1,04$	Vagal afferent ve efferent dallar
Solunumla kalp hızı değişkenliği	Diastolik kan basıncında yükselme 15 mmHg	Sempatik efferent dallar
Valsalva oranı	Maksimum-minimum kalp hızı ≥ 15 nabız/dak	Vagal afferent ve efferent dallar
Ter testleri	$\geq 1,4$	Afferent ve efferent dallar
Plazma noradrenalin düzeyi (Tilt sırasında)	Vucut ve ekstremitelerin fazla terlemesi	Sempatik efferent dallar
Plazma vazopressin düzeyi	Horizontalden vertikale geçişte	Sempatik efferent dallar
Akson refleksi	Hipotansiyonun indüklemesiyle	Tilt sırasında yükselme
	Lokal piloereksiyon	Afferent dallar
		Sempatik efferent dallar
	İnvaziv testler	
Valsalva manevrası (uygun arteriyel kateter veya devamlı noninvaziv KB ölçümü)	Faz1: KB yükselmesi Faz2: Tedrici KB azalması sonrası plato, taşikardi	Afferent ve sempatik efferent dallar

Barorefleks sensitivitesi	Faz3. KB düşmesi Faz4: KB yükselmesi, bradikardi 1-Yükselen KB'nin indüklenmesi ile kalp hızı yavaşlaması 2- İndüklenen KB	1-Parasempatik afferent ve efferent dallar 2-Afferent ve efferent dallar yükselmesine sabit yanıt
Basınç yapan ilaçların infüzyonu	1-KB yükselmesi 2-Kalp hızının yavaşlaması	1-Adrenerjik reseptörler 2-Parasempatik afferent ve efferent dallar
	Vazomotor kontrolün diğer testleri	
Işınsal vücut ısınması	Elde kan akımı artışı	Sempatik efferent dallar
Eli sıcak suya batırma	Karşı taraftaki elde kan akımı artışı	Sempatik efferent dallar
Soğuk basınç testi	Sempatik akımının azalması, KB yükselmesi	Sempatik efferent dallar
Emosyonel stres	KB yükselmesi	Sempatik efferent dallar
	Pupil innervasyonu testleri	
%4 kokain	Pupil dilatasyonu	Sempatik innervasyon
%0,1 adrenalin	Yanıt yok	Post ganglionik sempatik innervasyon
% 1 hidroksumfetamin hidrobromid	Pupil dilatasyonu	Post ganglionik sempatik innervasyon
%2,5 metakolin 0,125 pilokarpin	Yanıt yok	Post ganglionik sempatik innervasyon

2.11 SEMPATİK DERİ YANITI (SDY)

Herhangi bir iç veya dış uyararla uyarılma sonrası ciltte meydana gelen elektriksel potansiyel değişimi sempatik deri yanıtını ifade eder. Aslında sudomotor aktiviteyi yansıtan polisinaptik bir reflekstir. Çok değişik yollarla uyarılabilen bu refleks efferent yol olarak pre- ve postganglionik sempatik sudomotor lifleri kullanır. Son organ olan ter bezlerine ulaşır (45).

Derinin elektriksel olarak aktif olduğu uzun yıllardır bilinmesine rağmen SDY ile ciltteki ter bezleri ilişkisi Tarchanoff tarafından ortaya konulmuştur (47). Vergaut psikogalvanik refleks fenomenini tanımlanmış, bu da SDY'nin temelini oluşturmuştur (45).

Klinik nörolojide SDY'nin kullanılması görece yenidir. İnsanda ilk klinik uygulama 1960'lı yıllarda yapılmış, 1973'te Goadby ve Dowman, 1984'te ise Shahani ve arkadaşları disotonomik bazı hasta gruplarında SDY'nı incelemişlerdir (45).

SDY'nin santral ve periferik sinir sisteminde sempatik sudomotor akışı temsil ettiği ileri sürülmüştür. Bazı çalışmalarda, anormal SDY ile otonomik disfonksiyon arasında tam net bir ilişki kurulamadığı söylenmesine rağmen (45), yapılan son çalışmalarda böyle bir ilişkinin olabileceği ve hatta yanıt amplitüd ve latanslarında da anlamlı değişiklikler olduğu gösterilmiştir (48,49,50).

İki farklı tipte elektrodermal aktivite olduğu bilinmektedir. Birinde derinin iki ayrı bölgesine birer yüzeyel elektrod yerleştirilir ve ilişkili deri bölgesinden bir dış kaynaktan sağlanan elektrik akımı geçirilir ve elektrik akımının geçişine karşı olan deri direnci ölçülür. Bu biçimde elde edilen değer, derinin elektriksel direncini verir. Bir diğerinde ise, spontan ya da uzaktan verilen değişik afferent uyarımlarla deri yüzeyine yerleştirilen iki elektrot arasında oluşan elektriksel potansiyel farkı ölçülür. Bir osiloskop veya bir osilogram yardımı ile iki elektrot arasında ortaya çıkan gerilim farkı yazdırılır. İşte buna da deri potansiyeli denir. Nöroloji pratiğinde sık olarak tercih edilen de bu yöntemdir. Refleks SDY'ları dış ve iç uyarılarla, örneğin öksürme, gözlerin açılması veya inspiriyum ile ani değişimler gösterirler. Tüm deri aktiviteleri mental,

aritmetik ve psikofizyolojik süreçlerle de ortaya çıkar veya değişirler. Bu nedenle deneysel psikolojide, emosyonları ölçmede kullanılırlar. SDY'ları ağrı, dokunma, termal uyarımlarla da ortaya çıkarılabilirler (45).

SDY kayıtları klasik incelemelerde deri direncinin en düşük olduğu avuç içleri ve ayak tabanlarından alınır. En sık kullanılan uyarım yöntemi kol veya bacağın mikst sinirlerinin elektriksel olarak uyarılmasıdır. Uyarımın hastanın tahammül edebileceği şiddette olması ve habituasyonu önlemek için düzensiz aralıklarla verilmesi gerekir. 0.2-0.5 msn süreli 10-30 mA şiddetinde uyarım genellikle yeterli olmakla birlikte (44), bazen daha yüksek uyarım şiddetine çıkmak gerekebilmektedir. Klasik inceleme yerleri olan el ve ayakta, kayıt elektrodu derideki kılsız bölgeye ve referans elektrod ise derideki kıllı olan bir bölüme konur. Gümüş klorür disk elektrodlar (EEG elektrodları), elde aktif olarak avuç içine, referans olarak elin sırtına ya da önkol anterior yüzeyine konur. Ayak için ise aktif elektrod ayak tabanının medial kısmına, referans elektrod ayağın dorsal yüzeyine yapıştırılır. Topraklama elektrodları elde bileğe, ayakta ise ayak bileği hizasına sarılır ve aynı anda her iki ekstremiteden kayıt yapılabilir. Analiz zamanı 5 veya 10 sn olmalıdır. Kaydedici sistemin alt frekans limiti 0,1-2 Hz ve üst limit 100-2000 Hz'e ayarlanmalıdır. Amplifikasyon duruma göre değiştirilir. Bu sistemde özellikle alt frekans limiti çok önemlidir (45). SDY kayıtlamasında dalga formu genellikle bifazik, trifazik ve nadiren monofaziktir (44).

Yüz bölgesinin sempatik deri yanıtlarıyla ilgili çok az sayıda çalışma mevcuttur (51), normal bireylerde yüz ve ense sempatik deri yanıtlarıyla ilgili yapılan bir çalışma, yakın zamanda Yıldız SK. ve ark. tarafından yayınlanmıştır (21).

3-GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, normal kontrol kişilerde ve unilateral migrenli hastalarda bilateral boyun bölgesinden SDY'ları (B-SDY) kaydedilmiştir. Kontrol grubundan farklı olarak unilateral migren hastalarında atak sırasında, atak sonrası ve migren atakları aralarındaki dönemlerde boyun bölgesindeki sempatik sinir sisteminin disfonksiyonunu ve SDY'lerindeki değişiklikleri araştırmak amaçlanmıştır.

Bu çalışmada İzzet Baysal Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı polikliniğinde takip edilen Uluslararası Baş ağrısı Derneği 2004 migren kriterlerine uygun 58 hasta alındı. Çalışmaya alınan tüm hastalar baş ağrılarının büyük çoğunluğunun aynı tarafta tekrarladığını belirtti. Tek taraflı baş ağrısı olan ancak karşı tarafta da benzer sıklıkla tekrarlayan 21 hasta çalışmadan çıkarıldı (alternan unilateral baş ağrılı hastalar). 30'u kadın ve 7'si erkek olmak üzere 37 hasta değerlendirmeye alındı. Değerlendirmeye alınan ve polikliniğimizde takip edilmekte olan 37 hastanın yapılan rutin biyokimyaları, kraniyal bilgisayarlı tomografileri (BT) ve nörolojik muayeneleri normaldi (Horner sendromu ya da benzer otonom sinir sistemi disfonksiyonu tespit edilmedi). Migren dışında başkaca ağrıya sebep olabilecek rahatsızlıkları yoktu.

Çalışmaya alınan hastaların kayıt zamanları atak, atak sonrası ve aralık dönemleri olarak gruplandırıldı. Atak dönemi olarak ağrının olduğu dönem, atak sonrası dönem olarak ağrı bittikten sonraki ilk üç günlük dönem kabul ederken, aralık dönemi olarak ağrı bitiminden en az bir hafta sonraki dönem kabul edildi. Hastaların hiçbirisi migren atak tedavisi dışında tedavi almıyordu ve ağrılı dönem kayıtlamaları öncesi ve sırasında hastalara hiçbir atak önleyici tedavi verilmedi. Uzun süreli etkiye sahip ve otonom sinir sistemini etkileyebilecek ilaç kullanan hasta yoktu. Atak kayıtlamalarından sonra tedavi verilen hastalar ampirik olarak aynı dozda ve aynı isimli non-steroid anti-enflamatuar ilaç (Naproksen sodyum, 550 mg PO 1x1) ile tedavi edildi. Atak sırasında hastalardan ağrı şiddetlerini 0'dan 10'a kadar olan sayısal bir skalada değerlendirmeleri istendi. Bu skalada 0'ın ağrının hiç

olmadığını, 10'nun ise dayanılmaz düzeyde ağrı varlığını temsil ettiği, her hastaya, her kayıttan önce anlatıldı.

Kontrol grubu olarak İzzet Baysal Tıp Fakültesi çalışanlarından ve öğrencilerinden migren ile uyumlu olabilecek baş ağrısı deneyimi yaşamamış, bilinen herhangi bir rahatsızlığı olmayan, herhangi bir ilaç tedavisi almayan ve yapılan EMG ileti çalışmasında polinöropati tesbit edilmeyen 21 tam sağlıklı birey değerlendirmeye alındı.

Çalışma için fakültemiz etik kurulundan onay ve çalışmaya katılan her kişiden bilgilendirilmiş onam alındı. İncelemeler Nicolet Viking IV kanal elektromiyografi cihazı ile gerçekleştirildi. SDY kayıtları standart Ag-AgCl (10 mm çapında Nihon Kohden, NM-312S) elektrodları ile yapıldı. Kayıtlama yöntemi Yıldız SK. ve ark. larının çalışmasına benzerdi (21). Frekans aralığımız 0.2-100 Hz olarak ayarlandı. Kayıt için zaman penceresi 5 sn ve kazanç bölüm başına 500 μ V'tu.

Gün içerisinde 09,00-17,00 saatleri arasında kayıtlar alındı. Kayıtların yapıldığı oda ısısı 24 ± 1 °C idi. İyi havalandırılan ve normal aydınlatılan odada hasta EMG sedyesi üzerinde sırtüstü yatar pozisyonda ve deri ısısı 32 °C' nin üzerinde iken incelemeler yapıldı. İncelemeye katılan kişilere gözlerinin açık tutmaları, derin solumamaları, öksürmemeleri, konuşmamaları ya da başlarını işlem sırasında oynatmamaları söylendi.

Kayıt yerlerimiz **şekil 1'** de gösterilmiştir. Her kişinin, sağ ve sol olmak üzere iki yanlı boyun bölgeleri çalışıldı. İlk yanıt ortaya çıktıktan sonra toplam 10-15 uyarı verildi. Her olgu yanıt paternine dayanarak "bilateral yanıt verenler", "unilateral yanıt verenler" ve "yanıt vermeyenler" olarak gruplandırıldı. Bilateral yanıt verenler her iki tarafta da SDY olanlar; unilateral yanıt verenler tek tarafta SDY olanlar; yanıt vermeyenler her iki tarafta da herhangi bir yanıt olmayanlardı. Spontan yanıtları olan kişilerde, bu yanıtlar 20 sn boyunca kaydedildi. Yanıt vermeyenlerde ve tek taraflı yanıt verenlerde, yanıt çiftlerinin görünüş paterni spontan yanıtlarla ve her bir bölümün sonundaki derin inspirasyonla doğrulandı.

Elektriksel uyarı (0.2 ms süreli kare vuru ve 25 mA şiddetinde) bilekten sağ median sinir üzerine uygulandı. Uyarı en az 20 sn aralıklarla düzensiz bir

şekilde verildi. Yanıt alınamayan olgularda, şiddet seviyesi 10 mA (maksimum 100 mA) lik basamaklarla yanıt ortaya çıkana ve güvenilir bir form alana kadar arttırıldı. 100 mA şiddetinde ardışık 10 uyarı alan ve her iki tarafta da hiçbir yanıt vermeyen kişiler yanıtızsız olarak kabul edildi.

Amplitüd 50µV üzerindeyse ve en az iki ardışık uyarıyla benzer latansları var ise SDY'leri "var" kabul edildi. Her elde edilen yanıtta tepe-tepe amplitud ve başlangıç latansı ölçüldü. İlk on yanıt çiftinden sağ ve sol taraflar için maksimum amplitüd ve ortalama latans değerleri hesaplandı.

İncelemelerimiz sırasında elektrik stimulusla elde edilen yanıtlara benzer paternde yanıtlar, ani ses uyaranlar verildiğinde ve kişiler güldürüldüğünde de gözlemlendi. Hareket artefaktları yanıt morfolojisini etkileyebildiğinden, artefakt içeren yanıtlar değerlendirilmeye alınmadı.

İstatistiksel analizde, hasta grubunun semptomatik ve asemptomatik taraf yanıtları birbiriyle ve kontrol grubunun sağ ve sol tarafları birbiriyle ortalama latans ve maksimum amplitudler açısından iki ilişkili örnek test (Wilcoxon işaretli sıra testi) kullanılarak karşılaştırıldı. Karşılaştırma testlerinde sadece bilateral yanıt veren hastaların verileri kullanıldı. Hastaların semptomatik ve asemptomatik tarafları arasında ve kontrollerin sağ ve sol tarafları arasındaki korelasyon sabitleri (Spearman testi) hesaplandı. Kontrol grubu ve hastalarının verileri atak, atak sonrası ve aralık dönemi için ayrı ayrı Mann-Whitney testi kullanılarak karşılaştırıldı.

$P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



Şekil 1 : B-SDY kayıt yeri

4-BULGULAR

Otuzyedi hastanın 13'ü auralı ve 24'ü aurasız migren kriterlerine uyuyordu. Hastaların ortalama yaşları 31.06 ± 9.02 (18-50 arası) idi. Kontrol grubu 16 kadından ve 5 erkekten oluşmaktaydı. Kontrol grubunun ortalama yaşı $29,58 \pm 7,63$ (19-45 arası) idi.

Her hastadaki hastalık süresi, başağrısı tarafı, başağrısı sıklığı, muayene sırasında başağrısının evresi ve atak kayıtları sırasında ağrı skoru **Tablo 2**'de gösterilmiştir. İki ya da üç farklı dönemde onbeş hasta muayene edilebildi.

Tablo 2 B-SDY bakılan hastalar için; hastalık süresi, baş ağrısı tarafı, bir aydaki baş ağrısı sıklığı, muayene sırasındaki hastalığın evresi ve atak kaydı sırasında ağrı skorları.

Hasta sayısı	Taraf	Ağrı skoru	Süre (yıl)	Sıklık (ay başına)	A	PA	I
9*;13*;	L;R;	7;7;	5;1/6;	5;3;	+		
5;8;10;12; 18;22;27;33; 34;35	R;R;R;L; R;R;L;R; L;R		20;2.5;2;2; 2;3;1;5; 2;10	3;5;4;2; 5;4;5;4; 3;2		+	
2;3;17;19;20 23;28;31;37	L;R;R;L;L L;R;L;R		2;1;8.5;3;5 2;4.5;7;3	2;5;6;1;3 4;2;1;3			+
11,14**	L;R	5;6	15;15	1;2	+	+	+
4; 21** ;25;29; 36**	R;L;L;R; R	6;9;7;8; 8	9;15;2;1;10	3;4;4;5; 3	+	+	
1;6;7**;15;16**; 24**;26	R;R;L;L;R; L; L	5;6;10;8;7; 8; 8	28;2,5;13;20;3; 4;20	3;6;4;4;1; 3;5	+		+

* unilateral yanıt veren,

** yanıt vermeyen

Koyu yazılan rakamlar hastaların aynı baş ağrısı döngüsünde muayene edilebildiğini göstermektedir.

A: Atak, PA: Atak sonrası, I: Aralık

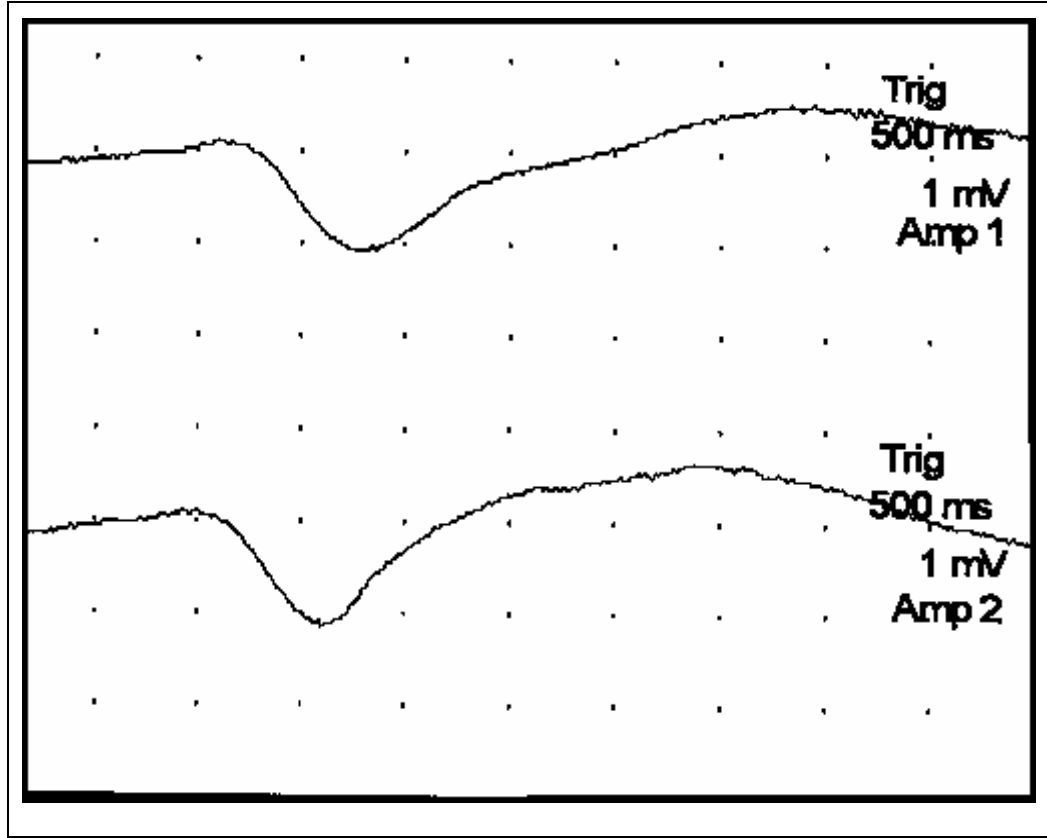
Öte yandan her hastada aynı başağrısı döngüsünün yanıtlarını kaydedilemedi. Aynı atak döngüsünde kaydı yapılabilen hastaların dağılımı şu şekildeydi: Dört hastada atak, atak sonrası ve atak aralığı kaydı, beş hastada atak ve atak aralığı kaydı, yedi hastada atak ve atak sonrası kaydı ve bir hastada atak sonrası ve atak aralığı kaydı yapılabildi (aynı başağrısı döngüsünde muayene edilebilen hastalar için **Tablo 2**'e bakınız). Toplam 16 hastaya atak döneminde B-SDY bakıldı. Kayıt sırasında tümü orta ve şiddetli ağrıya sahipti ($=5$ ya da >5). Ortalama ağrı skoru 7.3 ± 1.5 (5-10 aralığında). Atak sonrası hastadan 17 B-SDY kaydedildi. 18 hasta kayıtlar sırasında atak aralığı evresindeyken B-SDY kayıtları yapıldı.

Kontrol grubunda bakılan 21 sağlıklı bireyin (**Şekil 2**) bir tanesinde boyundan yanıt kaydedilemedi. Kalan 20 kişinin B-SDY'lerinin maksimum amplitüdleri ve ortalama latansları için sağ ve sol taraf arasında anlamlı bir fark yoktu (*Wilcoxon işaretli sıra testi*, amplitüd için $p=0.332$, latans için $p=0.614$). Böylece sağ ve sol tarafların verileri birleştirilebildi. Her iki taraf birlikte değerlendirildiğinde elde edilen ortalama latanslar, maksimum amplitüdler ve taraflar arasındaki korrelasyon değerleri **Tablo 3**'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Kontrol grubu B-SDY'ları

KONTROLLER	Sağ B-SDY	Sol B-SDY
<i>Latans (ms)</i>		
<i>Ortalama ± SD,</i>	1082±115	1085±99
<i>SE</i>	26	22
<i>Medyan</i>	1058	1075
<i>Aralık</i>	926-1380	891-1400
<i>İstatistik</i>	Wilcoxon işaretli sıra testi, p=0.614	
<i>Korrelasyon</i>	Spearman'nın rho'su:0.570, p= 0.009	
<i>R+L</i>		
<i>Ortalama ±SD,</i>	1084±106,	
<i>SE</i>	17	
<i>Amplitud (µV)</i>		
<i>Ortalama ±SD,</i>	772±525	730±480
<i>SE</i>	117	107
<i>Medyan</i>	651	641
<i>Aralık</i>	160-1800	210-2400
<i>İstatistik</i>	Wilcoxon işaretli sıra testi, p=0.332	
<i>Korrelasyon</i>	Spearman'nın rho'su:0.725, p=0.000	
<i>R+L</i>		
<i>Ortalama ±SD,</i>	751±497,	
<i>SE</i>	79	

B-SDY: Boyun bölgesinde sempatik deri yanıtları, R+L: sağ ve sol tarafların birleştirilmiş verileri.



Şekil 2 : Normal bir bireyde ense SDY'ları

4.1-Unilateral migren hastalarında atak dönemindeki B-SDY:

16 hastaya atak döneminde B-SDY bakıldı (**Şekil 3**). 6 tane yanıtsız hasta vardı. Kalan 10 hastanın 2 tanesi asimetrik cevaplıydı. Tüm unilateral yanıt verenlerde, olmayan yanıtlar asemptomatik tarafa aitti.

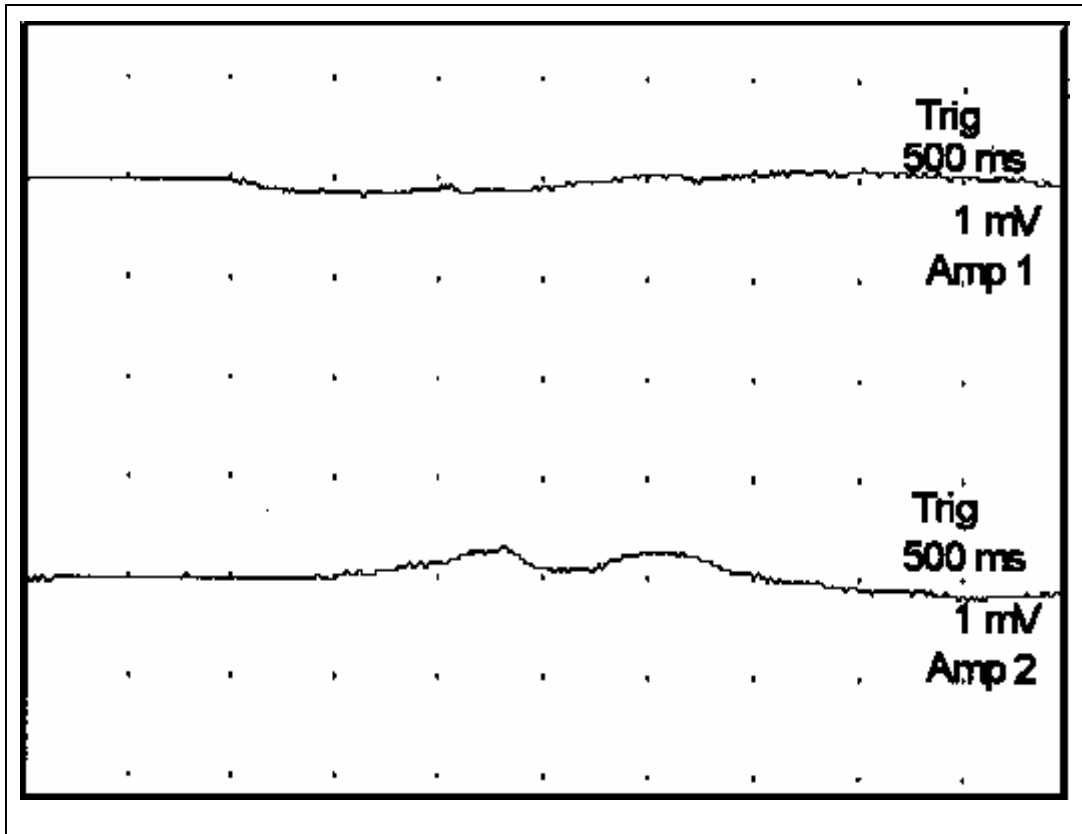
Atak dönemi sırasında semptomatik ve asemptomatik tarafların ortalama latansları, maksimum amplitüdlere ve taraflar arasındaki korelasyon sabitleri **Tablo 4'de** gösterilmiştir.

Bilateral yanıt veren hastalarda semptomatik taraf ve asemptomatik taraf arasında ortalama latans ve maksimum amplitüd için anlamlı fark yoktu (*Wilcoxon işaretli sıra testi*, sırasıyla $p=0.123$ ve $p=0.445$).

Semptomatik taraftaki maksimum amplitüdlere kontrol B-SDY'leri maksimum amplitüdlere göre anlamlı olarak küçüktü (*Mann-Whitney Testi*,

$p=0.014$). Ortalama latans değerleri arasında anlamlı fark tespit edilmedi (*Mann-Whitney Testi*, $p=0.070$).

Aseptomatik tarafın maksimum amplitüdleri kontrol B-SDY'leri maksimum amplitüdlere göre anlamlı olarak küçüktü (*Mann-Whitney Testi*, $p=0.032$). Ortalama latans değerleri karşılaştırıldığında aseptomatik tarafta anlamlı olarak uzun bulundu (*Mann-Whitney Testi*, $p=0.019$).



Şekil 3 : Unilateral migrenli hastada atak döneminde ense SDY'ları

Tablo 4. Unilateral migren hasta grubunda atak, atak sonrası ve aralık döneminde boyun bölgesindeki sempatik deri yanıtları

Evre	*Atak (n=10)		*Atak sonrası (n=17)		*Aralık (n=18)	
Taraf	Sempto matik	Asepto matik	Sempto matik	Asepto matik	Sempto matik	Asepto matik
Latans (ms)**						
Ortalama ±SD, SE	1169 ±138 44	1179 ±106 37	1095 ±107 27	1115 ±102 25	1117 ±96 23	1089 ±116 28
Medyan	1199	1219	1085	1106	1131	1111
Aralık	931-1330	1010-1282	877-1300	910-1263	911-1257	902-1280
İstatistik**	Wilcoxon: 0,123		0,393		0,339	
Korrelasyon Spearman'ın rho'su	0,619, p=0.102		0.764,p=0.001		0.252,p=0.347	
Amplitud (µV)*						
Ortalama ±SD, SE	412 ±379 120	420 ±490 154	855 ±787 191	781 ±706 171	415 ±386 91	449 ±295 70
Medyan	286	220	527	549	288	371
Aralık	88-1180	0-1340	110-2880	0-2695	0-1190	0-940
İstatistik**	0,445		0,687		0,913	
Korelasyon Spearman'ın rho'su	0.857,p=0.007		0.779,p=0.000		0.638,p=0,008	

* İki yanlı yanıt vermeyen hastaların verileri dahil edilmemiştir.

** sadece bilateral yanıt veren hastaların verileri dahil edilmiştir.

4.2-Unilateral migren hastalarında atak sonrası dönemde B-SDY:

17 hastaya B-SDY bakıldı. Yanıtsız hasta yoktu. 1 tane asimetrik yanıtı hasta vardı. Asimetrik cevaplı hastada yanıt olmayan taraf asemptomatik taraftı.

Atak sonrası dönemde semptomatik ve asemptomatik tarafların ortalama latansları, maksimum amplitüdlere ve taraflar arasındaki korelasyon sabitleri **Tablo 4'de** gösterilmiştir.

Bilateral yanıt veren hastalarda semptomatik tarafın asemptomatik tarafa göre maksimum amplitüdlere ve ortalama latanslarında anlamlı fark bulunmadı (*Wilcoxon işaretli sıra testi*, amplitüd için $p=0.687$ ve latans için $p=0.393$).

Semptomatik taraftaki maksimum amplitüd ve ortalama latanslar, kontrol grubu B-SDY'leri maksimum amplitüd ve ortalama latansları ile karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı (*Mann-Whitney Testi*, amplitüd için $p=0.619$ ve latans için $p=0.207$).

Asemptomatik taraftaki maksimum amplitüd ve ortalama latanslar, kontrol grubu B-SDY'leri maksimum amplitüd ve latansları ile karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı (*Mann-Whitney Testi*, amplitüd için $p=0.863$ ve latans için $p=0.969$).

4.3-Unilateral migren hastalarında baş ağrısız aralık döneminde B-SDY:

18 hastaya B-SDY bakıldı. Yanıtsız hasta yoktu. 2 tane asimetrik yanıtı hasta vardı. Bunlardan bir tanesinde semptomatik tarafta, diğesinde asemptomatik tarafta yanıt yoktu.

Baş ağrısız aralık döneminde semptomatik ve asemptomatik tarafların ortalama latansları, maksimum amplitüdlere ve taraflar arasındaki korelasyon sabitleri **Tablo 4'de** gösterilmiştir.

Baş ağrısız aralık döneminde semptomatik taraf ile asemptomatik taraf karşılaştırıldığında, maksimum amplitüdlere ve ortalama latansları arasında

anlamli fark yoktu (*Wilcoxon işaretli sıra testi*, amplitüd için $p=0.913$ ve latans için $p=0.339$).

Baş ağrısız aralık döneminde semptomatik tarafın maksimum amplitüdlere kontrol B-SDY'lerinin amplitüdlere göre anlamlı olarak küçüktü (*Mann-Whitney Testi*, $p=0.005$), ve ortalama latansları arasında anlamlı fark yoktu (*Mann-Whitney Testi*, $p=0.075$).

Baş ağrısız aralık döneminde asemptomatik tarafın maksimum amplitüdlere kontrol B-SDY'lerinin amplitüdlere göre anlamlı olarak küçüktü (*Mann-Whitney Testi*, $p=0.024$), ve ortalama latansları arasında anlamlı fark yoktu (*Mann-Whitney Testi*, $p=0.650$).

4.4- Sağ yarım baş ağrısı olan migren hastalarıyla sol yarım baş ağrısı olan migren hastalarının, atak, atak sonrası ve baş ağrısız dönemde boyun bölgesi yanıtlarının karşılaştırılması:

Sağ yarım baş ağrısı olan migren hastaları ile sol yarım baş ağrısı olan migren hastalarının, atak, atak sonrası ve baş ağrısız dönemlerde boyun bölgesinden kaydedilen SDY'lerinin ortalama latansları, maksimum amplitüdlere ve iki grubun karşılaştırılması ile elde edilen sonuçlar **Tablo 5'da** gösterilmiştir.

Atak döneminde sağ yarım baş ağrısı olan migren hastaları ile sol yarım baş ağrısı olan migren hastalarının boyun bölgesinden kaydedilen SDY'lerinin maksimum amplitüdlere karşılaştırıldığında, sol taraf semptomatik olanların maksimum amplitüdlere anlamlı derecede düşük bulunurken (*Mann-Whitney Testi*, $p=0.001$), ortalama latansları arasında anlamlı bir fark yoktu (*Mann-Whitney Testi*, $p=0.297$).

Atak sonrası döneminde sağ yarım baş ağrısı olan migren hastaları ile sol yarım baş ağrısı olan migren hastalarının boyun bölgesinden kaydedilen SDY'lerinin maksimum amplitüdlere karşılaştırıldığında anlamlı bir fark yoktu (*Mann-Whitney Testi*, $p=0.175$). Ancak sağ taraf semptomatik olanların ortalama latansları anlamlı olarak daha uzundu (*Mann-Whitney Testi*, $p=0.005$).

Baş ağrısız dönemde sağ yarım baş ağrısı olan migren hastaları ile sol yarım baş ağrısı olan migren hastalarının boyun bölgesinden kaydedilen SDY'lerinin maksimum amplitüdlere ve ortalama latansları arasında anlamlı bir fark yoktu (*Mann-Whitney Testi*, amplitüd için $p=0.681$ ve latans için $p=0.891$).

Tablo 5- Ense için sağ ve solu ağrıyan grupların atak, atak sonrası, aralık dönemi semptomatik ve asemptomatik taraf toplam değerleri

	Atak		Atak sonrası		Aralık	
	Sağ ağırlı	Sol ağırlı	Sağ ağırlı	Sol ağırlı	Sağ ağırlı	Sol ağırlı
Latans*						
Ortalama ±SD, SE	1148 ±124, 41	1199 ±120, 40	1139 ±76, 17	1051 ±120, 35	1108 ±126, 33	1099 ±91, 21
	931-1290	1000- 1330	1023- 1300	877-1290	913-1280	902-1257
İstatistik Mann-Whitney test	P= 0.297		P=0.005		P= 0,891	
Amplitüd**						
Ortalama±SD, SE	424±495, 124	96±119, 30	953±840, 179	571±423, 122	409±344, 86	451±344, 77
Median	193	84	595	417	349	355
	0-1340	0-432	0-2880	190-1540	0-1150	0-1190
İstatistik Mann-Whitney test	P= 0.001		P= 0,027		P=0,648	

* Asimetrik olarak yanıt alımayan bir hastanın dataları dahil edilmemiştir.

** Asimetrik yanıtı hastaların dataları dahil edilmiştir. Postatak grupta sağ ağırlı bir hastada asemptomatik tarafta yanıt alınamamıştır. İntervalde sağ ağırlı bir hastanın asemptomatik tarafında, sol ağırlı bir hastanın semptomatik tarafında asimetrik olarak yanıt alınamamıştır.

5-TARTIŞMA :

Bu çalışmaya başlarken boyun SDY'larının incelenmesinin amacı, migren patofizyolojisinde bu bölgenin de katkısı olabileceği şeklindeki görüştü. Eğer migren ağrısı oluşumunda, sırasında veya sonrasında sempatik sinir sistemi disfonksiyonu varsa, semptom yönünden zengin olan bu bölgenin sempatik sudomotor aktivitesini ölçerek bu disfonksiyonun ortaya koyulabileceği düşünüldü. Elde edilen veriler ışığında bulgular tek tek tartışıldı.

Özetlemek gerekirse boyun bölgesi SDY'larından elde edilen bulguların, ağrının olduğu sırada, özellikle de orta şiddette veya daha şiddetli olduğu dönemde sempatik hipofonksiyonla uyumlu olduğu gözlenmiştir. Ağrının geçmesinden hemen sonraki üç günde daha önce hipofonksiyon görülen bu bölgede atak dönemine kıyasla görece bir hiperfonksiyon geliştiği ve normallerle kıyaslandığında artık anlamlı bir farkın kalmadığı ve ağrıdan en az bir hafta geçtikten sonraki dönemde yine bu bölgede bir hipofonksiyon geliştiği saptanmıştır.

Bu çalışmada atak sırasında boyun bölgesinden SDY kayıtlanan hastaların 6 tanesi bilateral cevapsızdı (6/16, %38). Kalan 10 hastanın 2 tanesi de asimetric cevaplıydı (2/16, % 13). Ağrı sonrası dönemde bir tane ve aralık döneminde iki tane asimetric cevaplı hasta varken, kontrol grubunda asimetric yanıtı olgu yoktu. Ancak kontrol grubunda bir tane cevapsız olgu bulunmaktaydı. SDY'lerinin amplitüdlerini etkileyebilen çok sayıda anatomik ve periferik faktör bulunmaktadır (52,53). Ancak vücudun iki yarısında homolog bölgelerden elde edilen SDY'lerinin amplitüdlerinin göreceli olarak benzer olması gerektiği, çünkü bu homolog alanlarda yukarıda bahsettiğimiz anatomik ve fizyolojik faktörlerin benzer olduğu bildirilmiştir (21,53-57). Yani bir taraftan yanıt alınabilirken, diğer taraftan yanıt alınamaması anormal bir bulgu olarak değerlendirilmektedir.

Chen ve arkadaşları (20) fasiyal hiperhidrozlu hastalarda T-2,3 sempatektomi ameliyatından önce ve sonra bu tezde çalışılan bölgeyle benzer özelliklere sahip olabilecek frontal bölgeden SDY'larını

kaydetmişlerdir. Normal kontrol grubundaki bütün olgularda frontal SDY'larını kaydedebilmişler, hasta grubunda ameliyat öncesinde % 20 vakada, ameliyat sonrasında ise % 72 hastada deri yanıtlarının kayıtlanamadığını bildirmişlerdir. El ve ayaktan yapılan kayıtlamalarda da benzer olarak hiperhidrozlu hastalarda yanıt elde edilmeyişinin beklenmesi gereken bir bulgu olduğu bildirilmektedir (20). Tüm bu çalışmaların bulguları yanıtsız hastaların sonuçlarının değerlendirilmesinde çok dikkatli olmak gerektiğini göstermektedir. Bu çalışmalar, fasiyal hiperhidroz gibi sempatik sudomotor aktivitenin artmış olmasını bekleyeceğimiz bazı durumlarda tam tersine sempatik deri yanıtlarının alınamayabileceğini gösterdiği gibi, aynı zamanda sempatektomi ameliyatı gibi sempatik aktivitenin azaltılmasına yönelik girişimlerden sonra yanıt alınamayan hasta sayısının anlamlı olarak yükseldiğini ispatlamaktadır. Yani SDY'larının elde edilemeyişi sempatik sudomotor aktivite azalmasının da aynı zamanda objektif bir bulgusudur. Chen ve arkadaşları bu durumu mevcut literatür ışığında tartışırken, sempatik disfonksiyon olarak yorumlamışlardır (20). Ortak bir görüş olarak, sempatik sinir sisteminin ya da daha genel olarak otonom sinir sisteminin yetmezliği ile giden hastalıklarda, örneğin pür otonomik yetmezlik, multisistem atrofi gibi hastalıklarda, el ve ayaktan kaydedilen sempatik deri yanıtlarında yanıtın elde edilemeyişi sempatik hipofonksiyonu destekler olarak bildirilmektedir (7,48,49,50). Sudomotor innervasyonun sempatik liflerin kesintiye uğraması ile parasempatik liflerce üstlenilebileceği çok sayıda vaka raporu ve çalışma ile gösterilmiştir (25,54). Chen ve arkadaşlarının çalışmalarında operasyon öncesinde gözlenen hiperhidroza rağmen sempatik deri yanıtı alınamayan hastaların bir kısmından bu durum sorumlu olabilir. Bu çalışmalar bize ense sempatik deri yanıtı kaydedemediğimiz hastalarda sempatik hipofonksiyon varlığını düşündürmüştür.

Diğer taraftan unilateral migrenli hastalarda iki yanlı boyun-SDY'lerini kaydedilememesi, unilateral migrenli hastalarda yapılmış bazı çalışmaların sonuçları ile de açıklanabilir. Bu çalışmalardaki ortak bulgu, unilateral baş ağrısı olan hastalarda, migrenin fasiyal kan damarları ve pupillanın sempatik hipofonksiyonu ile birlikte olduğunu, bu defisit öncelikle

septomatik tarafta bulunduğunu, ama bazı hastalarda iki yanlı da olabileceğini göstermektedir (10, 58,59).

Vücudun iki yarısının homolog bölgelerinden elde edilen SDY'larından birinin elde edilip diğerinin elde edilememesine benzer olarak, iki yandan elde edilen yanıtlarda bir tarafta başlangıç latansının diğer tarafa göre daha uzun olması ya da yanıt amplitüdünün diğer tarafa kıyasla daha düşük olmasının da sempatik sudomotor aktivitede göreceli bir hipofonksiyonun varlığını işaret ettiğini söyleyen çalışmalar bulunmaktadır (48,49,50). Bu çalışmada bilateral yanıtli hastalarda atak döneminde ağırlı taraftan elde edilen SDY amplitüdleri normal tarafa göre farklı değildi. Drummond (60) unilateral migrenli hastalarda başağrısı sırasında pupil çapının daha küçük olduğu göstermiştir. Aynı çalışmacı başka bir araştırmasında 80 unilateral migrenli hastada yüzün farklı bölgelerinin termografik asimetrisini ve okuler sempatik innervasyonunu incelemiştir (10,58). Çalışmacı hem ağrı sırasında hem de ağrısız interval dönemlerde semptomatik taraftaki pupilin karanlıkta hem daha yavaş hem de daha az genişlediğini ve alnın üst bölgelerinin ve orbital bölgenin semptomatik tarafta daha sıcak olduğunu göstermiştir. Bu çalışmaların sonuçlarına dayanarak migren atakları sırasında unilateral sempatik hipofonksiyon olduğunu belirtmiştir. Her ne kadar bu tez çalışmasında ense SDY'lerinde semptomatik ve asemptomatik taraf arasında fark bulunmamasına rağmen, yukarıda bahsedilen atak ve aralık dönemine ait bulgular çalışmanın sonuçları ile tamamen uyum içindedir.

B-SDY'lerinde, ağrının geçmesini izleyen ilk üç gün içinde iki yanlı yanıtların görece bir hiperaktivite sergileyecek şekilde normal değerlere ulaştığı saptanmıştır. Bugüne kadar migrenle ilgili olarak yapılan çalışmalara baktığımızda, çoğu çalışmada migrenli hastaların ağrı sırasında yani atak - ya da ağrısız yani aralık dönemi şeklinde sadece iki grup halinde incelendiğini görüyoruz. Bu çalışmada yapıldığı gibi ağrının hemen sonrasındaki dönemin farklı özellikler gösterebileceği göz ardı edilmiş ve bu dönem ayrıca incelenmemiştir. Sempatik sistemin aktivitesi hakkındaki çelişkili sonuçların bu iki dönemi yani atak sonrası ve aralık dönemini ayırmamaktan kaynaklandığını ve bahsedilen çalışmaların bazılarında sempatik

hiperfonksiyon bazılarında ise sempatik hipofonksiyon bulgularının gözlenmesinin en önemli nedeninin bu olduğu düşünülmüştür. Mylius ve arkadaşlarının (12) yaptığı bir çalışmada, çalışmacılar migren atağından hemen sonraki bir hafta içinde lokal ve sistemik otonomik fonksiyonları incelemişlerdir. Tez çalışmasında tariflenen atak sonrası dönemine en fazla uyan bu çalışma olduğu için sonuçlarının incelenmesi gerektiği düşünülmektedir. Bu çalışmada, çalışmacılar el sempatik deri yanıtlarında kontrol ve migrenli hastalar arasında anlamlı bir fark olmadığını ve unilateral migreni olan 30 hastanın semptomatik ve asemptomatik taraf pupil çaplarını inceleyerek anlamlı bir fark bulmadıklarını bildirmişlerdir. Ataktan sonraki iki gün içinde pupil daralma hızında ve amplitüdünde azalma tespit etmişler ve buna sebep olarak da parasempatik disfonksiyonu göstermişlerdir. Her iki gözün pupil genişleme hızlarında istatistiksel bir farklılık tespit etmemelerine rağmen, yine bu dönemde sempatik hipofonksiyona bir eğilim olduğunu rapor etmişlerdir. Semptomatik ve asemptomatik taraf arasında pupil çaplarında fark bulunmaması ve bahsedilen sempatik hipofonksiyona eğilim bizim bulgularımızla uyuşmamaktadır. Ancak parasempatik disfonksiyona ya da hipofonksiyona bağlanan ve atağı takiben ilk iki günde gözlenen bulgular genellikle birbirine zıt çalışan iki sistem oldukları için sempatik hiperfonksiyonu işaret ediyor olabilir. Trigeminovasküler sistem ya da trigeminoparasempatik sistem migrende çok büyük rol oynamaktadır. Migrenin patogenezinde sözü edilen trigeminoparasempatik sistem migren ağrısı sırasında aktiftir ve vazodilatasyondan sorumludur. Sempatik sistem hem süperiyor servikal ganglion yoluyla periferik olarak hem de locus seruleus yoluyla santral olarak trigeminal sistem üzerinde büyük bir inhibitör rol oynar (55,56). Vasküler seviyede, trigeminal sistemin aktivasyonu ekstraparenkimal kraniyal dolaşımda bariz bir vazodilatasyona sebep olur. Tersine, sempatik sinir sisteminin aynı vasküler yatakta aktivasyonu net bir vazokonstriksiyona yol açar. Bu şekilde, sempatik sinir sistemi ve trigeminoparasempatik sistem normalde birbirine zıt çalışır (7). Ağrı sırasında aktif olan trigeminovasküler sistemin aktivitesinin ağrı sonrasında azalması ağrı sırasında hipoaktif bulduğumuz sempatik aktivitenin ağrı sonrasında

artmasına sebep olmuş olabilir. Daha da ilgi çeken taraf sempatik outputtaki artmanın trigeminovasküler aktivasyonu durdurarak ağrının geçmesini sağlıyor ve düzelmeyi tetikliyor olması olabilir. Hangisinin neden hangisinin sonuç olduğunu bu çalışma bize göstermemektedir, ancak ileride planlanacak çalışmalar bu iki sistemin hangisinin ağrının başlamasını ve geçmesini tetiklediğini aydınlatmaya yardımcı olacaktır.

Boyun bölgesinde migrenli hastalarda gözlenen ve aralık döneminde de tespit edilebilen hipofonksiyon bu bölgede gözlenen daha sık olarak asimetric ya da unilateral yanıtli hastaların varlığını açıklamaktadır. Her ne kadar semptomatik asemptomatik taraf arasında anlamlı bir fark yoksa da unilateral yanıtli hastaların sadece atak döneminde değil hem atak sonrası hem de aralık döneminde gözlenmesi ve bir vaka hariç diğer bütün unilateral yanıtli olguların yanıt alınamayan tarafının asemptomatik taraf olması ilgi çekicidir. Unilateral yanıtli hastaların semptomatik ve asemptomatik tarafın her ikisinde de yanıtısızlığın gözlenebilmesi boyun yanıtlarındaki bilateral patoloji ile aslında uyumludur. Aynı zamanda aralık döneminde boyun yanıtlarının iki yanlı düşük amplitüdü olması migren ağrısı için predispozisyon oluşturuyor olabilir.

Süperior servikal gangliondan ayrıldıktan sonra postganglionik sempatik lifler karotis kommunis bifurkasyonu ile beraber iki gruba ayrılırlar. Bir kısım lifler internal karotis arterle birlikte ilerlerken, diğerleri eksternal karotisle birlikte devam ederler. İnternal karotisle birlikte ilerleyen lifler alın mediyal kısmını ve gözü innerve ederken, eksternal karotisle birlikte ilerleyenler alnın lateral ve üst kısımlarını ve yüzün diğer bölümlerinin innervasyonundan sorumludur (61). Migrende pupiller fonksiyonu inceleyen ve burada sempatik hipofonksiyon olduğunu söyleyen çok sayıda çalışma bulunmaktadır (6,9,10,58,60,62). Drummond (10) bu sempatik defisitini internal karotis etrafındaki sempatik pleksusun internal karotid kanal içerisinde kompresyonundan kaynaklandığını ileri sürmüştür. Bu görüşünü de unilateral migrenli hastaların avurtlarının simetrik olarak terlediğini ve flushing gösterdiğini bunun sebebinin ise bu bölgelerin eksternal karotisin etrafında ilerleyen liflerce innerve edilmesi olduğunu söyleyerek desteklemiştir (56).

Boyun bölgesinin internal karotis arterle değil eksternal karotis arter veya dalları ile (postauriküler ve oksipital dallar) sulandığı düşünülürse sadece internal karotisle ilerleyen liflerin tutulmadığı ve Drummond'un hipotezinin bir kez daha sorgulanması gerektiğini ortaya çıkmaktadır. Ayrıca migrende gözlenen sempatik sinir sistemi disfonksiyonunun yerinin karotis arterinin bifurkasyon noktasından daha distalinde olmadığı görüşünü desteklemektedir.

Boyun-SDY'larında sağ yanı ağrıyanlarla sol yanı ağrıyanlar arasında farklar araştırılmıştır. Atak dönemi için sadece bilateral cevaplı hastaların yanıtları karşılaştırıldığında, sol tarafı ağrıyanların anlamlı düzeyde daha küçük yanıtlara sahip olduğu saptanmıştır. Atak sonrası ve aralık dönemlerinde ise sağ ve sol yan ağrılılar arasında anlamlı bir amplitüd farkı tespit edilmemiştir. Unilateral migrenli hastalarda duysal uyaranlara verilen otonomik cevapların karşılaştırıldığı bir çalışmada (57) sol taraflı ağrının daha az cevaplı olduğu ve hızlı habituasyon gösterdiği, bunun tersine sağ taraflı ağrının fazla cevaplı olduğu ve daha yavaş habituasyon gösterdiği bildirilmiştir. Avnon ve arkadaşları (63) 29 unilateral migrenli hastada trigeminoparasempatik refleksi araştırmışlardır. Bu amaçla fotopletozografi ile alın derisindeki vazodilatatör yanıtı ölçmüşlerdir. Başağrısız dönemde sol taraf migrenli hastalarda bilateral parasempatik vazodilatasyonun daha belirgin olduğunu ve gelişen bradikardinin daha yoğun olduğunu rapor etmişlerdir. Beynin otonomik kontrolünün asimetrik olduğunu ve sol hemisferin daha çok parasempatik fonksiyonu üstlendiğini ve sağ taraf hemisferin ise daha çok sempatik fonksiyonu etkilediğini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızın sonuçları da göz önüne alındığında sağ taraflı ve sol taraflı migrenlerin ayrı ayrı çalışılması gerektiği fikri doğmaktadır ve bu bulgu ile sol yanı ağrıyanların daha belirgin bir sempatik hipofonksiyon gösterdiği desteklenmektedir.

Kliniğimizde yapılmış olan ve sonuçları yayınlanmaya henüz yeni kabul edilmiş bir çalışmada (64, henüz yayınlanmamış makale) yine migrenli hastalarda başka bir bölgeden -frontal bölgeden- SDY'ları (F-SDY) kaydedilmiştir. Bahsedilen bu çalışmaya göre frontal bölgede semptomatik ve

asemptomatik taraflar farklı şekilde davranmakta ancak B-SDY'larına benzer olarak F-SDY'da da atak sırasında hipoaktivite gözlenmektedir. Ağrı sonrası dönemde ise sudomotor hiperfonksiyon semptomatik tarafta baskın olmaktadır. Bulgularımız boyun ve frontal SDY'lerinin birbirini tamamlar nitelikte hem benzer hem de ayrı özelliklere sahip olduklarını göstermektedir.

6-SONUÇLAR ve ÖNERİLER :

Sonuç olarak boyun bölgesinin sempatik sudomotor aktivitesi migren ağrısı sırasında bilateral olarak hipoaktiftir. Atak sonrası döneminde boyun bölgesi bilateral olarak daha aktif hale gelmektedir. Aralık döneminde boyun yine iki yanlı olarak hipoaktif bulunmaktadır. Bu bölgenin ağrının oluşumunda tetikleyici olduğu ya da zemin hazırladığı konusunda bu çalışma bize bilgi vermemektedir. Ancak migrenlilerde boyun bölgesinde stabil olarak sempatik sudomotor hipoaktivite vardır.

İncelenen hastalardaki aralık dönemi boyun sempatik deri yanıtlarındaki hipofonksiyon, migren baş ağrısının, etyolojisi tam olarak açıklanamayan kronik bir patolojik sürecin semptomu olduğunu düşündürmüştür. Daha önceden birçok çalışmada öne sürüldüğü gibi migrende sempatik bir disfonksiyon söz konusudur. Kortikal ve subkortikal birçok alanı etkilediğini bildiğimiz bu hastalığın etyolojisine yönelik klinik çalışmalarda migren dönemlerine dikkat edilmesi gerekliliği bu çalışmayla ulaşılan sonuçlardan belki de en önemlisidir. Bu araştırmanın çıkış noktası olan, migrende farklı dönemlerde sempatik aktivite değişikliklerinin olabileceği tezi, bu çalışma ile desteklenmiş bulunmaktadır. Neden sonuç ilişkisinin daha iyi açıklanabilmesi için daha önceki çalışmalarda dikkat edilmeyen veya önemsenmeyen migren hastalarındaki ağrılı ve ağrısız dönemlerin net bir şekilde klasifiye edilerek migren hastalığının bu dönemler dahilinde çalışılmasının gerekli olduğu düşünülmüştür.

7-KAYNAKLAR :

1. Appenzeller O. Pathogenesis of migraine. Med Clin North Am 1991; 75 (3): 763-89.
2. Havanka-Kanniainen H, Tolonen U, Myllylä VV. Autonomic dysfunction in adult migraine: a survey of 188 patients. Headache 1988; 28: 465-470.
3. Lewis DW. Toward the definition of childhood migraine, Curr Opin Pediatr 2004;16:628-636
4. Silberstein S. Migraine. Lancet 2004;31:381-391
5. Meyer JS, Hata T, Imai A. Evidence supporting a vascular pathogenesis of migraine and cluster headache. In: Migraine, clinical and research aspects Blau JN ed. Baltimore: Chapman and Hall Ltd 1987: 265-302
6. Gotoh F, Komatsumoto S, Araki N, Gomi S. Noradrenergic nervous activity in migraine. Arch Neurol 1984; 41 (9):951-955.
7. Peroutka SJ. Migraine: A chronic sympathetic nervous system disorder. Headache 2004;44:53-64.
8. Sacks O. Migraine: understanding a common disorder. Berkeley: University of California Press, 1985.
9. Battistella PA, Ruffili R, Zacchello F. Pupillary adrenergic sensitivity and idiopathic headache in pediatric patients. Headache 1989; 29 (3): 163-166.
10. Drummond PD. Disturbances in ocular sympathetic function and facial blood flow in unilateral migraine headache. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1990; 53(2):121-125.
11. De Marinis M. Pupillary abnormalities due to sympathetic dysfunction in different forms of idiopathic headache. Clin Auton Res. 1994; 4 (6):331-338.

12. Mylius V, Braune HJ, Schepelmann K. Dysfunction of the pupillary light reflex following migraine headache. *Clin Auton Res*. 2003; 13: 16-21.
13. Micieli G, Tassorelli C, Magri M, Sandrini G, Cavallini A, Nappi G. Vegetative imbalance in migraine. A dynamic TV pupillometric evaluation. *Funct Neurol*. 1989; 4(1): 105-11.
14. Cortelli P, Pierangeli G, Parchi P, Contin M, Baruzzi A, Lugesesi E. Autonomic nervous system function in migraine without aura. *Headache*. 1991; 31(7):457-462.
15. Yakinci C, Mungen B, Er H, Durmaz Y, Karabiber H. Autonomic nervous system function in childhood migraine. *Pediatrics International* 1999; 41:529-533.
16. Appel S, Kuritzky A, Zahavi I, Zigelman M, Akselrod S. Evidence for instability of the autonomic nervous system in patients with migraine. *Headache* 1992; 32(1):10-17.
17. Zigelman M, Kuritzky A, Appel S, Davidovitch S, Zahavi I, Hering R, Akselrod S. Propranolol in the prophylaxis of migraine-evaluation by spectral analysis of beat-to-beat heart rate fluctuations. *Headache* 1992; 32(4):169-174.
18. Elie B, Guiheneuc P. Sympathetic skin response: normal results in different experimental conditions. *Electroen Clin Neuro*. 1990; 76: 258-267.
19. Nordin M. Sympathetic discharges in the human supraorbital nerve and their relation to sudo- and vasomotor responses. *J Physiol*. 1990; 423: 241-255.
20. Chen HJ, Kang L, Liang CL. Transthoracic endoscopic T-2,3 sympathectomy for facial hyperhidrosis. *Auton Neurosci: Basic Clin*. 2001; 93:91-94.
21. Yıldız SK, Türkoğlu ŞA, Yıldız N, Öztürk A, Töre F: Sympathetic skin responses of the face and neck evoked by electrical stimulation *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 134 (2007) 85–91

22. Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. Headache in clinical practice. Isis Medical Media, 1998; 1–7.
23. Rowland LP: Merritt's textbook of neurology. 9th ed. Philadelphia, Williams & Wilkins.1995; 839
24. Adams RD, Victor M : Principles of neurology, 7th edition, Mc Graw Hill international editions. 2001, Chapter 10: 175-204
25. Reich S.G, Grill S.E Gustatory Sareating; Frey syndrome Neurology 2005 Dec 13;65(11) E24.
26. International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgia and facial pain. Cephalalgia 1988;8:1-96
27. Headache classification subcommittee of the international headache society. The international classification of headache disorders. 2nd edition. Cephalalgia 2004; 24 (Suppl 1) : 16-151
28. Yaltkaya K, Balkan S, Oğuz Y. Nöroloji ders kitabı, 3. baskı. Ankara: Palme yayıncılık, 1998; 263-82.
29. Stewart WF, Lipton RB, Celentan DD, Reed ML. Prevalence of migraine headache in USA. Jama 1992; 267:64-69.
30. Aksel Siva Baş, boyun, bel ağrıları sempozyum dizisi no: 30, Mayıs 2002; s. 39-50
31. Moskowitz MA. Neurogenic inflammation in the pathophysiology and treatment of migraine. Neurology 1993; 43 (suppl 3): 16-20
32. Silberstein SD. Advances in understanding the pathophysiology of headache. Neurology 1992; 42 (suppl 2): 6-10
33. Moskowitz MA. Neurobiology of vascular head pain. Ann Neurol 1984; 16: 157-168.
34. Rubin LS, Graham D, Pasker R, Calhoun W. Autonomic nervous system dysfunction in common migraine. Headache 1985; 25: 40-48.

35. Lind H, Eriinge D, Brunkwall J, Edvinsson L. Attenuation of contractile responses to sympathetic co-transmitters in veins from subjects with essential hypertension. Clin Auton Res. 1997 Apr;7(2):69-76
36. Amery WK. Brain hypoxia: the turning-point in the genesis of migraine attack Cephalgia 1982; 2: 83-109
37. Stewart WF, Shechter A, Rasmussen BK. Migraine prevalence: a review of populationbased studies. Neurology 1994; 44 (suppl 4) 17-23.
38. Silberstein SD, Lipton RB. Overview of diagnosis and treatment of migraine. Neurology1994; 44 (suppl 7): 6-16
39. Wilson JF. In the clinic. Migraine Ann Intern Med. 2007 Nov 6;147(9):11-16.
40. Jensen K, Tfelt-Hansen P, Lauritzen M, Olesen J. Classic migraine, a prospective recording of symptoms. Acta Neurol Scand 1986; 73:359-62.
41. Lipton RB, Diamond S, Reed M et al. Migraine diagnosis and treatment: results from the American Migraine Study II. Headache. 2001;41:638-45.
42. Snell SR. Clinical neuroanatomy Türkçe çeviri editörü: Mehmet Yıldırım Lippincott-Williams 2000:342-380.
43. Lindsay KW, Bone I, Callender R. Neurology and neurosurgery illustrated Çev ed: M. Bozbuğa 2000:341-347.
44. Akyüz G. Elektrodiagnoz Otonom sinir sistemi elektrofizyolojisi. 2003:437-463.
45. Ertekin C. Santral ve periferik EMG Otonom sinir sistemi. 2006:884-909.
46. Adams RD, Victor M : Principles of neurology. Türkçe çeviri editörü: Murat Emre 2006 sayfa 459-462.
47. Guida A. A new method of simultaneous recording of two effects of the psychogalvanic reflex (Tarchanoff effect and Fere effect) Riv Patol Clin. 1957 Jun;12(6):303-1.

48. Braune HJ. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease assessed by sympathetic skin response: a prospective clinical and neurophysiological trial on 50 patients. *Acta Neurol Scand* 1987; 95 (5): 293-7.
49. Fusina S, Conte S, Bertolasi L, Fincati E, Nardelli E, Bongiovanni LG. Sympathetic skin response asymmetry in early stage idiopathic Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 1999; 110: 358-366.
50. Zakrzewska-Pniewska B, Jamrozik Z. Are electrophysiological autonomic tests useful in the assessment of dysautonomia in Parkinson's disease? *Parkinsonism Rel D* 2002; 9(3):179-83.
51. Morris, J.G, Lee, J, Lim, C.L, Facial sweating in horner's syndrome. *Brain* 1984,107 (Pt 3), 751–758.
52. Varni JG, Doerr HO, Franklin JR. Bilateral differences in skin resistance and vasomotor activity. *Psychophysiology* 1971; 8: 390-400.
53. Toyokura M. Waveform variation and size of sympathetic skin response: regional difference between the sole and palm recordings. *Clinical Neurophysiology* 1999; 110: 765-71.
54. Bonanno P.C, Palaia D., Rosemberg M., Cason P. Prophylaxis against Frey syndrome in parotid surgery. *Ann Plast Surg* 2000 May;44(5):498-501.
55. Matsutani K, Tsuruoka M, Shinya A, Furuya R, Kawawa T. Stimulation of the locus coeruleus supresses trigeminal sensorimotor function in the rat. *Brain Res Bull.* 2000; 53:827-832.
- 56.Sasa M, Fujimoto S, Igarashi S, Munekiyo K, Takaori S. Microiontophoretic studies on noradrenergic inhibition from locus coeruleus of the spinal trigeminal nucleus neurons. *J Pharmacol Exp Ther.* 1979; 210:311-315.
57. Gruzelier JH, Nicolaou T, Connolly JF, Peatfield RC, Davies PT, Clifford-Rose F. Laterality of pain in migraine distinguished by interictal rates

of habituation of electrodermal responses to visual and auditory stimuli. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1987 Apr; 50 (4):416-22.

58. Drummond PD. Effects of body heating and mental arithmetic on facial sweating and blood flow in unilateral migraine headache. Psychophysiology 1991; 28:172-176.

59. Chronicle EP, Mulleners WM. Visual system dysfunction in migraine: a review of clinical and psychophysical findings. Cephalalgia 1996;16 (8): 525-35.

60. Drummond PD. Pupil diameter in migraine and tension headache. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1987; 50 (2):228-230.

61. Morris JGL, Lee J, Lim CL. Facial sweating in Horner's syndrome. Brain 1984; 107:751-758.

62. Fanciullacci M. Iris adrenergic impairment in idiopathic headache. Headache 1979;19(1):8-13.

63. Avnon Y, Nitzan M, Sprecher E, Rogowski Z, Yarnitsky D. Autonomic asymmetry in migraine: augmented parasympathetic activation in left unilateral migraineurs. Brain 2004; 127: 2099-2108.

64. Yildiz SK, Yildiz N, Korkmaz B, Altunrende B, Gezici AR, Alkoy S. Sympathetic skin responses from frontal region in migraine headache: A pilot study. (Cephalalgia 'da yayınlanmak üzere 16.01.2008'de kabul edilmiştir.)

8-EKLER: EK-1; Migren hasta formu

MİGREN HASTA FORMU

Adı ve Soyadı:	Adresi:
Yaşı:	Telefon No Ev:
Cinsiyeti:	Telefon No Cep:

Hastalığın süresi:

Varsa aura tanımı:

Tutulan taraf:

Tetikleyiciler: Stres(), Uykusuzluk(), Açlık (), Alkol (), Diğer (.....)

Boyun ağrısı: Var () , Yok ()

Boyun ağrısı varsa migrenle ilişkisi: Var () , Yok ()

Adetlerle ilişkisi (Kadın hastalarda) : Var () , Yok ()

Atak sıklığı:

Atak şiddeti: VAS: _____

Atak süresi:

Atağa eşlik eden semptomlar: Fotofobi (), Fonofobi(), Mide bulantısı (), Kusma ()

Kullanılan ilaçlar: 1-Betablokerler: 2- Ca kanal blokeri
 3- SSRI: 4-Trisiklikler: 5-Antikonvulsan ilaçlar
 6- Triptanlar 7- Ergo deriveleri
 8- Diğer Tedaviler:

Ağrı kesiciye cevap: Var () Yok()

Ailede migren varlığı: Var(), Yok()

Özgeçmiş: