T.C
YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

MİGRENLİ HASTALARDA TEK LİF ELEKTROMİYOGRAFİ İLE MOTOR SON PLAK İŞLEVLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özgün YETKİN MIZRAK

TEZ DANIŞMANI

Doç.Dr. Şadiye GÜMÜŞYAYLA

ANKARA, 2019

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi birikimlerini bizimle paylaşan değerli hocalarım Prof. Dr. Ömer Anlar'a ve Prof. Dr. Orhan Deniz'e ve Doç. Dr. Hesna Bektaş'a saygılarımı sunar, teşekkürü borç bilirim.

Asistanlığım süresince ve tezim boyunca her konuda desteğini benden esirgemeyen, sabırla tecrübelerini bana aktaran, ihtiyaç duyduğum her an yanımda olan tez danışmanım Doç. Dr. Şadiye Gümüşyayla'ya,

Asistanlık sürecinde tanıma fırsatı bulduğum, bu süreci birlikte çalışarak daha keyifli ve kolay hale getiren kliniğimizin tüm uzmanları ve asistan arkadaşlarım, hemşirelerimiz, sağlık personellerimiz ve kliniğimizin tüm çalışanlarına;

Tez çalışmama gönüllü olarak katılan hastanemiz çalışanları, arkadaşlarım, aile bireylerim ve hastalarımıza;

Yaşamımın her aşamasında bana destek olan, bugünlere ulaşmamda büyük emekleri olan aileme; hayat arkadaşım eşim Muzaffer Mızrak'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Özgün YETKİN MIZRAK

Ankara 2019

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER i
ÖZET iii
ABSTRACT v
KISALTMALAR vii
ŞEKİL LİSTESİ x
TABLO LİSTESİ xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Migren Hastalığı 3
2.1.1. Tanımı ve Tarihçe 3
2.1.2 Epidemiyoloji 4
2.1.3. Etyopatogenezi 5
2.1.4. Genetik 9
2.1.5. Tanı Kriterleri ve Sınıflaması 10
2.1.6. Tetikleyici Etmenleri 21
2.1.7. Klinik Özellikleri 22
2.1.8. Tanı ve Ayırıcı Tanı 25
2.1.9. Tedavisi 26
2.2. Tek Lif Elektromiyografi 34
2.2.1. Tek Lif EMG Tekniği 34
2.2.2. Analiz 36
2.2.3. Frekans aralığı, monitör süpürme hızı, amplifikasyon 36
2.2.4. Jitter 37
2.2.5. Blok 37

2.2.6. Motor son plak işlevinin tayini....38
2.2.7. Konsantrik İğne Elektrot ile Tek Lif EMG....39
2.2.8. Kullanım alanları....40
2.3. Migrende Nörofizyolojik Testler....42
2.3.1. Migrende Uyarılmış Potansiyeller....43
2.4. Migrende Tek Lif Elektromiyografinin Yeri....45
3.MATERYAL VE YÖNTEM....48
3.1. Hastalar....48
3.2. Klinik Değerlendirme....49
3.3. Tek Lif Elektromiyografi Yöntemi....52
3.4 İstatiksel Analizler....52
4.BULGULAR....54
5.TARTIŞMA....68
6. KAYNAKLAR....83
7.EKLER....100

ÖZET

Migrenli Hastalarda Tek Lif Elektromiyografi İle Motor Son Plak İşlevlerinin Değerlendirilmesi

GİRİŞ: Migren, yaygın, yineleyen, çoğunlukla unilateral, şiddetli, zonklayıcı ve geçici özürlülük oluşturan sık rastlanan bir baş ağrısı bozukluğudur. Auralı ve aurasız olmak üzere temel olarak 2 migren tipi vardır. Migrenin yaygın formları olan auralı ve aurasız migrende nöromüsküler iletimin anormal olduğu tek lif elektromiyografi (TLEMG) yöntemi aracılığıyla daha önce gösterilmiştir. TLEMG insan deneklerde in vivo nöromüsküler bileşke performanslarını değerlendiren en iyi ve en güvenli elektrofizyolojik yöntemdir. Çalışmamızda migrenli hastalarda TLEMG yöntemiyle farklı migren tiplerinde olası altta yatan P/Q tipi kalsiyum kanallarında var olan kanalopatiye bağlı olarak motor son plakta subklinik nöromüsküler iletimin etkilenip etkilenmediğini göstermeyi, yapılan bundan önceki çalışmaların sonuçlarını doğrulamayı ve migren patofizyolojisini anlamayı amaçladık.

MATERYAL VE METOT: 18-55 yaş arası oluşan 25 sağlıklı gönüllü (19 kadın 6 erkek), kontrol grubuyla benzer yaş aralığında, International Headache Society (IHS) tarafından 2013'te belirlenmiş olan kriterlere göre migren tanısı konan ve tipleri belirlenmiş olan 30 aurasız migren hastası (26 kadın 4 erkek) ve 30 auralı migren hastası (28 kadın 2 erkek) olmak üzere toplam 85 kişi çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan migren hastalarının disabilite durumları Migraine Disability Assesment Scale - Migren Yeti Yitimi Ölçeği (MIDAS) ile ve ağrı şiddeti ise Sayısal Değerlendirme Skalası (NRS) testi ile değerlendirildi. Hastalara ve sağlıklı gönüllülere frontalis kasından volünter TLEMG yapıldı. Kontrol grubuyla migrenli grubun anormal bireysel jitter değerleri, jitter artışı olan lif sayısı, ortalama MCD (Mean Consecutive Difference - tüm incelenen liflerin ortalama jitter indeksi, ardışık farkların ortalama değeri, en düşük ve en yüksek jitter değerleri karşılaştırıldı. Motor son plak işlevleri bireylerden kaydedilen ve jitter artışı olan lif sayısına göre yorumlandı. Buna göre, kaydedilen jitter değerlerinin hepsinin normal olduğu durumda veya 1 tanesinin 55 mikrosaniyenin üzerinde olduğu durumda motor son plak işlevleri normal kabul edildi. 20 jitter değerinden 2'si 55 mikrosaniyeden yüksek olan hastalarda motor son plak işlevlerinde sınırda bir bozukluk olduğu, 3 ve daha fazlasında yükseklik bulunan hastalarda ise motor son plak işlevinin bozuk olduğu kabul edildi ve buna göre analiz yapıldı

SONUÇLAR: Toplam hasta sayısı 60'tı. Bunların arasında auralı migren grubunda olan 30 hastanın 5 tanesinde nöromüsküler iletim bozuk olarak saptandı, 8 tanesinde nöromüsküler iletimdeki bozukluk sınırdaydı, 17'sinde ise normaldi. Aurasız migrenli 30 hastanın ve kontrol grubu 25 kişinin ise hiçbirinde nöromüsküler iletim bozuk olarak saptanmadı, (3 tanesinde bozukluk sınırdaydı, 27 tanesinde normaldi). Çalışmamızda kontrol grubunda yer alan bireylerin ve migrenli hastaların en yüksek jitter ortalaması değerleri karşılaştırıldığında migrenli hastaların en yüksek jitter değerlerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca auralı bireylerin ortalama MCD değerleri aurasızlara ve kontrollere göre daha yüksektir.

TARTIŞMA: Bu bulgular migren grubunda sağlıklı kontrollere kıyasla ve auralı migrenlilerde aurasız ve kontrollere kıyasla motor son plak işlevlerinin bozuk olması yönünde bir eğilimin bulunduğunu göstermiştir. Günümüzde migrenin poligenetik ve multifaktöriyel bir hastalık olduğu yönünde ortak bir kanı olmasına rağmen migren patogenezi hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Patogenezin ortaya konması için klinik özellikler, genetik ve çevresel faktörler ve muhtemelen nörofizyolojik testler bilgi verici olacaktır. TLEMG ile tespit edilen nöromüsküler iletim bozukluğu, daha fazla genetik test için aday olan migren hastalarının fenotipinin tanımlanmasında ve aynı zamanda tedavi seçiminde de etkili olabilir. Sonuç olarak literatürdeki diğer çalışmalarda da görülenlere benzer şekilde bizim frontalis kasından volünter TLEMG ile yaptığımız bu çalışmada da migrende, özellikle de auralı migrende kontrol ve aurasız migrene göre, aurasız migrenlilerde de kontrol grubuna göre motor son plak işlevlerinde bozukluğa eğilim olduğu, bunun da genetik yatkınlığa bağlı bir kanalopatiden ileri gelebileceği görüşü desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: ardışık farkların ortalama değeri, jitter, migren, nöromusküler ileti, tek lif elektromiyografi.

ABSTRACT

Evaluation of Motor Endplate Functions with Single Fiber Electromyography in Patients with Migraine

INTRODUCTION: Migraine is a common headache disorder that is widespread, recurrent, mostly unilateral, severe, throbbing and cause temporary disability. There are basically 2 types of migraine with and without aura. The common forms of migraine have previously been demonstrated by the single-fiber electromyography (SFEMG) method in which neuromuscular transmission is abnormal in migraine with and without aura. SFEMG is the best and safest electrophysiological method to evaluate in vivo neuromuscular junction performance in human subjects. In our study, we aimed to show whether the subclinical neuromuscular transmission was affected in the motor end plate due to possible underlying canalopathy in P/Q type calcium channels in different migraine types with migraine patients, to confirm the results of previous studies and to understand the pathophysiology of migraine.

MATERIALS AND METHODS: 25 healthy volunteers (19 females 6 males) aged between 18-55 years old, 30 migraine patients without aura (26 females 4 males, 30 migraine patients without aura (28 female and 2 male)) that diagnosed according to the criteria determined by the International Headache Society (IHS) in 2013, similar age range with control group, total of 85 people were included in the study. Disability status of migraine patients included in the study was evaluated by Migraine Disability Assesment Scale (MIDAS) and pain severity by Numeric Pain Rating Scale (NRS). Voluntary TLEMG was performed from the frontalis muscle to the patients and healthy volunteers. The mean individual jitter values of the migraine group, the number of fibers with increased jitter, mean MCD (Mean Consecutive Difference), lowest and highest jitter values were compared with the control group. Motor end plate functions were interpreted according to the number of fibers recorded from individuals and increased jitter. Accordingly, in the case that all recorded jitter values were normal or 1 was above 55 microseconds, the motor end plate functions were considered normal. In patients with 2 more than 55 microseconds of 20 jitter values, there was a borderline defect in the motor end plate functions, and in patients with an elevation of 3 or more, the motor end plate function was considered to be defective and analyzed accordingly.

RESULTS: The total number of patients was 60. Among these, 5 of 30 patients with migraine with aura had neuromuscular conduction disorder, 8 had neuromuscular conduction disorder, and 17 had normal. Neither 30 patients with a migraine without aura and 25 of the control group had no neuromuscular conduction disorder (3 had borderline disorder, 27 were normal). In our study, the highest jitter values of migraine patients were found to be higher when the highest jitter mean values of the patients in the control group and migraine patients were compared. In addition, the average MCD values of individuals with aura are higher than those without aura and controls.

DISCUSSION: These findings suggest that migraine patients with aura and without aura have a tendency to abnormal motor end-plate functions compared to controls in the migraine group compared to healthy controls. Although there is a common evidence that migraine is a polygenetic and multifactorial disease, the pathogenesis of migraine has still not been fully elucidated. Clinical features, genetic and environmental factors, and possibly neurophysiological tests will be informative to reveal the pathogenesis. The neuromuscular conduction disorder detected by SFEMG may also be effective in identifying the phenotype of migraine patients who are candidates for further genetic testing, as well as treatment selection. As a result, in this study which is performed by voluntary SFEMG from frontalis muscle, compared than other studies in literature, in migraine, especially in migraine with aura, than migraine without aura and patients with migraine without any aura there is a tendency to disorder in motor end plate functions compared to the control group and the idea of that this may be due to a genetical susceptibility channelopathies has been supported.

Keywords: jitter, mean consecutive difference, migraine, neuromuscular transmission, single-fiber electromyography

KISALTMALAR

EEG : Elektroensefalografi

EMG : Elektromyografi

OİP : Olaya ilişkin potansiyel incelemeleri

TLEMG : Tek lif elektromyografi

AP : Aksiyon Potansiyeli

WHO : Dünya Sağlık Örgütü

CGRP : Kalsitonin gen ilişkili peptid

NO : Nitrik Okside

CRH : Kortikotropin Salgılatıcı Hormon

KBB :Kan beyin bariyerini

PET : Pozitron emisyon tomografi

VIP :Vazoaktif intestinal peptit

İAK-BA : İlaç aşırı kullanımı baş ağrısı

FHM : Familyal hemiplejik migren

OD :otozomal dominant

IHS : International Headache Society

ICHD-3 : International Classification of Headache Disorders-3

SVO : Serebro Vasküler Olay

BOS :Beyin Omurilik Sıvısı

HaNDL : Geçici baş ağrısı ve beyin omurilik sıvısında lenfositozlu nörolojik defisit sendromu

SPECT : Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografisi

PET :Pozistron emisyon tomografisi

BT	: Bilgisayarlı tomografi
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
USG	: Ultrasonografi
CADASIL	: Serebral Otozomal Dominant Arteriyopati ile Subkortikal İnfarktlar ve Lökoensefalopati
SMART	: Radyoterapi Sonrası İskemik İnme Benzeri Baş Ağrısı Sendromu
ASA	: Asetilsalisilik asit
NSAİİ	: Non-Steroid anti-inflamatuar ilaç
GABA	: Gama-bütirik asit
SSRI	: Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri
SNRI	: Selektif Serotonin-Noradrenalin Geri Alım İnhibitörleri
ACE	: Anjiyotensin converting enzim
PREEMPT 1-2	: The Phase III Research Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy
MG	: Myastenia Gravis
EDC	: Ekstansör digitorum communis
İPİ	: İnterpotansiyel interval
MCD	: Mean Consecutive Difference - tüm incelenen liflerin ortalama jitter indeksi, ardışık farkların ortalama değeri
VEP	: Görsel uyarılmış potansiyeller - Visual evoked potentials
AEP	: İşitsel uyarılmış kortikal potansiyeller - Auditory evoked cortical Potentials
IDAP	: İntensity-dependence of auditory evoked potentials,
GKR	:Göz Kırpma Refleksi - Nociception-specific blink reflex
MIDAS	:Migraine Disability Assesment Scale - Migren Özürlülük Değerlendirilmesi

BMI	: Vücut kitle indeksi, Body Mass İndex
NRS	: Sayısal Değerlendirme Skalası - Numeric Pain Rating Scale
Ca	: Kalsiyum
Mg	: Magnezyum

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil-1. Normal ve anormal jitter.....39

Şekil-2. Migren Yeti Yitimi Ölçeği (Migraine Disability Assess Scale) Soruları.....50

Şekil-3: MİDAS Evrelendirmesi.....51

Şekil-4. Sayısal Değerlendirme Skalası (NRS).....51

Şekil 5. Kontrol ve migrenli hasta grupları bazında en yüksek jitter karşılaştırması.....58

Şekil 6: Migren tipi bazında MCD karşılaştırması.....59

Şekil 7. Gruplar bazında MCD karşılaştırması.....61

Şekil 8. Gruplar bazında en yüksek jitter karşılaştırması.....62

Şekil 9. Migrenli hastalara ait migren tipi bazında jitter artışı olan lif dağılımı.....63

Şekil 10. Auralı grupta yer alan bireylerde aura tipi dağılımı.....64

Şekil 11. Bireylere ait bulantı şikayet dağılımı.....65

Şekil 12. Bireylere ait kusma şikayet dağılımı.....66

Şekil 13. Bireylere ait fotofobi dağılımı.....66

Şekil 14. Bireylere ait sonofobi dağılımı.....67

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. European Federation of the Neurological Societies (EFNS) panel kılavuzu temelinde proflaktik ilaç tedavisi önerisi.....29

Tablo 2. Volonter TLEMG ile Uyarılmış TLEMG karşılaştırması.....36

Tablo 3. Genel bazda bireylere ait değişken dağılım tablosu.....54

Tablo 3.1. Genel bazda bireylere ait değişken dağılım tablosu.....55

Tablo 4. Genel bazda tanımlayıcı istatistikler.....56

Tablo 5.Genel bazda yaş ortalamaları.....56

Tablo 6. Kontrol ve migren grupları bazında cinsiyet dağılımı karşılaştırması.....56

Tablo 7. Kontrol ve migren grupları bazında yaş, BMI, MCD ve jitter değişkenleri karşılaştırması.....57

Tablo 8. Migren tipi bazında aile öyküsü, Menstrüel siklus ilişkisi ve midas grubu dağılımı karşılaştırması.....58

Tablo 9. Migren tipi bazında yaş, midas skoru, NRS, MCD ve en düşük jitter karşılaştırması.....59

Tablo 10.1. Migren tipi ve kontrol grupları bazında MCD, en düşük jitter ve en yüksek jitter değişkenleri karşılaştırması.....60

Tablo 10.2. Anlamlı çıkan değişkenlere ait ikili karşılaştırmalar.....61

Tablo 11. Migren tipi ve kontrol grupları bazında jitter artışı olan lif varlığı karşılaştırması.....62

Tablo 12. Migrenli hastalarda migren tipi bazında jitter artışı olan lif varlığı karşılaştırması.....63

Tablo 13. Auralı grupta aura tipi sayı ve yüzde dağılımı.....64

Tablo 14. Bireylere ait şikayet sayı ve yüzde dağılımı.....65

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Migren; yaygın, yineleyen, unilateral, şiddetli, zonklayıcı ve geçici özürlülük oluşturan bir baş ağrısı bozukluğudur. Epidemiyolojik çalışmalar migrenin, yüksek prevalansını, yüksek sosyoekonomik ve kişisel etkilerini belgelemiştir. Tüm dünya nüfusunun yaklaşık %15'i migrenlidir. Migren, Dünya Sağlık Örgütünün (WHO) verilerine göre en sık görülen üçüncü yakınma ve özürlülükte yedinci sırada yer almaktadır(1). Bu nedenle bu özürlülük yapıcı hastalık büyük bir halk sağlığı sorunudur.

Migren hastalığı, birden fazla genetik ve çevresel faktörlerin etkileşmesini içine alan karmaşık bir etyolojiye sahiptir. Uzun yıllardır migren patofizyolojisini anlamaya yönelik çok sayıda çalışma yapılmış olmasına rağmen kesin bir sonuca varılamamış ve bu nedenle de kesin tedavisi bulunamamıştır. Objektif fizik ve nörolojik muayene bulguları ile laboratuar yöntemlerinin bulunamaması nedeniyle migren tanısı tamamen hastanın kendi ifadesine dayanan subjektif sorgulama verilerine dayanılarak konulmaktadır.

Gerek migren etyopatogenezini aydınlatmaya, gerekse tanıyı destekleyecek objektif laboratuar metodlarının belirlenmesine yönelik elektrofizyolojik çalışmaların arasında uyarılmış potansiyeller yanı sıra, Elektroensefalografi (EEG), Elektromyografi (EMG) ve olaya ilişkin potansiyel incelemeleri (OİP) yer almaktadır.

Tek lif elektromyografi (TLEMG) özel olarak tasarlanmış bir igne elektrot ile yapılan, bireysel kas liflerinden gelen aksiyon potansiyellerinin (AP) kayıtlanması ve tanımlanması için kullanılan duyarlı, seçici bir kayıtlama tekniğidir. Bu duyarlılık, anormalliklerin klinik olarak etkilenmemiş kaslarda bile gösterilebilmesine olanak vermektedir. Sinir kas kavşağında son plak potansiyelinin kas APoluşturabilmesi için belli bir elektriksel eşiğe ulaşılması gerekmektedir. Bu eşige ulaşılması sırasında geçen sürede, nöromusküler bileşkeden kaynaklanan farklılıklar jitter olarak adlandırılır (2). TLEMG insan deneklerde in vivo nöromüsküler bileşke performanslarını değerlendiren en iyi ve en güvenli elektrofizyolojik yöntemdir.

Migrenle ilgili genetik çalışmalar auralı migrenin bir alt tipi olan ve otozomal dominant kalıtıma sahip familyal hemiplejik migren üzerinde odaklanmıştır. Nöronal voltaja bağımlı P/Q tipi kalsiyum kanalları, ailesel hemiplejik

migrenin birçok olgusunda genetik olarak anormaldir. Ailesel hemiplejik migrendeki bu durum muhtemelen auralı ve aurasız daha yaygın migren formları ile de ilişkilidir. Beynin yanı sıra, bu kanallar, stimülasyonla indüklenen asetilkolin salınımını kontrol ettikleri motor sinir uçlarında da bulunurlar. Migrenin yaygın formları olan auralı ve aurasız migrende nöromüsküler iletimin anormal olduğu TLEMG yöntemi aracılığıyla daha önce bir çok çalışmada gösterilmiştir (3, 4).

TLEMG anormalliklerinin, migren spektrumunda ailesel hemiplejik migreninkine yakın olan, migren alt gruplarında disfonksiyonel motor sinir P/Q kalsiyum kanallarının bir sonucu olabileceğini düşündürmüştür

Biz bu çalışmamızda migrenli hastalarda tek lif elektromiyografi yöntemiyle nöromüsküler iletim bozukluğunu araştırmayı ve bulduğumuz verileri sağlıklı kontrol vakalarıyla karşılaştırarak migren patofizyolojisini anlamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Migren Hastalığı

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Migren yaygın, yineleyen, genelde tek taraflı, şiddetli, zonklayıcı ve geçici özürlülük oluşturan bir baş ağrısı hastalığıdır. Migren tarih öncesi dönemlerden bu yana bilindiği anlaşılan ve değişik istatistiklere popülasyonda % 16,2 -22,7 oranında rastlanan, baş ağrısı ile nörolojik, otonomik, kognitif ve emosyonel semptomların görüldüğü kompleks bir sendromdur (5, 6).

Sendromun en önemli semptomu baş ağrısıdır. Baş ağrısı yanında otonomik belirtiler, görsel, duysal belirtiler, vertigo gibi vestibüler belirtiler vb. görülebilir. Yaşam kalitesini düşürür, iş gücünü bozar ve engellilik oluşturur. Ataklar halinde ya da değişik biçimlerde kendini gösterebilir. Bazı ataklar öncü belirtili bazıları da öncü belirti olmadan baş ağrısı ile başlayabilir. Bazıları ise baş ağrısı olmaksızın görsel, somatik duysal ya da vestibüler belirtilerle kendini gösterebilir.

Hastalığın adı Fransızca "migraine" kelimesinden türemiş olup, günümüzde migren olarak kullanılmaktadır. Latince "hemicrania", "hemigranea" sözcüklerinden köken almaktadır (7). Baş ağrısına dair ilk bilgiler milattan önce (M.Ö.) 3000 yıllarına kadar uzanabilmektedir. Baş ağrısını anlatan ilk yazılı kaynak bir Sümer epik şiiridir. Migren, M.Ö. 2500'den kalma bir Ebers Papirüsünde tanımlanmıştır. Trepenasyon, başı tanrıların isimlerinin yazılı olduğu sıkı bir bezle sarmak gibi yöntemler tarihte denenmiş migren tedavileri arasındadır. Hipokrat M.Ö. 400 yılında vizüel aurayı tanımlamıştır. Kapadokyalı Aretaeus milattan sonra ikinci yüzyılda yaptığı klasik tanımlamalarıyla migren baş ağrısının kâşifi kabul edilir. Thomas Willis 1683'te prodrom ile başlayan kusmaların eşlik ettiği periyodik baş ağrılarını bir vaka üzerinde tanımlamıştır. Forthergill, 1778'de görsel auralardan bahsetmiştir. Liveing 1873'te migrenin nöral teorisini ortaya koymuş ve otonom bir bozukluktan bahsetmiştir. Migren tedavisinde ergot türevi kullanımın bilgileri ise 1883 yılında Almanya'da literatüre girmiştir. Stool tarafından ise ilk saf ergot alkoloidi olan ergotamin 1918'de kullanılmıştır. Put Humphrey ve ark.'ları tarafından sumatriptan geliştirilmiş ve günümüzde kullandığımız triptanların etki mekanizması aydınlatılmıştır(8, 9).

2.1.2 Epidemiyoloji

Migren, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından en çok kısıtlılık yapan hastalıklar arasında ele alınmaktadır (10). Küresel Hastalık Yükü Anketi 2010 çalışmasında dünya genellinde en yaygın üçüncü hastalık ve özürlülük özel nedenleri arasında yedinci en yüksek olarak sıralanmıştır (1) Kadınların yaklaşık % 20'sinin, erkeklerin ise % 8'inin migrenli olduğu bilinmektedir (11). Tüm dünya nüfusunun yaklaşık %15'i migrenlidir. Kadınlarda migren erkeklerden 2-3 kat daha fazladır. ABD'de her yıl kadınların % 18'i erkeklerin % 6'sı migren hastası olmaktadır. Yaşam boyu riski ise kadınlar için % 43 erkekler için % 18'dir. Avrupa'da yaşam boyu toplumsal risk % 12-28'dir. Her yıl kadınların % 14-35 erkeklerin % 6-15 migrenli olmaktadır (8). Hem kadınlarda hem de erkeklerde sayısal yoğunluk üreme çağında en yüksek değere ulaşmaktadır. Epizodik migrenin toplumda yaklaşık 5-6 kişiden birinde görülmesine karşılık kronik migren toplumda % 1,4-2,2 oranındadır. Asya ve Afrika ülkelerinde migren sıklığı da Batı ülkelerinden daha düşük düzeydedir. Toplumda azımsanmayacak oranda bulunan migren hastalarında rastlantısal olarak açıklanamayacak oranda komorbid durumlar söz konusudur. Bu komorbiditeler astım, epilepsi gibi organik kökenli hastalıklar olduğu gibi bir kısmı da psikiyatrik kökenlidir. Diğer yandan migren sosyoekonomik yükü yüksek olan bir hastalıktır. Ancak migren sıklığı gelir ve eğitimi düşük toplumlarda daha yüksek oranda bulunmuştur (12).

Ülkemizde 1997 ve 2007'de 2 kez yapılan çok merkezli epidemiyolojik çalışmada yaklaşık % 16 migrenli saptanmıştır (13). Aynı çalışmada 15–55 yaş grubunda migren prevalansı % 16.4 olarak bulunmuş olup bu oran kadınlar için % 21,8, erkekler için % 10,9 olarak saptanmıştır. Toplumumuzda migrenin en çok görüldüğü yaş grubu 30-39 olarak bildirilmektedir. Bölgesel olarak bakıldığında Marmara, Orta Anadolu ve Karadeniz bölgelerinde prevalans % 11.4-14.7 arasında değişmekte, Ege, Akdeniz ve Doğu-Güneydoğu Anadolu'da ise % 20.6 -% 24 gibi değerlere ulaşmaktadır. Migrenle karşılaşılma sıklığı çocukluk döneminde anlamlı bir cinsiyet farkı göstermezken, puberteden sonra kadınlarda artmakta ve erişkin nüfusta kadın-erkek oranı, 2:1'e ulaşmaktadır (14).

2.1.3. Etyopatogenezi

Migren mültifaktöriyel nörovasküler bir sendrom olarak tanımlanabilir. Migren hastalarında çeşitli tetkileyiciler sonucunda tipik baş ağrısı atakları gözlenir. Tetikleyici olarak; stres düzeyinde artma azalma, az ya da çok uyumak, özellikle kadınlarda hormonal değişiklikler (menstrüasyonun değişik dönemleri, gebelik ya da hormon replasman tedavisi gibi) ve belirli gıda veya içeceklerin (kırmızı şarap, mayalı yiyecekler) yanısıra ilaçlar (nitrogliserin, glutamat), hava ve basınç değişiklikleri gibi birçok değişken belirtilmektedir. Bu tetikleyiciler kişiden kişiye değişiklik göstermektedir.

Migren çok eski çağlardan bu yana bilinse de kesin nedeni, günümüzde bile tam olarak bilinmemektedir. Diğer yandan etiyoloji tam bilinmese de patogenez konusunda ciddi çalışmalar yapılmış ve önemli sonuçlar elde edilmiştir. Migren için tek bir hipotezden bahsetmek hala zordur. Migren genetik yatkınlığı olan kişilerde endojen ve/veya ekzojen faktörlere bağlı olarak nöronal vasküler olaylar zinciri sonucu meydana gelmektedir. Familyal hemiplejik migren tiplerinde saptanan gen mutasyonları genetik yatkınlık için önemli bir ipucudur. Bu tüm migren tipleri için geçerli değilse de migrenli kişinin ailesinde genellikle birçok migrenli kişi bulunması genetik temeli düşündüren bir diğer ipucudur. Ayrıca son yıllardaki genom çalışmaları da bu temeli desteklemektedir (15).

Patogenez ile ilgili çalışmalar sonucunda tedavi konusunda yeni ufuklar açılmış, yeni tedaviler kullanıma girmiştir. Migren konusundaki bilgilerin önce gözleme sonra nesnel kanıtlara dayanması ve bilginin giderek artması ile tüm bilim dallarının bilimsel gelişimi konusunda çarpıcı bir benzerlik vardır. Örneğin ilk çağlarda karaciğerden beyne giden buharla bu baş ağrısının oluştuğunu düşünen Hipokrat ile sonrasında Anadolu'dan yetişen Kapadokya'lı Arateus ve Bergama'lı Galen gözlemlerine dayanarak migreni ve özelliklerini tanımlamışlardır. Daha sonra Thomas Willis (1664) migren patogenezine değinerek migreni intrakraniyal konjesyon, dilatasyon olarak nitelendirmiştir ve migren patogenezindeki vasküler kuramın temelini atmıştır. Yaklaşık 100 yıl sonra Edward Liveing (1873) yine gözlemsel düzeyde parsiyel epilepsiyle özdeşleştirdiği migreni "sinir fırtınaları" olarak

tanımlamıştır. 1930'ların sonunda Graham ve Wolff (16) nesnel kanıta dayandırarak migren patogenezinde "vasküler kuram"ı oluşturmuşlardır. 1980'lere dek vasküler kuram geliştirilmiş ancak kanıtlar yeterince kesin destek sağlamamıştır. 1980'lerin başında Olesen ve ark. Bölgesel kan akımı çalışmalarında saptadıkları posteriordan anteriora yayılan oligeminin yayılım hızının; 1940'larda Lashley (1941) nin tanımladığı kendi migren aura'sının yayılım hızı ile ve Leao (1944) nun tavşanların serebral korteksinde saptadıkları kortikal yayılan depresyon dalgasının hızı ile özdeş olduklarını belirledikten sonra nöronal hipotez öne sürülmüştür (17, 18). 1980'lerin sonunda bu hipotez nöroenflamasyon hipotezi "nörovasküler teori" olarak geliştirilmiştir (19).

Migren etyolojisinde günümüzde kabul edilen teori nörojenik inflamasyondur. Buna göre perivasküler trigeminal sinir uçlarından salınan P maddesi, kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) ve nitrik okside (NO) bağlı olarak dura düzeyinde steril inflamasyon ve duysal sinirlerde sensitizasyon gelişir (20). Migren hastalarının %75'i atakların stres ile tetiklendiğini bildirmiştir. Stresli bir olay sırasında sempatik sinir sistemi ve hipotalamik-pituiter-adrenal aks aktive olur. Buna yanıt olarak salınan Kortikotropin Salgılatıcı Hormon (CRH) uyarılması ile birlikte kortizol ve epinefrin salınımı gerçekleşir. Bunları takiben β endorfin ve dopaminerjik sistem aktive olur. Bu durum diğerleri ile birlikte N metil D aspartik asit ve μ opioid reseptörlerinin aktivasyonunu sağlar. İnterlökin β, Tümör Nekroz Faktör α, Interlokin-6 ve NO de aktive olur. Stres aynı zamanda dura materde yerleşen mast hücrelerini de aktive eder. Stresli bir olay süresince salgılanan CRH, duradaki trigeminal afferentlerin yanında bulunan mast hücrelerini aktive ve degranüle eder. Tüm bu olayların sonucunda strese bağlı migren atağı tetiklenir (21). Sistemik histamin alımı baş ağrısını agreve eder. Histamin kan beyin bariyerini (KBB) geçemez fakat dolaşımdaki histamin KBB'nin bulunmadığı sirkumventriküler organ aracılığı ile hipotalamus üzerine etki gösterebilir. Sıçanlar üzerinde yapılan bir araştırmada dural mast hücre degranülasyonu ile meningeal nosiseptörlerin indüklendiği ve uzun süre aktive olduğu gözlenmiştir. Histamin beyinde posterior bazal hipotalamusta ve tuberomamiller çekirdeklerdeki nöronlar tarafından sentezlenir ve tüm santral sinir sistemine dağılım gösterir. Pozitron emisyon tomografi (PET) ile yapılan bir çalışmada migrenin prodrom fazında posterior hipotalamusta aktivasyon gösterilmiştir. Başka bir

çalışmada ise trigeminal çıktıları alan talamik çekirdekler ile ventral tuberomamiller çekirdeklerdeklerin doğrudan bağlantılı olduğu gösterilmiştir (22).

Migrene yönelik fonksiyonel görüntüleme yöntemleriyle yapılmış bir çalışma migren atağında kortikal-oksipital yapılar kadar hatta daha çok beyin sapı yapılarının aktive olduğunu işaret etmektedir (23). Beyin sapı yapılarının etkilendiğinin bir diğer kanıtı atakta verilen triptanlardan sonra beyin sapı yapılarının aktivasyonunun ortadan kalkması ya da aktivasyonun başlamamasıdır. Bazı çalışma sonuçlarına göre oksipital korteks, periakuaduktal gri cevher, mezensefalik retiküler formasyon, pons rafe nukleusları ve lokus serouleus migren jeneratörü ya da migren merkezleri olarak belirtilmektedir. Muhtemelen genetik yatkınlıkla ilişkili bu hipereksitabl nöronal yapılar herhangi bir tetikleyici ile kortikal-nöronal yayılan depresyon dalgası oluştururlar (24). Kortikal yayılan depresyon olasılıkla uzun süreli bir nöronal inhibisyona yol açan, 2-6 mm/dak. hızla tüm kortekse yavaşça yayılan hafif yoğunlukta spike aktivite dalgasıdır (25). Kortikal yayılan depresyon dalgasının bölgesel kan akımında bir azalma ile izlendiği MRG ve Magnetoansefalografi dahil birçok non-invaziv metodla gösterilmiştir (26). Daha önce de belirtildiği üzere migren araştırmacılarının çoğu migren aurasının bir nöronal disfonksiyona bağlı olduğunu ve iskemiye değil kortikal yayılan depresyon sonucunda oluştuğuna inanır. Bu kortikal-nöronal yayılan depresyon dalgasının klinik ifadesi "aura fazı" dır. Kortikal yayılan depresyon ile trigeminovasküler sistemin aktivasyonu dural kan damarlarından enflamasyonla nosiseptif nöronlarda ağrı uyarıcı vazoaktif nöropeptidlerin (CGRP, subtance-P, vazoaktif intestinal peptit (VIP)), metaloproteinazların salınmasına yol açar ve vazodilatasyon olur (vazodilatasyon fazı). Vazoaktif maddelerin periferik ve santral düzeyde trigeminal sistemin sensitizasyonu ile oluşan duysal inputlarda ikinci sıra nöronlarla kuintotalamik trakta ve talamusa projekte olurlar. Talamustaki sinapstan sonra kortekse ulaşan duysal inputlar ağrı olarak işlemlenir (baş ağrısı fazı). Aynı zamanda bu nöronlarla ponsta süperior salivator nukleus arasında refleks bir bağlantı vardır. Bu bağlantı pterigopalatin (sfenopalatin) ganglion boyunca aracılık edilen kraniyal parasempatik akışı sağlar. Bu akış, olasılıkla migren ataklarındaki eşlikçi otonomik belirtilerin ortaya çıkmasına yol açar.

Hastalığın kendisine ya da genetik temeline bağlı olarak migren, beyni yapısal ve fonksiyonel olarak etkilemektedir. Ataklar genelde prodrom belirtiler ve/veya aura ile başlar. Auranın hipotalamus, beyinsapı ve korteks kaynaklı olduğu

düşünülmektedir. Migren beyninin homeostasisteki dengesizliklere aşırı duyarlı olması; migrendeki prodrom belirtilerin, homeostasis ve sirkadiyen döngüleri etkileyen hipotalamik nöronlara bağlı olabileceğini düşündürmektedir (27). Spontan bir aurasız migren atağı süresince hipotalamusta aktivasyon gözlenmesi, kronik migrenlilerde obezite prevalansında artış olması, klinik tablonun döngüsel olarak gerçekleşmesi, prevalansın puberte sonrası kadınlarda ve homoseksüel erkeklerde daha fazla olması yine migren patofizyolojisinde hipotalamusun rolü olduğunu düşündürmektedir. Bir fonksiyonel manyetik rezonans çalışmasında migrenli hastalarda, sempatik ve/veya parasempatik sinir sistemi ilişkili bölgelerde daha fazla fonksiyonel bağlantı olduğu tespit edilmiştir (28).

Kronik migrende ise (en az 3 aydır bir ayın 15 gün ya da daha fazlasında baş ağrısının olduğu ve bu ağrılardan 8'inin migren atağı türünde olduğu baş ağrıları), migren ağrılarının günlük süregen baş ağrısı durumuna geldiği hastalarda, patogenezin biraz farklı olabileceği öne sürülmektedir. Bu görüşlere göre biyokimyasal düzeyde glutamat, glisin gibi transmitterler ve tirozin metabolizmasındaki değişiklikler kronik migren oluşumuna katkıda bulunmaktadırlar. Fonksiyonel açıdan da migren atağı sırasında gelişen santral sensitizasyonun atakların sıklığı ile süreklilik kazanması sonucunda allodini ve kronik migren oluştuğu kabul edilmektedir (29, 30). Kronik migrenli hastalarda ağrının sıklığı nedeni ile bilinçsiz ilaç kullanılmasına bağlı, yani spesifik migren ilaçlarının ayda 8 den fazla, ağrı kesicilerin ayda 15 günden fazla alınması sonucu tedaviye dirençli ilaç aşırı kullanımı baş ağrıları (İAK-BA) oluşmaktadır. Bu ağrılara klinikte sıkça rastlanmasına, sosyo-ekonomik yükünün yüksek olmasına ve ayrıca üzerinde çalışılmasına karşın İAK-BA'nın mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalar sonucu İAK-BA oluşumunda birden çok faktörün rol aynadığı düşünülmektedir. Opioid analjeziklerle yapılan yeni çalışmalar, kronik opioid kullanımının glial hücreler üzerindeki toll-like reseptörleri aktive ederek (ki bu klinik olarak ağrı artışı olarak yansıyan proinflamatuar durumla sonuçlanır) ağrı eksesarbasyonuna yol açabileceğini işaret etmektedir. Hiperaljezi bir başka anlatımla yinelenen baş ağrıları ile nosiseptif yolların yinelenen aktivasyonuna bağlı oluşan bir santral sensitizasyon ile glial aktivasyona bağlı ağrı fasilitasyonu arasındaki kümülatif interaksiyon sonucu oluşur. Klinik olarak öyle görünür ki İAK-BA'nın başlamasında ve sürmesinde hem davranışsal hem de biyolojik etmenler rol oynamaktadır (31). Patogenezi henüz tam olarak bilinmemekle

birlikte migrende interiktal dönemde var olan kortikal hipereksitabilitenin; defektif mitokondriyal oksidatif fosforilasyon, düşük intraselüler magnezyum, nörotoksik aminoasit seviyesinde artış, kanalopati veya bunların bir veya birkaçının birleşimi sonucu ortaya çıkmış olabileceği düşünülmektedir (32).Aurasız migren hastalarında ise oksidatif stresin rolü olduğunu gösteren çalışmalar vardır (33).

2.1.4. Genetik

Migrende karmaşık bir kalıtım söz konusudur. Migrenli olguların birinci derece akrabalarında migren riski toplum ortalamasına göre 2-3 kat daha fazladır. Bu oran auralı migrenli olgularda aurasız migrenli olgulara göre daha fazladır. Migrende ailesel kümelenme kanıtlanmış olsada, genetik kalıtım paternleri çok farklıdır. Bazı ailelerde otozomal dominant iken, bazılarında otozomol resesiftir (34). Bir çalışmada monozigot ikizlerde dizigot ikizlere göre daha yüksek oranda migren görüldüğü gösterilmiştir (35).

Familyal hemiplejik migren (FHM) genetiğinin ortaya konulması ile son yıllarda migren genetiği çözülmeye başlanmıştır. FHM, otozomal dominant (OD) kalıtım göstermektedir. 19. kromozomdaki (19p13) patolojik genin ürünü olarak nöral kalsiyum kanal protein mutasyonu gösterilmiştir. Voltaj kapılı P/Q tipi bir kalsiyum kanalının alfa-1-A subünitesi (CACNA1A) bu gen tarafından kodlanmaktadır. CACNA1A geninin mutasyonlarının ayrıca epizodik ataksi tip 2 ve spinoserebellar ataksi tip 6 ile de ilişkisi gösterilmiştir (36, 37).

Gardner ve ark.'ları, 1997 yılında 1. kromozomda (1q31) tanımlanmış bir başka FHM fenotipini göstermiştir. Bu gen nöronal kalsiyum kanalı alfa-1-E subuniti ile ilişkilidir. Bunun dışında çeşitli mutasyonlar da tanımlanmış olup 2003 yılında 1q21-q23 lokusunda sodyum/potasyum pompası (ATP1A2) kodlayan bir gen gösterilmiştir. Ayrıca 2q24 kromozomda sodyum kanal subüniti kodlayan gende de mutasyon tespit edilmiştir. Ek olarak 50 Finladiya'lı ailede kromozom 4q24 lokalizasyonunda auralı migren kliniği ile seyreden mutasyon tanımlanmıştır(38). Kromozom 2q24'te voltaj kapılı sodyum kanalı gen (SCN1A) ile ilişkili missense mutasyon gösterilmiştir. Aynı mutasyonunun epilepsi ile de birliktelik gösterdiği saptanmıştır. Gösterilen bu mutasyonlar migren ya da aura diye adlandırdığımız nörolojik semptomların kanalopati sebebiyle ortaya çıktığını desteklemektedir (39)

2.1.5. Tanı Kriterleri ve Sınıflaması

Migren için spesifik bir belirteç olmaması nedeniyle tanısı öncelikle anamneze göre konur. Migren tanı ölçütleri bilinmez ya da iyi anamnez alınmazsa büyük ölçüde migren tanısı yanlış konur. Tanı uluslararası Baş Ağrısı Topluluğu'nun (International Headache Society-IHS) yaptığı düzenlemeye göre yapılmaktadır (38).

Baş ağrısı sınıflaması ilk defa 1962'de Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü Ad Hoc Komitesi tarafından yapılmış ve bu sınıflama 1988'de IHS tarafından değiştirilmiştir. IHS tarafından en son olarak 2013 yılında beta sürümü ile tanı kriterleri revize edilmiştir. Baş ağrısı sınıflaması ve tanı kriterleri kılavuzda belirtilmektedir. Sınıflamada baş ağrıları primer baş ağrıları, sekonder baş ağrısı bozuklukları ve ağrılı kraniyal nöropatiler, diğer yüz ve baş ağrıları olarak başlıca üç geniş grupta ele alınmaktadır. Primer baş ağrıları; migren, gerilim tip baş ağrısı, trigeminal otonom sefaljiler ve diğer primer baş ağrıları (primer öksürük baş ağrısı, primer egzersiz ilişkili baş ağrısı, seksüel aktivite ilişkili baş ağrısı, gökgürültüsü baş ağrısı, soğuk ile tetiklenen baş ağrısı, hipnik baş ağrısı, yeni persistan günlük başağrısı) şeklinde sınıflandırılmıştır. IHS, migreni de klinik özelliklerine göre sınıflamıştır.

Uluslararası Baş Ağrısı Topluluğu'nun migren sınıflaması 2013

1. Migren

1.1 Aurasız migren

1.2 Auralı migren

1.2.1 Tipik auralı migren

1.2.1.1 Baş ağrısı ile birlikte tipik aura

1.2.1.2 Baş ağrısız tipik aura

1.2.2 Beyin sapı auralı migren

1.2.3 Hemiplejik migren

1.2.3.1 Familyal hemiplejik migren (FHM)

1.2.3.1.1 Familyal hemiplejik migren tip 1(FHM1)

1.2.3.1.2 Familyal hemiplejik migren tip 2(FHM2)

1.2.3.1.3 Familyal hemiplejik migren tip 3(FHM3)

1.2.3.1.4 Familyal hemiplejik migren, diğer lokalizasyonlar

1.2.3.2 Sporadik hemiplejik migren

1.2.4 Retinal migren

1.3 Kronik migren

1.4 Migren komplikasyonları

1.4.1 Migren statusu

1.4.2 İnfarkt olmadan persistan aura

1.4.3 Migrenöz infarkt

1.4.4 Migren aurası ile tetiklenen nöbet

1.5 Olası migren

1.5.1 Aurasız olası migren

1.5.2 Auralı olası migren

1.6 Migren ile ilişkili olabilecek epizodik sendromlar

1.6.1 Tekrarlayıcı gastrointestinal rahatsızlık

1.6.1.1 Siklik kusma sendromu

1.6.1.2 Abdominal migren

1.6.2 Benign paroksismal vertigo

1.6.3 Benign paroksismal tortikollis

Bir hastanın baş ağrısına migren baş ağrısı diyebilmemiz için belirli özelliklere sahip olması gerekir. Baş ağrısı atağı 4-72 saatlik bir zaman dilimini kapsamalıdır. Baş ağrısı (1) yarım baş ağrısı şeklinde, (2) zonklayıcı, (3) şiddetli ve (4) günlük aktivitelerden etkilenen, şiddetlenen bir baş ağrısı olmalıdır. Hasta bu 4 özellikten en az 2'sine sahip olmalıdır. Ayrıca, baş ağrısına eşlik eden (1) fotofonofobi/ışıktan ve/ya da sesten rahatsızlık (2) bulantı ve/ya da kusma olmalıdır. Hasta bu eşlikçi belirtilerden de en az birine sahip olmalıdır.

Migren baş ağrısı tanısı, ısrarla vurgulandığı gibi ICHD-3 ölçütlerine dayanarak konulmalıdır. Ancak klinik pratikte migren baş ağrısını diğer baş ağrılarından kısa sürede kolaylıkla ayırdetmek için "ID migren" olarak nitelenen üçlü ölçütte kullanılabilir. Buna göre son 3 aydır olan paroksismal baş ağrılarına fotofobi ve bulantının eşlik edip etmediği ve günlük işlevsellik kaybı olup olmadığı sorulur. Eğer bu 3 sorudan 2'sine evet yanıtı alınıyorsa o hastada %90'ının üzerinde olasılıkla migren baş ağrısı olduğu düşünülür ve International Classification of Headache Disorders-3 (ICHD-3) ölçütlerine göre ayrıntılı değerlendirilir (1).

Baş ağrılı hastada baş ağrısı için tanımlanan karakteristik özellikler var ve öncü "aura" semptomları yoksa hastada "aurasız migren" tanısına varılır. Eğer tanımlanan

baş ağrısının öncesinde 5-60 dakika süren aura semptomu varsa "auralı migren" tanısına varılır.

Aurasız migren, daha önceleri yaygın migren (common migraine) veya hemikranya simpleks olarak isimlendirilmiştir. En sık karşımıza çıkan migren tipidir. Bütün migren tiplerinde olduğu gibi mevcut baş ağrısına sebep olacak ikincil nedenler veya açıklayabilecek ek bir hastalık olmaması gerekmektedir. Menstrual migrenle birlikteliği sıktır. Aurasız migren semptomatik tedavi kullanımını tetiklemektedir, bu nedenle ilaç aşırı kullanım baş ağrısı açısından risklidir. Aurasız migren diğer ölçütlerini karşılayan fakat beş ataktan daha az atağı olanlar olası aurasız migren olarak adlandırılır (1)

Auralı migren, "klasik veya komplike migren" olarak da bilinmektedir.

ICHD-3 ölçütlerine göre "auralı migren" tanısı için

1. Geçici 1 ya da daha çok aura semptomu bulunmalıdır.

2. Aura semptomları

(a) görsel

(b) duysal

(c) konuşma ve/ya da dil

(d) motor

(e) beyinsapı

(f) retinal içerikli olmalıdır

3. Aura semptomu 4 özellikten en az 2'sine sahip olmalıdır

(a) 1 aura semptomu 5 dakikadan uzun süre giderek yayılır ve 2 ya da daha çok aura semptomu buna ardışık olarak eklenir

(b) her bir aura semptomu 5-60 dakika sürer

(c) en azından 1 aura semptomu unilateraldir.

(d) aura semptomu sırasında ya da aura geçtikten sonra en geç 60 dakika içinde baş ağrısı olur.

4. Bu semptomları açıklayacak daha iyi bir olasılık olmamalıdır.

Aura baş ağrısından önce başlar bazen aura biter bitmez baş ağrısı başlar, bazen aura devam ederken baş ağrısı başlar, bazen de aura biter belirli bir aralıktan sonra baş ağrısı başlar. Aura semptomu %90'ın üzerinde olasılıkla görsel ' vizüel' yakınmalardır. Bunlar çoğunlukla pozitif görsel semptomlar tarzındadır. Sağ ya da sol yarı görme alanında parlak ışıkların, zig zaglı çizgilerin, kırık şekillerin sürekli sintilasyonu ya da bir noktadan başlayıp giderek görme alanını adım adım terkedecek biçimde yayılımı ile kendini gösterir. Daha az sıklıkla negatif görsel semptomatoloji tanımlanır. O durumda da genellikle sağ ya da sol yarı görme alanında kayıp oluşur. Bazı hastalar bunu bazen sağ ya da sol gözünde görme kaybı olarak tanımlar ki net bilgi alınmazsa iskemik optik nöropati vb. açısından tanı karmaşası oluşabilir. Aura semptomu ayrıca somatik duysal belirti olarak ya da konuşma durması olarak da tanımlanabilir ki zamansal bilgi iyi alınmazsa epileptik nöbetle, geçici iskemik atakla karıştırılabilir. Ayrıca migrenöz infarkt ekarte edilmelidir. Bir saatten uzun süren auralara "uzamış aura" denmektedir, 72 saatten kısa sürmesi beklenir. Erişkin olgularda uzamış aura, infarkt açısından kuşku uyandırmalıdır (40). Bazı hastalarda birden çok aura semptomu birlikte ya da birbirine eklenen tarzda olabilir. O durumda aura fazının bir saatten daha uzun olabileceği unutulmamalıdır. Afazi unilateral aura olarak kabul edilir. Eğer auralı migren motor, beyin sapı ve retinal belirtiler dışında saymış olduğumuz görsel, duysal ve dil semptomları ile kendini gösteriyorsa ICHD-3'e göre "tipik auralı migren"dir. Tipik auralı migrende görülen aura,vizüel, duyusal ve/veya lisan bozukluğu şeklinde olmalıdır. Tamamıyla geri dönüşümlü olmalıdır. Motor, beyin sapı ve retinal semptomları içeren auralar olmamalıdır. Ancak bazen bazı hastalar ardından baş ağrısı olmaksızın tipik aura semptomları tanımlayabilir. Bu durumda tanı için daha özenli olmak gerekir. Önceden bilinen auralı migren atakları olan ve serebrovasküler hastalık risk etmenleri taşımayan bir hasta ise "baş ağrısız tipik aura" tanısı düşünülür (41). Eğer aura semptomları ilk kez tanımlanıyorsa ya da migrenli hasta ancak serebrovasküler olay (SVO) riski taşıyorsa ayırıcı tanı incelemeleri yapmadan bu tanıya varmamak gerekir. Auralı migreni olan bir hastanın aura semptomları beyin sapı etkilenmesinin tipik gösterileri biçiminde karşımıza çıkıyorsa bir diğer anlatımla aura semptomları (a) dizartri (b) baş dönmesi / vertigo (c) kulak çınlaması (d) işitme azlığı (e) çift görme (f) dengesizlik (g) bilinçlilik düzeyinde bozulma ise ve bu semptomları açıklayacak daha uygun bir tanı söz konusu değilse bu hastada "beyin sapı auralı migren" tanısına varılır. Daha önceki sınıflamalarda beyin sapı auralı migren baziler migren, baziler arter migreni, baziler

tip migren olarak adlandırılmıştır. Auralı migrenin bir başka tipi aura karakterine uygun olarak tamamen düzelen hemiparezi ile karakterize motor güçsüzlükle kendini gösteren "hemiplejik migren"dir. Hemiplejik migrenli hastada genellikle tipik auralı migren karakteristiklerinden olan görsel, duysal belirtiler ve konuşma-dil bozukluğu da hemiparezi ile birlikte bulunur. Bazen hemiplejik migrenli hastada aura semptomu olan hemiparezi derece derece hafifleyerek birkaç hafta sürebilir. Ancak tam düzelir. Hemiplejik migren bazı hastalarda sporadik olsa da genellikle familyal özelliktedir. "FHM" olguları migren etiyolojisinde genetik faktör olduğunu düşündüren en somut örneklerdir. Bu olguların 1. ve/veya 2. derece akrabalarında benzer hemiplejik migren atakları söz konusudur. Sınıflamaya giren 4 gruptaki hastalarda değişik gen mutasyonları saptanmıştır. Örneğin tip I FHM'de kalsiyum kanallarını kodlayan CACNA1A gen mutasyonu, FHM tip 2'de K/Na-ATP'ı kodlayan ATP1A2 gen mutasyonu, FHM tip 3'te de sodyum kanallarını kodlayan gen olan SCN1A gen mutasyonu saptanmıştır. Dördüncü grup daha yeni tanımlanan daha az sayıdaki gen mutasyonlarını kapsamaktadır. Sporadik hemiplejik migren olgularında familyal özellik bulunmamaktadır. Ancak ailesel olanlara yakın bir prevalansa sahiptirler ve familyal karakter olmadığı için özellikle ilk atakta geldiklerinde tanı açısından daha dikkatli araştırılması gereken olgulardır. Klinik ve muayene ile birlikte nörogörüntüleme ve lomber ponksiyon yapılarak ayırıcı tanıların yapılması önemlidir. Özellikle geçici başağrısı ve beyin omurilik sıvısında (BOS) lenfositozlu nörolojik defisit sendromu (HaNDL) ayırıcı tanıda önemlidir (42).

Auralı migren olgularının bir başka tipi ender görülen "retinal migren"dir. Retinal migren, migrenöz baş ağrısı ile birlikte tam görme kaybı, skotom, ışık parıldamaları gibi pozitif ve negatif fenomenleri içeren monoküler görme bozuklukları olması durumudur. Tamamen geri dönüşümlü ataklardır. Görme alanı muayenesiyle desteklenmelidir. Bazı hastalarda hemianopi gözlenebilir veya takip eden migrenöz baş ağrısı olmayabilir. Ölçütlere göre en az 2 atakta bu tam düzelen pozitif ve/ya da negatif görsel belirti ve bulguların atak sırasında görme alanı çizimlerinde ya da hastanın kendisinin çizdiği görme alanı betimlemelerinde saptanması gereklidir. Çok ender görülse de retinal migrenli hastalarda amorozis fugaks dahil diğer etiyolojilerin özenle ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Çünkü bazı retinal migren olgularında kalıcı görme kayıplarından söz edilmesi tanıyı ya da sunulan olguları tartışmalı kılmaktadır (43).

Kronik migren: Bilinen migren atakları olan bir hastada ataklar giderek sıklaşmış ve en azından 3 aydır her ayın 15 gününden fazlasında baş ağrısı var ve bu baş ağrılarının en az 8'i migren atağı tarzında ise bu hastada "kronik migren" tanısı düşünülür.

ICDH-3 ölçütlerine göre;

(A). 3 aydan daha uzun bir zamandır 1 ayın 15 gününden fazlasında gerilim ve/ya da migren benzeri baş ağrıları olmalı

(B). Hasta en az 5 kez auralı ya da aurasız migren atağı geçirmiş olmalı

(C). 3 aydan daha uzun zamandır olan ağrılarından her ay en az 8'i auralı ya da aurasız migren atağı olmalı ve hasta bu atakların başlangıcında kullandığı ergo ya da triptandan yararlanmış olmalıdır.

Daha önceki sınıflamalarda transforme migren olarak da adlandırılan kronik migrenli hastalarda çok dikkatli olunması gereken durumlardan biri bu hastaların ağrı sıklığı nedeni ile spesifik migren ilaçları ya da analjezikleri çok kullanmış olmalarıdır. Genellikle bu hastaların %50'sinden fazlası aşırı ilaç kullanmaktadır ve hastalarda kronik migrene olasılıkla ilaç aşırı kullanımı baş ağrısı eklenmektedir. Bu durumda tedavi daha sorunlu olmaktadır (44, 45).

Migren komplikasyonları, migren statusu, infarkt olmadan persistan aura, migrenöz infarkt, migren aurası ile tetiklenen nöbet alt tiplerini içermektedir. Son sınıflamaya göre migren tipleri arasında yer alırlar.

Migren statusu, migren atağının 72 saatten uzun sürmesidir. Kronik migrenden en önemli farkı zamansal ve şiddet bağlamındadır. Kronik migren gibi 3 ay kadar uzun süren bir ağrı değildir ve genellikle ağrı çok şiddetli ve eşlikçileri de (bulantı ve kusma) çok ağırdır. Migren statusu kabul edilen hastanın uyku sebebiyle baş ağrısı hissetmemesi status tanısına engel olmaz. İlaç kullanımına bağlı olarak baş ağrısında geçici 12 saat süren bir remisyon varlığı migren statusu demek için engel teşkil etmemektedir. Auralı veya aurasız migren olabilir. Baş ağrısı devamlı ve günlük işleri bıraktıracak şiddette olmalıdır.

ICDH-3 ölçütlerine göre:

A. Auralı ya da aurasız migreni olan bir hastada zaman ve şiddeti dışında önceki atakların benzeri baş ağrısı olmalı.

B. 72 saatten daha uzun zamandır iyileşmeksizin baş ağrısı devam etmeli ve baş ağrısı ve eşlikçileri özürlülük yapacak şiddette olmalı.

C. ICHD-3 te daha iyi bir açıklama sınıfı olmamalı.

İnfarkt olmaksızın persistan aura, 1 hafta ve daha uzun süren devamlı aura olması ve hastanın nörogörüntülemesinde infarkt bulgusu olmamasıdır. Aura semptomları genellikle bilateraldir ve haftalarca aylarca sürebilir.

Migrenöz infarkt, bir ya da daha çok aura semptomu olan bir hastada önceki ataklardan farklı olarak aura semptomunun 60 dakikadan daha uzun sürmesini ve görüntüleme teknikleri ile beyinde uygun alanlarda enfartüs saptanmasını ifade eder. Hastaların daha önceden auralı migreni mevcuttur. Aura bir saatten fazla sürer ve görüntülemede infarkt bulguları saptanır. Migrenöz infarkt daha çok genç kadınlarda ve posterior sistemde görülmektedir. Auralı migren hastaları normal popülasyona göre iskemik serebrovasküler hastalık için %50 daha yüksek risk taşımaktadırlar. Ancak aura tipi, aura sıklığı ile ilişkisi ve strok gelişim mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Aurasız migren hastalarında strok riskinin normal popülasyondan farklılığı saptanmamıştır. Migrenöz infarkt, "migren ve iskemik inme birlikteliği", "migren kliniği ile birlikte iskemik inme", "risk faktörü olan veya olmayan bireylerde migren ile indüklenen iskemik inme"olarak da farklı gruplarda ele alınmıştır (46, 47).

Radyasyon tedavisinden sonra kronik dönemde ortaya çıkan iskemik inme kliniğiyle benzer özellikte migren baş ağrısı tanımlanmıştır. Radyoterapi ilişkili bir sendrom olarak ele alınmaktadır (48).

Migren aurası ile tetiklenen nöbet, auralı migren tanılı bir hastada migren atağı sırasında veya 1 saat içinde epileptik nöbet olmasıdır. Aurasız migren hastalarında bildirilmemiştir. Nöbetlerin ardından baş ağrıları tanımlanır ve bunların bir kısmı migrenöz özellikler taşır. Burada tanımlandığı gibi bazen de aura nöbeti tetikleyebilir. Auralı migren atağının ardından epileptik nöbetlerin görülmesi "migralepsi" olarak da adlandırılır (49).

Olası migren, diğer migren alt tiplerini ve tanı kriterlerini tam olarak karşılamayan ancak diğer primer veya sekonder baş ağrıları ile de açıklanamayacak migrenöz ağrılardır. Önceki sınıflamalarda migrenöz bozukluk olarak adlandırılmıştır.

Eğer aura semptomları varsa "olası auralı migren" aura semptomları yoksa "olası aurasız migren" olarak adlandırılır (1).

Migren ile ilişkili olabilecek epizodik sendromlar, tekrarlayıcı gastrointestinal rahatsızlık, siklik kusma sendromu, abdominal migren, benign paroksismal vertigo ve benign paroksismal tortikollisi içermektedir. Önceki sınıflamalarda çocukluk çağının epizodik sendromları ya da çocukluk periyodik sendromları olarak adlandırılmıştır. Auralı ya da aurasız migreni olan ya da bunlardan birinin gelişmesi beklenen hastalarda görülen bir grup bozukluktur. Önceleri yalnızca çocukluk çağında ortaya çıktıkları belirtilse de günümüzde yetişkinlerde de görülebileceği bilinmektedir. Bu hastalarda ek olarak hareket hastalığı, bruksizm, gece terörleri, diş gıcırdatma, uykuda yürüme, uykuda konuşma gibi uyku bozuklukları gibi komorbid sendromlar görülebilmektedir (50).

Rekürren gastro-intestinal bozukluk (yineleyen mide-barsak bozukluğu) kronik karın ağrısı, fonksiyonel karın ağrısı, fonksiyonel dispepsi, irritabl barsak sendromu ve fonksiyonel karın ağrısı sendromu olarak da bilinmektedir. Kronik olarak zaman zaman ortaya çıkan karın ağrısı ve/ya da batında rahatsızlık atakları, bulantı ve/ya da kusma ile karakterize bir klinik tablodur. Bazen düzenli aralıklarla ortaya çıkabilir ve önceden atak zamanı bilinebilir. Migren atakları ile de eşlik edebilir. En azından 5 atak geçirilmesi, gastrointestinal bakı ve testlerde anormallik saptanmaması ve başka bir hastalıkla açıklanamaması durumunda tanı kesinleşir (51).

Abdominal migren okul çağı çocuklarında periumblikal veya orta hat yerleşimli karın ağrısıdır. Bu "migren ekivalanı" olarak nitelenen klinik tablo 2-72 saat süren epizotlarla kendini gösterir. Bu ataklar sırasında hasta orta ya da şiddetli karın ağrısı ile birlikte bulantı ve kusmadan yakınır ayrıca vazomotor bozukluklar klinik tabloya eşlik eder. Ataklar arasında hastalar tamamen semptomsuzdur. Genellikle çocuklarda görülür. Baş ağrısı bulunan çocuklarda tanı güçlüğü olmasa da baş ağrısız çocuklarda ileri incelemelerden sonra tanı konur. Bu çocuklarda ileride migren gelişeceği düşünülür (52).

ICHD-3 ölçütlerine göre tanı kriterleri;

A. En azından 5 karın ağrısı epizodunun geçirilmesi,

B. Ağrının 3 karakteristiğinden en az 2 sini taşıması

(a) orta çizgi yerleşimli periumblical ya da tam lokalize edilemiyen bir ağrı

(b) künt ya da şiddetli bir ağrı

(c) orta ya da şiddetli ağrı

C. Atak sırasında anoreksi, bulantı, kusma ile solukluktan en az birinin bulunması ve

D. Atakların kendini 2-72 saatte sınırlaması gerekir (1).

Siklik kusma sendromu (döngüsel kusmalar) Epizodların genellikle önceden tahmin edilebildiği en az 5 kez yineleyen ve kendini sınırlayan ataklarda, şiddetli bulantı ve kusma ile birlikte solukluk ve uyuklama-uyku halinin yaşandığı klinik tabloları tanımlamak için kullanılan bir terminolojidir.

Tanı ölçütlerine göre;

A. Önceden tahmin edilebilir aralıklarla gelmeli ve kişi için stereotipik olmalıdır,

B. 1 saat içinde en az 4 kez bulantı ve kusma olmalıdır,

C. Atak süresi 1 saat ile 10 gün arasında olmalıdır,

D. Atakların arası 1 haftadan fazla olmalıdır ve ataklar arasında hastada bu semptomlar bulunmamalıdır (1).

Benign paroksismal vertigo kısa süreli yineleyen vertigo atakları ile karakterizedir. Uyarıcı belirti olmaksızın gelen vertigo atakları kendi kendini sınırlar. Küçük çocuklar vertigoyu tanımlayamayabilir, ancak ebeveyn gözlemleri dengesizlik ataklarını farkeder ve bu dengesizlik epizodları yüzde solukluk ile birlikte ise vertigo atakları olarak yorumlanabilir.

ICHD-3 ölçütlerine göre tanı için;

A. En azından 5 atak geçirilmesi,

B. Bilinç kaybı olmaksızın, dakikalar ya da saatler süren, başlangıçta en şiddetli olan ve giderek hafifleyip kendiliğinden kaybolan vertigodan yakınılması,

C. Aşağıdakilerden en az biri

(a) ataksi

(b) nistagmus

(c) kusma

(d) solukluk

(e) ürkeklik-korku

D. Ataklar arasında nörolojik bakı, odiometrik ve vestibüler işlev testlerinin normal olması gereklidir.

Doğal ki özellikle 5 ataktan önce başlangıçta görülen çocuklarda posterior fossa tümörleri, vestibüler hastalıklar ve epilepsi tanıları dışlanmış olmalıdır (1).

Benign paroksismal tortikollis bebeklerde ve küçük çocuklarda yineleyen biçimde başın bir yana eğilmesi ve hafifçe dönmesi ile karakterize, kendini sınırlayan istemsiz baş hareketi ataklarıdır. Ataklar aylık olarak yineleme eğilimindedir.

ICHD-3'e göre kesin tanı için;

A. Küçük bebek ya da çocuklarda yineleyen epizodlar halinde

B. Başın hafifçe bir yana dönmesi olsun ya da olmasın başın bir yana eğilmesi ve buna

C. Aşağıdaki durumlardan en az birinin eşlik etmesi;

(a) solukluk

(b) irritabilite

(c) hastalık hali

(d) kusma

(e) dengesizlik

D. Ataklar arasında nörolojik bakıda anormallik saptanmaması gereklidir (1).

Eşlikçi belirtilerden ataksi doğal olarak daha büyük çocuklarda gözlemlenir. Ayırıcı tanıda öncelikle, gastroözofageal reflü, idiopatik torsiyonel distoni, kompleks parsiyel nöbet ve özellikle konjenital tortikollise yol açabilen durumlar (kranioservikal bileşke anomalileri vb.) gözden geçirilmelidir .

Menstrüel migrende migren atakları sadece menstruasyon dönemlerinde olabilir, menstruasyonla sıklığı artabilir veya premenstural sendromlara ek olarak

görülebilir. Menstruasyondan iki gün önce ve üç gün sonrası "perimenstural periyod" kabul edilir. Üç ayda en az 2 perimenstural periyotta migren baş ağrısı olması "menstural migren"olarak kabul edilmektedir. Hem perimenstural dönemde hem de farklı zamanlarda olan migrene "mensturasyonla ilişkili migren" denir (53). Migren ataklarının menstrüel siklusla ilişkisi çok öncelerden bu yana bilinmektedir. En sıklıkla premenstrüel ve/ya da menstrüel periyodda atakların çok sıklaştığı hastalar tarafından da ifade edilir. Bazı hastalar da yalnızca menstrüel dönemde ataklarının olduğunu bildirir.

ICHD-3 A'ya göre bu tanımlamalar;

1. "Pür menstrüel aurasız migren"

2. Menstrüasyonla ilişkili aurasız migren olarak yer almıştır.

Östrojen düzeylerinin azalması sonucu hipotalamus, trigeminal reseptörler üzerinden baş ağrısını tetiklemektedir. Mestruasyon sırasında baş ağrısı oluşmasının bir başka sebebi olarak bu dönemde serum prostaglandin düzey artışı kabul edilebilir. Melatonin düzeylerindeki artış da menstural migren fizyopatolojisi içinde yer almaktadır (1).

Pür menstrüel aurasız migren 3 mentrüel siklusun en az 2 sinde yalnızca menstrüasyon öncesi (-2 gün) ve mestrüasyon başladıktan sonra (+3 gün) ki günlerde görülen migren atakları için kullanılır. Bu hastalar olağan proflaktik tedaviden yararlanmazsa hormon replasman tedavisi (progesteron vb.) uygulanabilir.

Menstrüasyonla ilişkili aurasız migren tanımı ise yalnızca pür menstrüel migrende tanımlanan dönemlerde değil ek olarak menstrüel siklusun diğer dönemlerinde de bildirilen aurasız migren atakları için kullanılır.

Vestibüler migren, önceki kaynaklarda migrenöz vertigo, vertijinöz migren, migrenle ilişkili vertigo-dizziness, migrenle ilişkili vestibülopati gibi adlandırmalarla yer almıştır. Olasılıkla tanı ölçütleri konusunda tam bir anlaşma sağlanamadığı için ana sınıflamada yer almamıştır.

ICHD-3'e göre önerilen ölçütler;

A. Atakların en az 5 kez yaşanmış olması yanında

B. Geçmişte auralı ya da aurasız migren öyküsünün bulunması

C. 5 dakika ile 72 saat arasında süren orta ya da şiddetli vestibüler semptomların tanımlanması

D. Atakların en az %50'sinde 3 baş ağrısı özelliğinden birinin bulunması

.

Vestibüler semptomlar'dan kastedilen temel olarak vertigodur. Vertigo hastaların %30'unda dakikalar, %30'unda saatler, %30'unda birkaç gün sürmektedir. Geri kalan %10 hastada da saniyeler sürmektedir. Vertigo; spontan, pozisyonel, baş hareketi ile ya da görsel stimulasyonla tetiklenen vertigo olabilir. Vertigo uzun ve şiddetli olduğunda günlük aktiviteleri sürdürmek mümkün olmayabilir. Vestibüler semptomatoloji olarak ayrıca denge bozukluğu, bulantı ve kusmalar da tanımlanabilir. Bu hastalarda genellikle hareket hastalığı - araç tutması da birlikte bulunur. Ayrıca vestibüler migrenli hastalarda vestibüler semptomlara ek olarak bazen oditif semptomlar da tanımlanabilir. Bu semptomların bulunması vestibüler migren tanısını dışlatmaz. Vestibüler migren tanısı ile aura semptomu "vertigo" olan tipik auralı migren ve beyin sapı auralı migren tanısı arasında karmaşa ya da kuşkular yaşanabilir. Ancak dikkat edilirse, auralı migrende vertigo'nun en azından süresi konusunda sınırlama ve vestibüler migren için diğer ölçütler gereklidir. Beyin sapı auralı migren için de vertigo dışında diğer özelliklerin vestibüler migrenle tam olarak örtüşmediği anlaşılabilecektir. Bunların dışında başlangıçta bazı koşullarda özellikle oditif semptom tanımlandığında Meniere sendromu ile de ayırıcı tanı yapmak gerekebilir. Vestibüler migren tanısına bazen tedaviden tanıya yaklaşımı ile de gidilebilir. Çünkü bu hastalar migren tedavisinden yararlanırlar.

2.1.6. Tetikleyici Etmenleri

Migrenlilerde baş ağrılarını tetikleyen birçok etmen sıralanmıştır. Migrenli bir hastada hiç tetikleyici etmen olmayabilir. Bazı hastalarda sayısız tetikleyici etmen tanımlanabilir ya da yalnızca birkaç tetikçiden sözedilebilir. En çok tanımlananlar;

(a) aşırı uyku ya da uykusuzluk

(b) açlık

(c) kırmızı şarap

(d) hormonal değişiklikler (örn. menstrüasyon,oral kontraseptif kullanımı, gebelik..)

(e) keskin kokular

(f) titrek-parlak ışıklar

(g) hareket hastalığı

(h) stres

(ı) hava değişiklikleri

(j) aşırı yorgunluk olarak belirtilebilir.

Ayrıca, çikolata, narenciye, kafein, yapay tatlandırıcılar, monosodyum glutamat (çin tuzu), limon asitli meyvalar, tiramin ve nitrit içeren besinler de migren tetikçileri olarak sayılmaktadır.

2.1.7. Klinik Özellikleri

Migren, genetik yatkın kişilerde, kendiliğinden ya da tetikleyici faktörlerin araya girmesiyle ortaya çıkan, baş ağrısının ön planda olduğu, değişik semptomların eşlik ettiği, multifaktöriyel, nörovasküler bir sendromdur. Ataklar her ne kadar aurasız ve auralı olarak ayrılabilir ise de birinin varlığı diğerini dışlamaz, hatta auralı migreni olan birçok hastada aurasız ataklar da görülmektedir. Baş ağrısının karakteri her iki türde de benzer özellik taşır ve tipik olarak tek taraflı, zonklayıcı özelikte, paroksizmal olarak gelen, orta şiddette ya da şiddetli olabilen, kişinin günlük yaşam aktivitelerini engelleyebilen, tedavi edilmediği taktirde 4 saatten 72 saate dek sürebilen ve fiziksel aktivite ile kötüleşen niteliktedir. Baş ağrısı genellikle tek yanlıdır, tek yanda başlayıp tüm başa yayılabilir, iki yanlı, yalnızca önde fronto-temporal yerleşimli ya da tüm başta dağılmış bulunabilir, baş ağrısı önden başlayabildiği gibi enseden, başın arkasından da başlayabilir. Bu ağrılar sırasında bulantı ve veya kusma olabilmekte, ışık ve ses gibi uyaranlara duyarlılık olduğundan hasta çoğu zaman loş ve sessiz bir odada uzanmayı tercih etmektedir. Ağrı şiddeti, sıklığı, süresi ve eşlik eden semptomlar hastadan hastaya ve aynı hastada ataktan atağa farklılık gösterebilmektedir (10).

Migren atağı çoğunlukla multifaziktir. Bazı hastalarda başlangıç fazı prodrom bulgu veya uyarıcı semptomlarla başlar ve hastalar bunu atağın bir parçası olarak

görmeyebilir (54). Klinik görünüme göre baş ağrısından saatler veya günler önce ortaya çıkan prodrom fazı (haberci evre), baş ağrısının hemen öncesinde ortaya çıkan aura fazı, baş ağrısı fazı ve baş ağrısı sonrasında gözlenen postdrom fazı şeklinde dört faza bölünebilir:

1. Prodrom fazı: Baş ağrısı başlamadan 2-48 saat önce, auralı migrende aura öncesi, aurasız migrende ise ağrı öncesi başlayan, öncül nörolojik, psikolojik, otonomik, sistemik semptomlardır. Depresyon, hiperaktivite, konsantrasyon ve dikkat azalması, öfori, huzursuzluk, aşırı yeme isteği, uykuya eğilim gibi mental durum değişiklikleri prodrom fazında görülebilir. Bunlar dışında sık idrara çıkma, fotofobi, fonofobi, disfazi, esneme, diyare, konstipasyon, üşüme hissi, aşırı yeme, sakarlık gibi genel yakınmalarda söz konusudur. Migren hastalarının %20'si ile %60'ında görülebilmektedir. Prodrom belirtileri, frontal lob, beyin sapında dopaminerjik ve serotonerjik çekirdekler (lokus seruleus), hipotalamus ve limbik korteks gibi beynin farklı yerlerinden kaynaklanan uyarılar sonucu oluşur (10). Prodromal belirtiler, migrenin başlangıç evresinde santral sinir sisteminin tutulumuna işaret etmektedir (55).

2. Aura fazı: Migren atağının öncesinde, beraberinde ya da nadiren sonrasında öncesinde görülen, 5 ile 60 dakika süren, görsel, duyusal, motor veya konuşma bozukluğu şeklinde ortaya çıkan geçici nörolojik bozukluklardır. Aura görsel, duyusal veya motor fenomenler şeklinde olabilir ve bazen dil veya beyin sapı işlevlerini etkileyebilir. Aura, hastaların % 15-20 kadarında görülür, her atakta ağrıya eşlik etmeyebildiği gibi bazen de baş ağrısı olmaksızın tek başına görülebilir. Baş ağrısı, auranın bitiminden sonraki 60 dakika içinde ortaya çıkar veya hiç ortaya çıkmayabilir(10).

En sık görsel auralar, ikinci sıklıkta paresteziler görülmektedir. Auralı migren atağının karotis diseksiyonu, epilepsi, geçici iskemik atak, arteriovenöz malformasyondan ayırımı için anamnez önemlidir. Uzamış auralarda sekonder nedenler ekarte edilmelidir (55).

Görsel auralar, pozitif ve negatif fenomenler şeklinde olabilir. Pozitif semptomlar, ışık parlamaları şeklinde olan fotopsi, teikopsi veya fortifikasyon spektrumu şeklinde olabilmektedir. Titreşen ışıklardan oluşan bir yay, genişleyerek

görme alanına yayılmakta, görme alanında kırık çizgiler, ışık çakmaları, renkli çizgiler görülmektedir. Negatif semptomlar ise görme alanının hemianopik, bazende altutidinal olarak etkilendiği bir görme bulanıklığı şeklindedir. Skotomlar sık görülmektedir. Çocuklarda metamorfopsi, mikropsi, makropsi şeklinde görsel algılama kusurlarına, hatta şekilli karmaşık olanlara, halusinasyonlara da rastlanılmaktadır. Bu semptomların oksipital lob görme korteksinin disfonksiyonu sonucu geliştiği ve kortikal yayılan depresyonun başlangıç dönemi ile uyumlu olduğu düşünülmektedir. Aura, korteks boyunca hızla ilerleyen beyin kan akımı azalması ile açıklanabilmektedir. Bu oligemi dalgası oksipital bölgeden başlar ancak damar dağılımı ile uyumlu değildir. Oligemi fazını takiben hiperkapni gelişir. Hiperkapniye karşı otoregülasyon devreye girer. Ataklı hastalarda yapılan tek foton emisyon bilgisayarlı tomografisi (SPECT) ve pozistron emisyon tomografisi (PET) ile çalışmalarda bu oligemi gösterilmiştir (56).

Parestezilerde uyuşukluk elden başlayıp, yukarı kola yayılır, ardından yüze, dudaklara ve nadiren bacağa yayılır. Genelde 10-30 dakika içinde yavaşça yayılması nedeniyle epileptik bir fenomenden ayrılırken, düzelmenin ilk tutulan bölgeden başlaması ile iskemik bir ataktan ayrılabilmektedir. Motor belirtiler genelde duyusal yakınmalarla birlikte görülür, gerçek bir parezi nadirdir ve genelde tek taraflıdır. Motor aura %18 oranında tanımlanmıştır. Bunun dışında afazi ve duyusal ataksi gibi auralar da bildirilmiştir (56-58).

3. Baş Ağrısı Fazı: Baş ağrısı fazında ise tipik migrenöz ağrı görülmektedir. Migren için tipik olan başağrısı tek taraflı (%75), zonklayıcıdır. Orta-ağır şiddettedir. Çocuklarda genellikle bilateral özellik gösterirken, erişkinlerin % 80-84'ünde unilateraldir. Bunun dışında bazı hastalarda bilateral olabilir, tek taraflı başlayıp yer değiştirebileceği gibi jeneralize de olabilir. Baş ağrısı genelde oksipital bölgeden enseden başlar, frontotemporal bölgeye yerleşir. Başlangıçta tek taraflı olan başağrısı yaygın ağrıya dönüşebilir veya atak sırasında karşı tarafa yer değiştirebilir. En sık sabaha karşı ile öğlen arasında başlamaktadır. Bu süreç atak tedavisi için uygun bir dönemdir. Ağrı fiziksel aktivite ile artan bir ağrı şeklinde ifade edilmektedir. Öksürmek, hapşırmak, öne eğilmek gibi kafa içi basıncını arttıran durumlarda baş ağrısı şiddetlenir. Ağrı, günün herhangi bir saatinde olabileceği gibi sabahları daha sık gözlenmektedir. Erişkinlerde baş ağrısının ortalama süresi 4-72 saat iken, çocuklarda 1-48 saat arasında değişmektedir. Hastalar ağrı sırasında karanlık ve sessiz bir yerde

yatmak isterler, efordan kaçınırlar. Migren atağı dışında ataklar arası dönemde hastalarda % 40 oranında atipik saplanıcı baş ağrıları görülmektedir (56).

Bu evrede sonofobi, fotofobi, bulantı ve kusma atakları da görülür. Bulantı-kusma görülme oranı kadınlarda daha sıktır. Bulantı hastaların %90'ında görülürken, kusma sadece üçte bir hastada olur. Fonofobi, fotofobi, kokulardan hoşlanmama şeklinde artmış görsel ve duyusal algılama mevcuttur (59).

Baş ağrısına eşlik eden çeşitli sistemik belirtiler olarak iştahsızlık, tenezm, diyare, burun tıkanıklığı, solukluk, saçlı deride hassasiyet, depresyon, yorgunluk, bellek bozukluğu ve vertigo görülebilmektedir. Ekstremiteler soğuk ve nemlidir (56).

Baş ağrısı sırasında migren hastalarında kutanöz allodini görülmektedir. Allodini kafatası derisinde veya ekstremiteler gibi ekstrasefalik bölgelerde olabilmektedir. Allodini, normalde ağrılı olmayan bir uyarının ağrılı ya da rahatsız edici algılanma hissidir. Trigeminal yolakların santral duyarlılaşması sonucunda oluştuğu düşünülmektedir (59).

4. Postdrom Fazı: Postdrom fazında baş ağrısı giderek azalır ve kaybolur. Ancak yerini yorgunluk, kayıtsızlık, konsantrasyon güçlüğü, duygu durum değişikliği, iştahsızlık, mental zorluk ve diürez gibi yakınmalar alabilmektedir (60). Baş ağrısı geçtikten sonra fotofobi, allodini görülmesi nöronal eksitabilitenin bir etkisi olarak kabul edilmektedir. Bazı hastalarda depresif bulgular ve yorgunluk görülürken, bazı hastalarda öfori görülebilir, hastalar kendilerini tazelenmiş hissedebilirler (56). Başı hala ağırdır ve ani hareketle, eğilmekle veya bir valsalva manevrası ile geçici ağrı oluşabilir. Ağrı sonrası evre saatler veya gün boyu sürebilir (61)

2.1.8. Tanı ve Ayırıcı Tanı

Migren hastalarında ataklı veya ataksız dönemde genel olarak nörolojik ve fizik muayene, laboratuvar değerleri normal sınırlardadır (56). Atak sırasında ağrıya bağlı olarak tansiyon yüksekliği gözlenebilmektedir. Hastalar genel olarak halsiz görünümdedir. Işık hassasiyetinden dolayı oftalmolojik muayenede zorlanmaktadır. Hastada içe bakış kısıtlılığı, yukarı bakış kısıtlılığı, pitoz, dilate pupil gibi üçüncü kraniyal sinir bulguları mevcut ise oftalmoplejik migren düşünülmesi gerekmektedir. Ayrıca altıncı kraniyal sinir tutulumu da görülebilir. Hastada belirgin görme alanı defekti olabilir. Aura döneminde parezi, objektif duyu kusuru tespit edilebilir (62).

Migren tanısı için objektif bir tetkik yoktur. EEG ve uyarılmış potansiyeller sınırlı ölçüde fayda sağlar. Elekrofizyolojik tetkikler özellikle ayırıcı tanıda önemlidir (42, 63)

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) daha çok ayırıcı tanıda önem arz etmektedir. Bazı çalışmalarda migren hastalarında kraniyal MRG T2 kesitlerinde subkortikal sinyal artışı gösterilmiştir. Ayrıca migren hastalarında asemptomatik beyaz cevher lezyonları normal populasyona göre daha sıktır. Auralı veya aurasız migren fark etmeksizin kadınlarda derin beyaz cevher lezyonları daha sık görülmektedir. Migrenöz infarkt mevcut ise akut iskemik lezyonlar da gözlenmektedir (38). Modern teknikler kullanılarak yapılan çalışmalarda fonksiyonel MRG ve PET gibi yöntemler daha çok migren fizyopatolojisini aydınlatmak amaçlı kullanılmıştır. Bu çalışmalarda migren hastalarında beyin sapı, hipotalamus, serebral fonksiyonlar, serebellum, talamus, insula gibi birçok bölgede aktivasyon gösterilmiştir (64). PET çalışmalarında dorsolateral pontin aktivasyon varlığı da gösterilmiştir (65)

Baziler migren ayırıcı tanısında EEG, MR angiografi, karotis vertebral Doppler ultrasonografi (USG) kullanılabilir. Özellikle HaNDL ayırıcı tanısında lomber ponksiyon yapılması önemlidir (66). HaNDL, damarsal olmayan ikincil baş ağrıları grubunda yer almaktadır ve iyi prognozludur. Migrenöz baş ağrısı ataklarına hemiparezi, disestezi, hemiparestezi gibi nörolojik bulgular eşlik eder. Atak sırasında BOS'ta lenfositoz (>15hücre/µl) gözlenir (67).

Serebral Otozomal Dominant Arteriyopati ile Subkortikal İnfarktlar ve Lökoensefalopati (CADASIL) gittikçe kalıcı hale gelen nörolojik defisitlerle seyreden tekrarlayan laküner infarktlarla, migrenöz baş ağrılarıyla seyreden herediter arteriyel hastalıktır. Demans, psikiyatrik bozukluklar tabloya eklenir. Kraniyal MRG'de multiple laküner infarktlar ve lökoensefalopati gözlenir. Migrenöz baş ağrısı nedeniyle migren ayırıcı tanısında önemlidir (68).

Radyoterapi Sonrası İskemik İnme Benzeri Baş Ağrısı Sendromu (SMART) tanımlanmıştır. Santral sinir sistemi malignitesine bağlı yapılan radyoterapiden sonra görülmektedir. Geri dönüşümlü migrenöz baş ağrısı atakları, afazi, güçsüzlük, görme bozukluğu gibi nörolojik defisitlerle seyreder. SMART migren kliniği ile karışabilmektedir (69).

2.1.9. Tedavisi

Migren sıklığı, hastalık şiddeti ve migrenin hayat kalitesi üzerine etkisi hastadan hastaya göre değişkenlik göstermektedir. Bu sebeple tedavi hastanın özelliklerine göre yapılmalıdır. Tedavide amaç atak sıklığını, süresini, şiddetini azaltmak, migrenden kaynaklanan kayıpları azaltmak, yaşam kalitesini artırmak, ilaç aşırı kullanımını engellemek, migrenli hastayı normal fonksiyonlarına geri döndürmek, hastanın hastalığı ve tedavisi konusunda bilgilendirip eğitmektir. Hastalar baş ağrısı günlüğü tutarak tedavi sürecine dahil olmalıdır. Baş ağrısı günlüğü tetikleyici faktörlerin anlaşılması açısından da bilgi vericidir. Mensturasyon, ovulasyon, oral doğum kontrol hapları, hormon replasman tedavileri, hormonal tetikleyici faktörlerdir. Tetikleyici faktörlerden uzaklaşılması ve düzenli uyku, spor, yaşam tarzı değişikliği gibi önerilere uyulması sonucunda migren hastalarda atak sıklığı ve ilaç kullanımı azalabilir. Akut atak sırasında karanlık, sessiz odada istirahat etmenin faydası mevcuttur. Bu tarz non-farmakolojik yaklaşımlar da tedavide önemlidir (7, 70).

Farmakolojik tedavi baş ağrısı atağını sonlandırmak amaçlı yapılan "atak tedavisi" ve baş ağrısı sıklığını azaltmak için yapılan "profilaktik tedavi"yi içermektedir.

Prodrom dönemde domperidon tedavisi faydalıdır, baş ağrısını azalttığı gösterilmiştir (71).

Akut Atak Tedavisi

Akut atak sırasında amaç hızlı ve tutarlı bir şekilde hastayı iyileştirmek, tekrar ilaç alımının en aza indirmek, hastanın kendi kendine tedavisini yapabilecek düzeye getirmek ve atak sırasında ortaya çıkan iş gücü kaybını ortadan kaldırmaktır. Atak tedavisine mümkün olan en erken dönemde başlanmalıdır.

1. Spesifik ilaçlar (triptanlar, ergot alkaloidleri)

Ergotamin alfa adrenerjik blokaj yapan ve periferik ve kranial damarlarda vazokonstrüksiyon ile etkisini gösteren en eski ilaçtır. Ergot alkoloidleri uzun yıllardır migren tedavisinde kullanılmasına karşın giderek daha az tercih edilmektedir. Yarı

ömürleri uzundur ve bu nedenle baş ağrısının tekrarlama olasılığı azalmaktadır. Sık yan etkisi bulantı ve kusmadır. Ergot alkoloidleri ilaca bağlı baş ağrısına yüksek oranda yol açmaktadır. Hipertansiyonu, böbrek hastalığı olanlar, periferik arter hastalığı olanlar ve gebelerde kullanımı kontrendikedir (72).

Selektif 5-HT1b reseptör agonistleri (triptanlar) vazokonstrüksiyon yolu ile etki eden ikinci grup ilaçlardır. Ergotamin ile karşılaştırıldıklarında ağrı şiddetini azaltmada ve bulantı, kusma, fotofobi ve fonofobi insidansını azaltmada daha etkili oldukları görülmüştür (72). Sumatriptan, almotriptan, rizatriptan, eletriptan, zolmitriptan, naratriptan, frovatriptan günümüzde kullanılmaktadır. Sumatriptan ilk geliştirilendir, subkutan formunun etkinliği 10 dakika içinde başlar. Kraniyal damarlarda seçici vazokonstrüksiyon yapmakta, nörojenik inflamasyonu azalmakta ve trigeminal aferentlerinden nöropeptid salınımını azaltmaktadırlar (73). Enjektabl, subkutan, nazal formlar atak sırasındaki gastrointestinal semptomlar nedeniyle oral formlara göre daha avantajlıdır. Triptanların erken dönemde alınması faydalıdır, ancak ilaç aşırı kullanımına dikkat edilmesi gerekmektedir (74).

İskemik kalp hastalığında, kontrolsüz hipertansiyonda, vertebrobaziler yetmezlikte, komplike migrende (baziler migren, FHM) triptanların kullanılması kontrendikedir. Triptanlarda rekürrens %15-40 oranında görülmektedir. Ancak birinci doz yetersiz ise ikinci doz önerilmemektedir (75).Depresyonu olan migren hastalarında akut ataklarda kullanılan 5-HT1b ve 5-HT1d reseptör agonisti olan triptanların nadir de olsa serotonin sendromuna yol açabileceği akılda tutulmalıdır (21).

Atak sırasında opioidler, lidokainde kullanılmaktadır. Literatürde CGRP agonistlerinin kullanımı ile ilgili çalışmalar da mevcuttur (76).

İlaç aşırı kullanım baş ağrısı gelişimi açısından dikkatli olunması gerekmektedir. Basit analjezik alımının ayda 15 gün, triptanların 10 gün ve üzerinde olmaması gerekmektedir. Bu durumda ilaç kullanımı azaltılmalı gerekirse amitriptilin verilmelidir (77).

2. Nonspesifik ilaçlar (antiemetikler, NSAİ, basit ve kombine analjezikler, opiodler)

Analjeziklerin birçok sınıfı yararlı olabilirse de asetilsalisilik asit (ASA), asetaminofen (parasetamol), metamizol, tolfenamik asit en sık kullanılan basit analjeziklerdir ve hafif migrende etkilidir, orta şiddette migrende zayıf etkili bulunmuştur (78).Bazen bu analjeziklerin ikisinin (ASA+parasetamol) ya da kafeinin de eklendiği üçlünün (ASA+parasetamol+kafein) sıklıkla hatta reçetesiz olarak kullanıldığı belirlenmiştir (79, 80). ASA (250 mg) + parasetamol (200 mg) + kafein (50 mg) kombinasyonu bu ilaçların tek başına kullanımlarından daha etkili bulunmuştur (81). ASA gibi diğer non-steroid antienflamatuvar ilaçlar (ibuprofen, naproksen sodyum ve potasyum vb..) da tek başına ya da kombine olarak migren atak tedavisinde başarı ile kullanılmaktadır. İndometasin, kafein ve proklorperazin kombinasyonu oral sumatriptana benzer etki yapmıştır. Rektal formulasyonu ise oral sumatriptandan daha üstün bir etkiye sahip bulunmuştur (82). Ayrıca ASA 1000 mg IV uygulama olarak, ibuprofen (200-800 mg), diklofenak (50-100 mg) ve naproksen sodium (500-1000 mg) ciddi ataklarda çok etkili ilaçlar olarak önerilir (78, 83).Antiemetikler ve prokinetiklerin (domperidon 10 mg oral, metoklopramid 10 mg oral ve proklorperazin 3 mg oral) özellikle şiddetli bulantı ve kusmanın eşlik ettiği ataklarda analjeziklere ya da Non-Steroid anti-inflamatuar ilaca (NSAİİ) ek olarak verilmesi önerilir (78).

Narkotik Analjezikler diğer akut atak ilaçlarına yanıt alınamadığında opioid analjezikler tramodolol ve kodein bu grupta en çok yararlanılan ilaçlardır. Sık kullanılmaları halinde bağımlılık yapma olasılığı unutulmamalıdır.

Profilaktik Tedavi

Profilaksi sık migren atağı geçirenlerde uygulanmakla beraber, bu tek belirleyici faktör değildir. Uzun süreli profilaktik tedavi; migren ataklarının sık olduğu ve semptomatik tedaviye yanıtın yetersiz olduğu, atak ilaçlarına yanıtsızlık ya da ilaca karşı yan etkinin geliştiği, hemiplejik migrende, hastanın günlük yaşantısı baş ağrısından çok etkilendiğinde, ayda 2 veya daha sık atak mevcut ise, 2- 3 gün süren ve fonksiyon kaybına yola açan ataklarda, akut tedavilerin yetersiz kaldığı veya auraların çok rahatsız edici olması durumunda önerilir (84).Profilaktik tedavi kısa süreli veya uzun süreli yapılır. Egzersiz ve seksüel aktivite ile tetiklenen baş ağrılarında epizodik profilaktik tedavi tercih edilirken, mensturasyon veya yüksek rakıma çıkmak gibi kısa süreli dönemlerde baş ağrısı oluyorsa, kısa süreli profilaksi yapılır. İlaç kullanımı

sırasında dikkat edilmesi gereken noktalar bulunmaktadır. Düşük dozla başlanmalı, etkin olup olmadığına en az 2 ay kullanımdan sonra karar verilmelidir. Profilaktik tedavinin etkin olduğunu söyleyebilmek için atak sıklığında en az %50 azalma olması gerekmektedir. Başlanan tedavi en az 2 ay süre ile alınmış olmalı ve etkin bulunduğunda altı ay süreyle verilmelidir (85).

Bu grupta yer alan en sık kullanılan ilaç grupları Tablo 1'te görülmektedir.

Tablo 1. European Federation of the Neurological Societies (EFNS) panel kılavuzu temelinde proflaktik ilaç tedavisi önerisi.

Kanıta dayalı önerme düzeyi	Kanıta dayalı önerme düzeyi
İlk sıra seçim	• Beta- blokörler (propranolol, metoprolol) • Antiepileptik ilaçlar (VA, topiramat) • Kalsiyum kanal blokörleri (flunarizin) • Ona-botulinum toksin A (kronik migren
İkinci sıra seçim	• Antidepresanlar (amitriptilin, venlafaksin) • Beta-blokörler (bisoprolol) • NSAİİ (naproksen)
Üçüncü sıra seçim	• ACE inhibitörleri (lisinopril) • Anjiotensin reseptör blokörleri (candesartan) • Antiepileptik ilaçlar (gabapentin) • NSAİİ (ASA)

Beta blokerler

Migren profilaksisinde ilk seçilecek ilaçlardır. Beta blokör propranolol, 80-160 mg/gün, metoprolol 50-100 mg/gün timolol 10-30 mg/gün başta olmak üzere nadolol kullanılabilir (85). Lokus seruleusta noradnerjik nöronların ateşlenmesini inhibe ettiği ve Gama-bütirik asit (GABA) aracılıklı etki gösterdikleri belirtilir. Yorgunluk, ekstremite uçlarında soğuma, diyare, konstipasyon, şişkinlik gibi gastrointestinal semptomlar ve sersemlik, en çok karşılaşılan yan etkilerdir. Astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, tam veya kısmi atrioventriküler ileti defektleri, periferik vasküler hastalıklar ve kontrol altına alınamamış diyabette kullanımları kontrendikedir (86).

Kalsiyum kanal blokerleri

Migren tedavisinde eğer beta blokerler etkili değilse veya kontrendike ise, hemen ikinci ajan olarak kullanılabilirler. Flunarizin günde 5-10 mg tek doz olarak verilir. Bazı yazılarda kronik migrende ender olarak depresyonu artırabileceği ve 40-50 yaş üzerinde parkinsoniyen belirtilere yol açabileceği belirtilmiştir. Ancak çok etkili bir antimigren ilaçtır. Uzamış aura beyin sapı auralı ya da hemiplejik migrende de yan etkiler izlenmek koşulu ile uzun süreli kullanım için avantajlıdır. Vestibüler migrende de ilk seçim ilaçtır. Ayrıca flunarizin gibi verapamil de hipertansif ve beta blokörlerin kontrendike olduğu astma ve Raynaud hastaları için de iyi bir seçenektir. İlaçlardan birine tolerans gelişirse diğer kalsiyum kanal blokörüne geçilebilir. En sık karşılaşılan yan etkileri, sedasyon, kilo artışı, depresyon ve parkinsonizm'dir. Gebelik, parkinsonizm ve depresyon hikayesi olan migrenlilerde kullanılmamalıdır (86).

Antiepileptikler

Migren proflaksisinde çok etkili ilk seçim ilaçlardır. Antiepileptikler hipereksitabiliteyi azaltarak etki etmektedir. Antiepileptik ilaçların çoğunun antimigren etki gösterebileceği kabul edilirse de bazı antikonvülsanların çok etkili oldukları saptanmıştır. Valproik asit, topiramat, gabapentin, lamotrijin seçenekler arasındadır. Valproik asit ve topiramat daha sık tercih edilmektedir. Epilepsi birlikteliği olan migren hastalarında antiepileptik tedaviler önem arz etmektedir (87).Özellikle topiramat; beta blokerler ve flunarizin gibi birinci sıra ilaçlar arasındadır.

Topiramatın migren proflaksisindeki etki mekanizması tam olarak bilinmese de etkinliği kanıtlanmıştır. Olasılıkla voltaja bağlı sodyum kanallarının blokajı, glutamat reseptörlerinin antagonizasyonu ya da indirekt GABA etkisinin artırılması ile etki gösterir.Yine hasta odaklı olarak günde 50-200 mg doz kullanımı proflaksi için yeterlidir. Kullanılan diğer tüm ilaçların kilo artışına yol açtığı düşünülecek olursa topiramat özellikle kilolu hastalar için iyi bir seçenek olabilir (88).En sık karşılaşılan yan etkiler, parmaklarda parestezi,ender olarak görsel akomodasyon bozukluğu, kognitif bozukluk ve kilo kaybıdır. Paresteziler rahatsız edici hale geldiğinde, hastaya ek potasyum verilmesi bu semptomu kontrol altına alabilir. Somnolans, insomni,

hafıza ve konsantrasyon bozuklukları, lisan problemleri ve duygudurum değişiklikleri, böbrek taşı oluşumu görülen diğer yan etkilerdir.

Valproik asit türevlerinin GABA etkinliğini artırarak migrenlilerde korteks, trigeminal kaudal çekirdek ve perivasküler sempatiklerde oluşan süreçleri inhibe ettiği düşünülür. Epizodik migren ataklarını yaklaşık %50 oranında düşürmektedir. Kronik migrende en başarılı ilaçlardan biridir. Epilepsi komorbiditesi olduğunda ve migralepsi'de de ilk seçim ilaçtır. Karaciğer toksisitesi açısından özellikle tedavi başlangıç döneminde laboratuvar kontrolleri şarttır. Genellikle günde 500-1500 mg dozunda etkindir. Hastalarda gastrointestinal yan etkiler ortaya çıkabilir. Diğer yan etkileri, kilo artışı, saç dökülmesi ve tremordur. Valproat kullanımı ile nöral tüp defektleri ve diğer fetal anomaliler görülebilir. Kesin kontrendikasyonlar, gebelik, pankreatit veya hepatit ve siroz gibi karaciğer hastalıklarıdır. Diğer önemli kontrendikasyonlar, trombositopeni, pansitopeni ve pıhtılaşma bozuklukları gibi hematolojik bozukluklardır (89).

Antidepresanlar

Antidepresanlardan trisiklik antidepresanlar, selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), selektif serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI) tercih edilebilir. SSRI ve SNRI'lar trisiklik antidepresanlara göre daha az etkilidir. Ülkemizde bulunan trisiklik antidepresanlar içinde antimigren etkinliği en yüksek olanı amitriptilin olup, antimigren etkinliği, ilk haftada ortaya çıkar. Günde 10-75 mg dozda kullanılabilir. Sedasyon yapıcı etkileri, günlük kullanımını en çok kısıtlayan yan etkileridir. Özellikle migren yanısıra (komorbid) depresyon, gerilim tipi baş ağrısı, fibromiyalji ya da uykusuzluk durumunda amitriptilin, ilk seçenek olarak öne çıkar. SSRI ve SNRI ise amitriptilinden daha zayıf antimigren özellikte ilaçlardır. Bunlar içinde en etkili bulunan venlafaksin grubudur. Günde 75-150 mg dozda etkilidir. Ancak hipertansif yan etkisi nedeni ile hipertansiyonlu hastalarda kullanımı kontraendikedir. Son yıllarda duloksetin (60 mg/gün) grubu antidepresiflerin de proflakside başarılı olduğu bildirilmektedir. Bununla birlikte, daha kolay tolere edilebilir yan etkileri nedeniyle amiptriptilin kullanımına seçenek olabilirler. Antimigren kullanımda bu gruptan ilaç seçimi, yan etkilerinin hastanın özellikleri ve beklentileriyle uyuşmasına göre yapılabilir.

Serotonin antagonisti metiserjid, ciddi yan etkileri nedeniyle tercih edilmemektedir. Kalsiyum kanal blokörü olan flunarazin profilaksi tedavisinde tercih edilebilir (90).

Hastaların menstruasyon ilişkili migreni mevcut ise, yani hem menstruasyonda hem de menstruasyon dışı atakları mevcut ise uzun süreli profilaksi tercih edilmelidir. Perimenstural tedaviye ise siklustan iki gün önce başlanır ve siklus boyunca devam edilir. Östrojen implantları, perkutan jel, ovulasyon öngörülemiyorsa oral kontraseptifler tedavide tercih edilebilir. Bir D2 reseptör agonisti olan bromokriptin perimenstrual etkileri azaltabilmektedir (38).

Magnezyum, migren profilaksisinde etkinliği sınırlıdır. Ancak kısa süreli menstrüel migren proflaksisinde yararlı olduğu görülmüştür (91).

Anjiyotensin converting enzim (ACE) inhibitörleri, Anjiotensin II tip 1 reseptör blokörleri ve Anti histaminikler: Günümüzde oldukça seyrek başvurulan profilaktik ilaçlardır. Birinci ve ikinci sıra seçim ilaçlarının etkisiz ya da kontrendike olduğu durumlarda tercih edilirler. Ayrıca antilökotrien ilaçlar, bitkisel kökenli bazı druglar, bazı serotonin reseptör antagonistleri gibi birçok ilaç migren proflaksisinde önerilmişse de bunlar daha ileri değerlendirmelere muhtaçtır (92). KoenzimQ10, N-alfa metil histamin, riboflavin gibi birçok ajan kullanımına dair çalışmalar devam etmektedir (93, 94).

NSAİİ aslında proflaktik ajan değildirler. Ancak mini proflaksi diye adlandırdığımız kısa süreli agressif profilaktik tedavinin gerektiği durumlarda kullanılırlar.

Onobotulinum toxin-A'nın kronik migren proflaksisinde kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır. 2-3 ay süre ile önleyici etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Ağrılı gün sayısını azaltmaktadır. Diğer tüm proflaktik ilaçlara dirençli epizodik migren proflaksisinde de öneriler vardır. Alışılmış yaygın uygulama saçlı deride belirlenmiş 31 noktaya toplam 155 UI Onobotulinum toxin-A enjeksiyonu yapılmasıdır (95).Kronik migrende tip A botulinum toksininin etkinliği PREEMPT1 (The Phase III Research Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy) ve PREEMPT2 çalışmalarında plaseboya üstün bulunmuştur (96).

Melatonin menstrüel migren ve kronik migrende etkinliği belirtilmiştir. Menstrüel migrende premenstrüel dönemde başlayıp menstrüasyon bitiminde kesilecek türde kullanılabilir. Özellikle uyku düzensizliği, depresif özellikler gibi komorbid durumların varlığında daha etkin olduğu görülmüştür (97).

Migren statusunda atak tedavisine hastanın baş ağrılarını yalnızca kullanmakta olduğu migren atak ilaçları (triptanlar ya da ergo türevleri + NSAİİ) ile gidermek mümkün değildir. Bu hastalarda kontrendikasyon yoksa kortikosteroid kullanılmalıdır ancak kısa süre içinde azaltılarak kesilmelidir. Genellikle metilprednisolon (48-80 mg/gün) ya da deksametazon (4-8 mg/gün) önerilir. Ayrıca eşlikçiler varsa bulantı ve kusma hatta sedasyon için nöroleptik (örn.klorpromazin 12.5-25 mg/gün), metoklopramid 10-30 mg/gün, domperidon 10-30 mg/gün verilebilir (98). Bulantı kusmaya bağlı kayıpları azaltmak için intravenöz sıvı ve elektrolit tedavisi eklenmelidir. İlaçlar parenteral yolla uygulanmalıdır. Ayrıca antiepileptik proflaksisi ile spesifik migren ilaçları çok kullanılamayacağı için epileptik statusta olduğu gibi intravenöz valproat kullanımı çok yararlı olabilir (99). Dihidroergotamin, ketorolak (intramuskuler), sumatriptan (subkutan), opioidler, nöroleptikler tedavide kullanılır. Genellikle bu uygulamalarla birkaç gün içinde migren statusu düzelir.

2.2. Tek Lif Elektromiyografi

TLEMG, (Tek Kas Lifi Elektromiyografisi, SFEMG, Single Fiber Electromyography), tek bir kas lifinin potansiyelini ayırt ederek kayıtlama yapabilen bir tekniğin kullanıldığı elektromiyografidir. Motor son plak işlevinin tayini, motor ünit lif yoğunluğunun belirlenmesi, H refleksi ve F yanıtları gibi değişik amaçlarla kullanılmakla birlikte, klinik nörofizyoloji pratiğinde en sık kullanım nedeni motor son plak işlev araştırmasıdır. Tanısında en sık olarak kullanıldığı hastalık ise Miyastenia Gravis'tir (MG) (100). TLEMG tekniği, ilk olarak 1960'larda Erik Stalberg ve Jan Ekstedt tarafından, kas güçsüzlüğünü araştırmak için tek kas lifinden aksiyon potansiyellerini kaydetmek ve tanımlamak amacıyla geliştirilmiştir. Yöntemin yaygınlaşması Stalberg isimli bir diğer klinik nörofizyolog tarafından sağlanmıştır. Ülkemizde de 1990'lı yıllardan itibaren ilk kez İzmir de Ege Üniversitesi Tıp Fakültesinde EMG laboratuvarlarında Prof. Dr. Cumhur Ertekin ve arkadaşları tarafından yapılmaya başlanmıştır. TLEMG, aynı motor üniteye ait kas liflerinin

birbirine göre bir ateşlemeden diğerine olan değişkenliğini ölçmek ve kas liflerindeki blok ve uzamış jitteri saptamak için kullanılır (101).

2.2.1.Tek Lif EMG Tekniği

TLEMG teknik olarak, uyartılmış ve istemli kası olmak üzere iki şekilde yapılabilir. İstemli kası sırasında (volonter) TLEMG incelenecek kasa tek lif iğnesinin dik olarak sokulması ve kasa istemli kas yaptırılması yoluyla yapılır. İstemli kası sırasında iğnenin kayıtladığı potansiyeller EMG aygıtının tetik eşiğini uygun şekilde ayarlamak yoluyla ekranda sabitlenir. Nöromüsküler ya da aksonal iletim bloğu, lif yoğunluğu gibi parametreler için yegane inceleme yöntemidir. Jitter ölçümü için ise bir seçenektir. Kişiye hafif bir kası yaptırılır ve bu sırada potansiyeller ekranda izlenir, sesleri hoparlörden dinlenir. Amplitüdü 200 μV üzerinde olan, yükselme zamanı (rise time) 300 μs üzerinde olan (hoparlörden sesleri tiz, çıtırtı şeklinde gelen) potansiyeller inceleme için kabul edilebilirler. İğnenin pozisyonu, bir potansiyeli maksimum amplitüde getirmek yerine birden fazla potansiyeli kabul kriterlerine uygun (200 μV amplitüdlü ve 0,3 ms yükselme zamanlı) hale getirecek şekilde ayarlanır. Tüm kaslar incelenebilirse de en kolay inceleme ekstremitede ekstansör digitorum communis (EDC) kası, yüzde orbicularis Oculi ya da frontalis kasında yapılır (100). Oküler tip myastenia graviste orbicularis okuli kası muhtemelen nöromüsküler iletim anormalliklerini ortaya çıkarmak için en iyisi iken, EDC kası yaygın jeneralize tip myastenia gravis gibi yaygın nöromüsküler iletim defektlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır (102).

Uyarılmış (stimülasyon) TLEMG, volonter TLEMG'ye göre daha yeni bir tekniktir. Jitter ölçümünde ve refleks çalışmalarında kullanılır. Uyarım, intramusküler aksonal elektrik uyarımı şeklinde yapılır. Uyarıcı elektrodlarda katod, teflon kaplı ve yalnızca ucu çıplak monopolar iğne elektrod ya da yüzeyel elektrod kullanılır. Katod incelenecek kasın sıklıkla proksimalde bir noktasına sokulur. 50 μs genişliğinde çok küçük akımlar uygun frekansta (sıklıkla 4/s) verilerek kas uyarılır. Hareket gözlenecek ya da dışarıdan parmakla hissedilecek kadar uyarılınca katoddan 2-2,5 cm uzağa kaydedici elektrod, volonter uygulamadaki gibi yerleştirilir. Volonter uygulamadan farklı olarak inceleme için her kas seçilebilir, kasların birbirine üstünlükleri yoktur. İntramüsküler aksonal uyarımdan başka bir uyarım şekli de sinir gövdesi uyarımıdır. Bunun için de monopolar iğne elektrodu kullanılırsa da, sinirin ana gövdesinden

ziyade incelenecek kasa giden dalının kasa girmeden önceki bir noktasından uyarımı şeklindedir. Yüz kasları için özellikle Orbikülaris Oculi kası için bu daha kolay uygulanır bir yöntemdir, daha az invazivdir (100).

Birçok elektrofizyolog, istemli kası sırasında TLEMG yapmayı tercih ederken, uyartılmış TLEMG, sabit istemli kası yapamayan kişilerde, daha çok çocuklarda, koopere olamayan, komadaki ve tremoru olan hastalarda kullanışlıdır. Volonter TLEMG'nin olumsuz koşulu hastanın iyi kooperasonunu gerektirmesidir. Hasta belli bir hareketi sabit ve uzun süreli yapmak zorundadır. Volonter ve uyarılmış inceleme arasında kayıtlanan potansiyeller arasında da farklar vardır. Volonter incelemede hastanın genellikle çok düşük güçte kasısı istenir. Bu durumda kişinin baskın olarak küçük çaplı motor aksonları ateşlenecektir ve incelenen lifler, yoğunlukla küçük motor ünitelere ait olanlar olacaktır. Uyarılmış incelemede ise uyarım rastgeledir. Küçük ya da büyük çaplı, hangi intramüsküler aksona denk gelirse onu uyarır, öncekindeki seçicilik yoktur(100) (Tablo-2)

Tablo-2. Volünter TLEMG ile Uyarılmış TLEMG karşılaştırması

Volünter TLEMG	**Uyarılmış TLEMG**
• Jitter ölçülür	• Jitter ölçülür
• Blok araştırılır	• Blok araştırılamaz
• Lif yoğunluğu ölçülür	• Lif yoğunluk ölçümü için uygun değil
• İyi kooperasyon ister	• Kooperasyon gerektirmez
• Zaman alıcıdır	• Zaman almaz

2.2.2. Analiz

TLEMG analizi iki şekilde yapılabilir. Anında veya sonradan analiz. Sağlıklı olanı, anında yani kayıtladığımız potansiyeller ekranda görünürken yaptığımız analizdir. Olumsuz tek yanı, inceleme sırasında zaman kaybettirmesidir. Sonradan yani kayıtlamayı bitirdikten sonra başka bir zaman diliminde yapılan değerlendirmelerde ise, kullanılan tekniğe bağlı olarak, her zaman gerçeğe uygun veriler elde edilemeyebilir (100).

2.2.3. Frekans aralığı, monitör süpürme hızı, amplifikasyon

İğne elektromiyografisinde kural olarak alt frekans sınırı ne denli düşük tutulursa kayıtlama yüzeyine o denli uzak potansiyeller kayıtlanabilir. Alt frekans yüksek tutulduğunda ise uzaktaki potansiyelleri kaydetme yeteneği azalacağından yalnızca kayıt yüzeyinin yakınındaki kas liflerinin boşalımları kayıtlanacak, uzaktaki potansiyellerin bozucu etkilerinden kaçınılmış olacaktır (103, 104).

Buna uygun olarak konvansiyonel iğne EMG'sinde kullanılan frekans aralığından farklı olarak (konsantrik iğne EMG'de 5 Hz – 10 kHz, monopolar iğne EMG'de ise 20 Hz – 10 kHz), TLEMG'de frekanslar 500 Hz -10 kHz'dir. İstemli kası ile yapılan (volonter) TLEMG'de genellikle 5 ms'lik bir tarama ekranı yeterli olacaktır. TLEMG'de uyarılmış (stimülasyon) TLEMG'de ise 10 veya 15 ms'lik bir tarama ekranına gerek duyulur. Tek lif potansiyelinin amplitüdünün büyüklüğüne uygun olarak, sıklıkla 1 μV/divizyon'luk bir büyütme kullanılır. 200 μV/divizyonun altındaki büyütmelerden kaçınılmalıdır (100).

2.2.4. Jitter

Aynı motor üniteye ait farklı iki kas lifinden aksiyon potansiyelleri kaydedilecek olursa, ardışık deşarjları sırasında bu potansiyel çiftleri arasındaki sürenin motor ünitenin bir ateşlemesinden diğerine zaman aralığı açısından küçük değişkenlikler gösterdiği saptanır. Bu potansiyeller arası zaman aralığındaki (interpotansiyel interval) değişkenliğe 'jitter' denir. Jitterin temel nedeninin, iki komşu motor son plaktaki sinaptik gecikmedeki değişkenlik olabileceği düşünülmektedir (105).

Nöromüsküler iletim aksarsa, son plak potansiyelinin eşik değere ulaşması için geçen süre uzar, bu da ateşlenen kas liflerinin aksiyon potansiyelleri arasında, süre açısından, normalden fazla bir değişkenlikle sonuçlanarak jitter artar. Eğer uzama yeterince fazlaysa, kas lifinde aksiyon potansiyeli oluşamaz ve blok oluşur. Blok, klinikte kas güçsüzlüğü olarak karşımıza çıkar. TLEMG, aynı motor üniteye ait kas liflerinin birbirine göre bir ateşlemeden diğerine olan değişkenliğini ölçmek ve kas

liflerindeki blok ve uzamış jitteri saptamak için kullanılır (101). Myastenia gravis gibi nöromüsküler iletim bozukluğu olan hastalıklarda, klinik olarak normal olan kaslarda da jitter artmış saptanabilir. Nöromüsküler kavşak patolojilerini değerlendirmekte kullanılan bir diğer yöntem olan ardışık sinir uyarımında ise klinik olarak normal kaslarda dekrement gözlenmez. Bu sebeple, nöromüsküler kavşak patolojilerinde en duyarlı yöntem TLEMG'dir (106).

2.2.5. Blok

Blok tek kas lifinin istemli kasıda ardarda ateşlenmesi sırasında bazen ateşlenmemesi durumudur. Ardışık sinir uyarımı ve yüzeyel elektrod kayıtlamada dekrement yanıtın TLEMG'deki karşılığıdır. Bununla birlikte yüzeyel ardışık uyarım çalışmasından daha duyarlıdır, çünkü yüzeyel çalışmada ardışık uyarımlarda kimi liflerde blok olurken kimi bloklu lifler ise kasılmaya başlar ve birbirinin etkisini nötralize ederler. TLEMG'de ise bloklar diğer liflerin etkilerinden bağımsız olarak izlenebilir. İki tür blok olabilir nöromüsküler ve aksonal blok. Nöromüsküler blokta, birden fazla tek lif potansiyelinin olduğu trasede bir ya da daha fazla potansiyelinin eş zamanlı olarak kaybolması söz konusudur. Olay nöromüsküler aşırım sorununa bağlı olduğu tek kas lifini ilgilendirir. Aksonal blokta ise sıklıkla aksonal dallanan bir filizin kavşak noktasında ya da dal üzerinde bir noktada iletime kimi zaman izin vermemesi söz konusudur. Bunun sonucu olarak o dala ait kas liflerinin potansiyellerinin trasede eş zamanlı olarak kaybolmaları ve görünmeleri izlenir. Uyarılmış TLEMG'de blok araştırma olanağı yoktur. Nedeni bloğun gerçekten nöromüsküler ya da aksonal patolojiden mi yoksa uyaranın bir nedenle yetersiz kalışından mı kaynaklandığından kesin olarak emin olunamamasıdır.

2.2.6. Motor son plak işlevinin tayini

Motor son plak işlevi incelemesinde jitter ve blok araştırılır. Volonter TLEMG'de jitter aynı anda kayıtlanan aynı motor ünite ait iki tane tek lif potansiyeli arasındaki boşalımdan boşalıma zamansal oynamayı ifade eder. Uyarılmış TLEMG'de ise jitter uyaran potansiyel ile kaydedilen tek lif potansiyel arasında geçen sürenin bir uyarımdan diğerine ortalama değişkenliğidir. Aynı motor aksonun ardısıra elektriksel boşalımıyla ona bağlı kas liflerinde ortaya çıkan elektriksel potansiyel eşzamanlı olmayabilir. Bir boşalımdan diğerine mikrosaniyeler düzeyinde ufak da olsa oynamalar olmaktadır ve jitter bu durumun elektrofizyolojik ifadesidir.

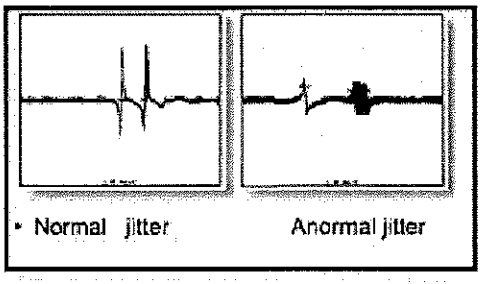
Motor sinir hücresinden kas lifinin oluşturduğu potansiyele dek geçen süredeki bir boşalımdan diğerine olan bu değişikliğe gerek aksonda elektrik akımın değişkenliği, gerekse motor son plaktaki aşırımın değişkenliği rol oynamakla birlikte en büyük pay motor son plağa ait olandır. Bu nedenle pratikte jitter motor son plak işlevinin göstergesidir (100).

Jitter analizi, tetik potansiyel ile zamansal olarak kilitlenmiş (timelocked) , ikinci kas lifi aksiyon potansiyeli arasındaki interpotansiyel interval (İPİ) farkları hesaplanarak yapılır. İPİ, Volonter TLEMG'de aynı motor üniteye ait iki ayrı kas lifinden kayıtlanan aynı trasedeki potansiyeller arasındaki zamansal farktır. Uyarılmış TLEMG'de ise uyaran artefaktı ile tek kas lifi potansiyeli arasındaki zamansal farktır. Bulunan fark değeri ortalama ardışık fark ardışık farkların ortalama değeri (mean consecutive difference-MCD) olarak ifade edilir. Yani MCD birbirini izleyen motor ünit ateşlenmesi sırasında aynı motor üniteye ait iki tane tek lif potansiyelinin (uyarılmış TLEMG'de ise uyaran artefaktı ile bir tane tek lif potansiyelinin) arasındaki sürelerin bir boşalımdam diğerine mutlak farklarının ortalamasıdır. Birçok modern EMG cihazı MCD değerini otomatik olarak hesaplayabilen programlara sahiptirler (104, 107-109).Bir potansiyel çiftine ait "bireysel MCD" şu formülle hesaplanır:

MCD: (İPİ1-İPİ2) + (İPİ2-İPİ3) + ...+ (İPİn-1-İPİn) / (n-1)

Çalışma sırasında elde edilen tüm potansiyel çiftlerine ait bireysel MCD değerlerinin ortalamasının alınması ile de tek bir "ortalama MCD" değeri hesaplanır. Değerlendirmeler için iki yöntem kullanılır. Hem bireysel hem de ortalama MCD göz önüne alınarak yapılır ve normal değerler ile karşılaştırılır.Ortalama jitter üst sınırını aştığı durum patolojik olarak kabul edilir. Bireysel değerlerin normalle karşılaştırılmasında ise yine 20 jitter değeri tek tek normalin üst sınırı ile karşılaştırılır. Ortalama jitter hesabına 150 μs ve üzerinde jitter değerlerini ve pratik olarak 10 μs ve altındaki değerlerini katmamak önerilir.

Şekil-1 : Normal ve anormal jitter



2.2.7. Konsantrik İğne Elektrot ile Tek Lif EMG

TLEMG tekniği, tek tek kas liflerinden aksiyon potansiyellerinin tanımlanmasına izin veren, yüksek seçicilik esasına dayanır. Bu seçicilik, bu teknik için özel olarak geliştirilmiş tek lif elektrotunun, 25 mikrometre çapındaki küçük kayıtlama alanı sayesinde gerçekleştirilir (104). Buna karşın, tek lif elektrodunun birtakım dezavantajları mevcuttur. Bunlar; satın alma maliyetinin yüksek olması, elektrotların her kullanımdan sonra sterilize edilmek zorunda olması, çalışmanın doğasının zaman alıcı ve teknik olarak zor olması ve prion hastalığı gibi bulaşıcı hastalıkların geçişine neden olmasıdır (110). Bunun sonucu olarak, son yıllarda TLEMG çalışmalarında daha ucuz olma ve tek kullanım gibi özellikleri olan konsantrik iğne elektrot, monopolar iğne elektrot ve fasiyal iğne elektrot gibi başka elektrotlar kullanılmaya başlanmıştır (111, 112).

Aslında görüldüğü gibi kullanılan elektrotların temel özelliği kayıtlama yüzeylerinin birbirinden farklı olmasıdır. Tek lif elektrotunun 0.0005 mm2'lik kayıtlama yüzeyine karşılık, fasial elektrotun kayıtlama yüzeyi 0.0019 mm2, konsantrik iğne elektrotun kayıtlama yüzeyi 0.070 mm2, monopolar iğne elektrotun kayıtlama yüzeyi ise 0.240 mm2'dir. Tek lif elektrotun kayıtlama yüzeyi tek bir kas lifi ile yakın temas halinde ve bir veya iki kas lifi ise elektrotun kapsama alanında bulunmakta iken, fasial elektrot üç kas lifine yakın ve başka üç veya beş kas lifi ise elektrotun kapsama alanında bulunmaktadır. Konvansiyonel konsantrik elektrot ise dört kas lifine yakın ve beş veya on kas lifi ise elektrotun kapsama alanı içerisindedir (113).

Konsantrik iğne elektrotlar, ucuz olması, tek kullanımlık ve her zaman kullanıma hazır olması ve hasta tarafından daha iyi tolere edilebilmesigibi avantajları nedeniyle çalışmalarda ilgi odağı haline gelmiştir (110, 114, 115). İstemli kası sırasındaki nöromüsküler jitter analizinde, aynı motor üniteye ait en az iki adet tek lif aksiyon potansiyeli bulunmalıdır. Daha çok potansiyelin kaydedilmesi, potansiyel çiftlerini bulmayı kolaylaştırır. Aynı motor üniteye ait daha fazla potansiyel kaydetmenin bir yolu, kayıtlama alanını artırmaktır. Bu açıdan, tek lif elektrotundan daha geniş bir kayıtlama alanına sahip olan konsantrik iğne elektrot bir avantaj sunmaktadır. Ancak, tek lif elektrotunda kullanılan filtre ayarları (500 Hz-10 kHz) konsantrik iğne elektrotu için kullanılırsa, birçok potansiyel tek lif elektrotunda kaydedildiğinden daha geniş görünür ve geniş kayıtlama alanı nedeniyle üst üste binme çok daha sık görülür. Yüksek geçiren filtre ayarı 500 Hz den 2 kHz'e artırılırsa, yakındaki kas liflerinde olduğu gibi uzaktaki kas liflerinin aksiyon potansiyellerinin alçak frekanslı komponentlerinin katkısı da azaltılabilir. Böylece konsantrik iğne elektrot ile kaydedilen potansiyeller tek lif elektrot ile kaydedilenlere benzerler. Bu avantajlarına karşın, konsantrik iğne elektrotun nöromüsküler jitter analizinde kullanımında bileşik potansiyellerin çok sık oluşması gibi kısıtlamaları da vardır. Bu kısıtlama, bileşik potansiyeller jitter analizinden çıkarılarak büyük ölçüde ortadan kaldırılabilir (116). Sonuç olarak, nöromüsküler jitter analizi için konsantrik iğne elektrotu kullanmak, fazla sayıda potansiyel kaydedebilmesi, daha ucuz olması, tek kullanımlık olması ve patoloji saptamadaki duyarlılığının tek lif elektrotuna benzer olması sebebiyle tek lif elektrotuna alternatif olabilir (116).

2.2.8. Kullanım alanları

TLEMG, motor ünite mikrofizyolojisini çalışmak için tasarlanmış bir metottur (113). Bu nedenle, kas lifi membran çalışmaları (yayılım hızı ve hız iyileşme fonksiyonu), motor son plak çalışmaları (nöromüsküler iletimin güvenlik sınırı; jitter ve blok), motor ünite içinde kas liflerinin organizasyonu (lif yoğunluğu), tek aksonda iletim hızı, F-cevabı, tek motor ünite düzeyinde refleksler ve kortikal stimülasyondan sonra santral sinir sisteminde iletim çalışmalarında kullanılabilir (109). TLEMG'nin en önemli klinik rolü, myastenia gravis gibi nöromüsküler kavşak hastalıklarının tanı ve takibinde görülmektedir. Kazanılmış MG'de, TLEMG'de, incelenecek kas kuvvetsizlik dağılımına göre seçildiğinde, hastaların % 99'unda, herhangi bir kasta artmış jitter saptanmıştır (117).Ancak yüksek bulunan jitter değerleri motor son plak

hastalığının presinaptik mi yoksa postsinaptik mi olduğu konusunda yardımcı olmaz. Kuvvetsiz bir kasta jitter artışı yok ise, tanının MG olamayacağı düşünülür. TLEMG'nin duyarlılığının bu kadar yüksek olmasına karşın, özgül bir test olmadığını belirtmek gerekir. Çünkü nöropatik ve myopatik hastalıklarda da TLEMG anormal olabilir (101). TLEMG'nin bir diğer kullanım alanı reinervasyon sürecinin değerlendirilmesidir. Bir kasta reinnervasyon, 2 yolla gerçekleşir. Birinci yol, özellikle travma veya sinir kesilerinden sonra gözlenen, hasarlanmış akson terminalinden rejenerasyondur. İkinci yol ise, daha çok parsiyel denervasyon durumlarında gözlenen, denerve kas liflerinin sağlam kalan motor aksonlardan kollateral filizlenmeler ile reinervasyonudur. Her iki durum da, yeni motor son plak oluşumuna ve motor ünitedeki kas liflerinin mekansal yeniden modellenmesine yol açar. Sonuç olarak, her bir motor ünite başına düşen kas lifi sayısı artar. Bu durum histokimyasal preparatlarda tip gruplanması şeklinde görülürken, TLEMG incelemesinde lif yoğunluğunda artış, aynı motor üniteye ait daha fazla sayıda potansiyelin zaman kilitli olarak aynı anda kaydedilmesi, şeklinde izlenir. Yine reinervasyonun erken evrelerinde, motor son plaklar henüz matürasyonunu tamamlamadığı için TLEMG incelemesinde MCD-jitterde artış ve blok görülebilir (107).

Aksonal nöropati ve motor nöron hastalığı gibi, akson kaybının ve reinervasyonun görüldüğü durumlarda tek lif EMG'de jitterdeki bu artış saptanabilir (104). Jitter artışı, immatür terminal motor aksonlardaki anormal güvenilmez iletimi, dejenere olmuş veya immatür motor son plak iletimini ve eşik efaptik iletimi yansıtır.

TLEMG ile lif yoğunluğu da hesaplanabilir. Normal bir motor ünit alanı içinde TLEMG iğnesinin aynı anda kayıtlayacağı potansiyel sayısı genellikle bir ya da ikidir. Nöropatiyi izleyen kollateral reinnervasyonda kollateral filizlenme gösteren aksonun motor ünit alanı içinde kendinin önceden innerve ettiği kas lifleri yanı sıra reinnerve olmuş yeni kas lifleri de yer alacağından yer yer kas lifi yoğunlaşmaları oluşur, yani birim alan içine normalden daha fazla sayıda aynı aksondan innerve kas lifi düşer (118). Buna lif yoğunluğunun artması denir. Yoğunluk, kendini konvansiyonel iğne EMG'de motor ünit potansiyelinin amplitüdünün artması şeklinde gösterir. Bununla birlikte, TLEMG'de lif yoğunluğunun artışı bunlardan daha erken saptanabilir. Miyopatilerde de yoğunluk artabilir. Bunun nedeni atrofi nedeniyle birbirine yakınlaşan lifler ve parçalanmış kas liflerinin trasede birden fazla potansiyel tepesi ile temsil ediliyor olmasıdır. Lif yoğunluğu ölçümü pratikte yalnızca volonter

TLEMG incelemesi sırasında yapılır. Uyarılmış TLEMG ile de çalışmalar yapılmıştır ancak hiçbir zaman tek bir aksonun uyarıldığından emin olunamayacağından volonter inceleme kadar güvenilir değildir.

TLEMG, sonuçları tek başına hiçbir hastalık için özgül olmasa da, saptanan parametrelerdeki değişik derecedeki bozukluk, bozukluğun değişik kaslardaki dağılımı ve bunların kombinasyonunun klinik tablo ve diğer tetkikler ile korelasyon göstermesi durumunda doğru tanıda sıklıkla yardımcı bir tekniktir (104).

2.3. Migrende Nörofizyolojik Testler

Migren fenotipleri heterojendir ve genlerin ve çevresel faktörlerin etkileşimde bulunduğu multifaktoriyel genetik bozukluklar olarak görülürler (36, 119). Migren patofizyolojisi hem nöronal hem de vasküler komponentlerle ilişkilendirilmiştir (120, 121). İlgili nöronal yapılar serebral korteks, beyin sapı (periakuaduktal gri madde, aminerjik çekirdekler) ve trigeminovasküler sistemin hem periferal hem de merkezi bileşenleridir. Aktivasyon sırası ve bu yapıların rolü halen tartışmalıdır.

Görsel sistemle ilgili birçok psiko-fiziksel çalışma (ızgara desenlerine daha yoğun yanılsamalar, psikofiziksel görsel testler üzerindeki daha düşük düzeydeki performans ve çevresel ışık uyaranlarına karşı bilinen klinik aşırı duyarlılık gibi) bu hipotezi desteklemektedir (122, 123). Bu bulgulardan, migrende serebral kortekste yaygın bir interiktal hipereksitabilite olabileceği, nöronal yoğunluğundan dolayı görsel alanlarda daha belirgin olabileceği ve muhtemelen migrenli auradan sorumlu olduğu düşünülen kortikal yayılım depresyonun ortaya çıkmasına neden olabileceği öne sürülmüştür (124, 125). Aksine, görsel sistemin diğer psiko-fiziksel testlerinin görsel korteksin hipoeksibilitesini yansıtığı düşünülmüştür (126).

Nörofizyolojik testler, insanlarda atravmatik bir şekilde, ağrının işlenmesiyle ilgili olanlar dahil olmak üzere, santral sinir sistemi fonksiyonlarını araştırmak için değerli bir araçtırlar. Son 10 yılda, çok sayıda çalışma ilginç ancak tartışmalı sonuçlar vermiştir. Önceki nörofizyolojik testlerin çoğunun tanı için sınırlı bir değere sahip olduğunu, ancak patofizyoloji ve farmakolojik tedavinin etkilerini incelemek için çok büyük bir önem arz ettiğini göstermiştir (127).

2.3.1. Migrende Uyarılmış Potansiyeller

Uyarılmış potansiyeller, dışarıdan verilen bir ışık, ses veya elektrik uyarısına karşı beynin elektriksel olarak tespit edilebilen bir cevabıdır. Saçlı deriden kaydedilen bu elektrik potansiyelinin büyüklüğü çok az olup 0.1- 20 mV arasındadır. Bu potansiyel binlerce kez büyütülerek ve bilgisayar yardımıyla birçok potansiyelin ortalamaları alınarak EEG aktivitesinden ve gürültülü sinyallerinden arındırılır (128).

Klinik kullanımı olan başlıca üç çeşit uyarılma potansiyeli vardır (128, 129).

1. Klik sesi ile elde edilen beyin sapı ve serebral işitsel uyarılma potansiyeli

2. Görsel uyarı verilerek elde edilen görsel uyarılma potansiyeli

3. Periferik sinirlerin elektriksel kısa şoklarla uyarılmasıyla elde edilen somatosensoryel serebral ve spinal uyarılma potansiyeli

Uyarılmış ve olaya bağlı potansiyeller son 30 yılda migrende kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır. Hemen hemen her stimülasyon modalitesi kullanılmıştır, ancak özellikle görsel ve işitsel uyaranlar kullanılmıştır. Çeşitli interiktal ve iktal anormallikler bildirilmiştir, ancak bazı sonuçlar çelişkili görünmektedir. Hasta ve hastalıkla ilgili değişkenlerin yanı sıra, metodolojik farklılıklar bu çelişkileri kısmen dikkate alabilir.

Görsel uyarılmış potansiyeller (Visual evoked potentials, VEP)

VEP, görsel uyaranlara tepki olarak kafa derisinden kaydedilen elektrik potansiyel farklarıdır. Kortikal ve muhtemelen subkortikal görsel alanların yaygın yanıtını temsil ederler. Görsel uyarılmış potansiyel, görsel sistemin işlevleri hakkında önemli bilgiler veren kullanışlı bir tanı aracıdır. Migrendeki VEP çalışmalarına ilişkin mevcut yayınlanmış veriler, yöntemlerin büyük değişkenliğini göstermektedir. Ayrıca, anormalliğin tipi değişmesine rağmen, çoğu çalışmada VEP anormalliklerinin bulunduğunu göstermektedir (130, 131).

VEP çalışmalarının büyük çoğunluğu, interiktal olarak artmış büyük ortalamaların genliği veya ardışık bloklarında devamlılıkta azalma göstermektedir. Tekrarlama paterni ailesel bir karaktere sahip olabilir (132).Elektroretinogramlar normal olduğundan, bu, görsel kortekste bilgi işlemenin, ataklar arasındaki migrenlilerde anormal olduğunu ve bozukluğun endofenotipik bir işaretçisini temsil edebileceğini gösterir (133). Uyarılmış potansiyel çalışmaların avantajı, yöntemin

invazif olmaması ve ayrıca farklı zamanlarda örneğin atak sırasında veya farmakoterapiden sonra aynı kişide tekrarlanabilmesidir (134, 135).

VEP ile yapılan çalışmalar da; flash VEP ile yapılan çalışmalarda migren hastalarında kontrollere göre daha yüksek amplitüdlü potansiyeller elde edilmiştir. Patern-reverseal VEP de ise heterojen sonuçlar elde edilmiş olup yapılan çalışmalarda VEP amplitüd ve latanslarında semptomatik olan (aura oluşan göz) tarafta asimetri saptanmıştır (136).

İşitsel uyarılmış kortikal potansiyeller (Auditory evoked cortical potentials - AEP)

İşitsel uyaranlar, işitsel yollardaki jeneratörlerine bağlı olarak, kısa (beyin sapı), orta ve uzun gecikmeli işitsel uyarılmış potansiyellere ayrılabilir olan küçük elektriksel potansiyelleri ortaya çıkarır. Orta gecikme AEP işitsel kortekste ortaya çıkar. Migrende ataklar arasında, azalmış santral serotonin nörotransmisyonunu yeniden etkilemesi muhtemel olan işitsel uyarılmış potansiyellerin (intensity-dependence of auditory evoked potentials, IDAP) belirgin bir intensite bağımlı olarak artan uyaran yoğunluğu ile birlikte amplitüdde dik bir artış olduğu bulunmuştur (137).

IDAP çalışmalarının çoğunluğu, intensite bağımlılığının migrende daha belirgin olduğunu ve genetik bir etkeni olduğuna dair kanıtlar olduğunu göstermektedir (138, 139). İntensite bağımlılığı serotoninerjik aktiviteyi artıran veya azaltan ilaçlarla modüle edilebildiği için merkezi serotoninerjik nörotransmisyonun bir belirteci de olabilir (140). Bu nedenle, merkezi serotonin iletimi üzerinde farmakolojik ajanların bir eylemini saptamak için yararlı ve non-invaziv bir araç olabilir (137).

VEP'lerde de olduğu gibi, kortikal işitsel uyarılmış potansiyelin avantajı, yöntemin invazif olmaması ve ayrıca atak sırasında ya da farmakoterapiden sonra farklı zamanlarda aynı kişide çalışılabilmesidir (134, 141).

Özet olarak, migrende artmış IDAP, yüksek yoğunluklu stimülasyonlarda kortikal yanıtların habituasyonunun eksik olmasının başka bir sonucu olabilir. Serotonerjik iletime olan iyi belirlenmiş bağlantısına rağmen, IDAP, hem patofizyolojik hem de farmakolojik çalışmalarda sınırlı tekrarlanabilirliğinden dolayı teşhis amacıyla kullanılamaz (142, 143).

Nosisepsiyon Spesifik Göz Kırpma Refleksi (Nociception-specific blink reflex- nsBR - GKR)

GKR beyin sapı kaynaklı bir oligosinaptik reflekstir. Yeni geliştirilmiş konsatrik yüzey elektrodu ile elde edilebilir (144).

Değişik çalışmalarda, primer baş ağrısında GKR anormallikleri tanımlanmıştır (145-152). Standart uyarıcı elektrot ile yapılan çalışmalardan bir kaç tanesinde migrende habitüasyon defisiti ile ilgili tutarlı sonuçlar elde edilirken (147, 148),bazıları bu çalışmaları desteklememiştir (153). Habitüasyon defisitinin özellikle atak dışı dönemde (interiktal) olduğu, atak esnasında normalleştiği gösterilmiştir (154, 155).GKR toparlanma eğrileri (recovery cycles), habitüasyon yanıtları ve nosiseptif GKR, primer başağrılarında; nosiseptif trigeminal sistemin durumu hakkında geçerli ve güvenilir bilgi edinilmesinde ve trigeminal yolların doğru bir şekilde değerlendirilmesinde kulllanılabilir gözükmektedir. GKR'nin R2 komponenti, beyin sapındaki internöronların uyarılabilirliğini (eksitabilite) yansıtır (156). GKR ve R2 habitüasyonu santral ve periferik nörolojik fonksiyonlar hakkında fikir sahibi olmamızı sağlar. Yapılan görüntüleme çalışmalarında migrenlilerde beyin sapı aktivitesindeki artış gösterilmiş ve beyin sapının migren jeneratörü olabileceği de öne sürülmüştür. Migrende GKR'nin habitüasyon paternleri ile görsel uyarılmış potansiyeller arasında altta yatan ortak bir mekanizma olduğunu düşündüren bir korelasyon bulunmuştur (157).GKR çalışmaları ile beyin sapı polisinaptik bağlantılarını incelemek mümkündür ve bu çalışmalar migren fizyopatolojisini daha iyi anlamada yararlı bilgiler verebilir (147, 158).

2.4. Migrende Tek Lif Elektromiyografinin Yeri

Biyolojik dokularda aksiyon potansiyelleri yüklü iyonların farklı kompartmanlar arasında taşınması ile iletilirler. Bu anlamda, membrandan iyonlaın transportunu düzenleyen iyon kanalları son derece önemlidir. Bu fizyolojik süreç, motor son plak için de geçerlidir (159). Motor son plaklarda sinirin presinaptik bölgesine aksiyon potansiyeli ulaştığında voltaja duyarlı kalsiyum kanalları açılarak kalsiyum iyonları içeriye girer ve presinaptik uçtan asetilkolin molekülü sinaptik aralığa salınır (109). Sinir kas kavşağında L, N ve P/Q-tipi iki yüksek-voltaj bağımlı kalsiyum kanalı, asetilkolin salınımına katılır (160, 161). L ve N tipi Ca kanalları, uyarımla indüklenen salınım yerine spontan olarak salınım yapmaktadır (161).AyrıcaN-tipi kanal blokörleri, in vitro insan nöromüsküler iletimi üzerinde hiçbir etkiye sahip değildir (162). P/Q-tipi kalsiyum kanalları ise nöromüsküler bileşkede oldukça bol olarak bulunur ve uyarımla indüklenen salınıma neden olurlar (162, 163). Bu nedenle, TLEMG çalışmasında P/Q-tipinin rol oynadığının varsayılması daha makuldür. Migrende saptanan nöromüsküler iletim bozukluğunun P/Q tipi kalsiyum kanallarının sorumlu olduğu birkaç çalışmada daha önce gösterilmiştir (3, 164). Kromozom 19p13 üzerinde CACNA1A geni sinir kas kavşağındaki nöronal voltaj kapılı P/Q-tipi kalsiyum kanalının kodlanmasından sorumludur (36). Eğer P/Q tipi kalsiyum kanalları fonksiyonel olarak anormalse ya da ailesel hemiplejik migren'de olduğu gibi bir mutasyon olursa aksiyon potansiyeli oluşamaz ve geçici bir ileti bloğu oluşarak nöromüsküler iletim bozulur (3, 165, 166). Bu da TLEMG verilerine, bireysel ve ortalama jitter değerlerinde artış olarak yansır (3, 165). Jitterdeki bu artışında emniyet faktörü düşük olan son plaklarda belirgin olduğu bilinmektedir. P/Q-tipi kalsiyum kanalları, santral sinir sisteminde (örn., Serebral korteks, serebellum ve beyin sapında) yaygın şekilde bulunur ve bir dizi nöronal fonksiyona dahil olurlar (167-169).Voltaj kapılı P/Q kalsiyum kanallarına karşı antikorlar, Lambert-Eaton miyastenik sendromunda gözlenen nöromüsküler iletim defektine neden olur (170-173).

Nöronal voltaj bağımlı P\Q-tipi kalsiyum kanalının alfa-1A subünit genindeki mutasyonlar FHM vakalarının çoğunda, epizodik ataksi tip 2 ve spinoserebellar ataksi tip 6'da bulunur (174, 175).Sibpair ve linkage analizlerinden, CACNA1A'nın özellikle auralı migren olmak üzere daha yaygın migren formlarına da dahil olabileceğine dair dolaylı kanıtlar sağlanmıştır (176, 177).

Bununla birlikte, altta yatan nöronal mekanizmaların karmaşıklığı nedeniyle bunların spesifik bir genotip ile ilişkilendirilmesi zor olabilir. Bir pilot çalışmada, nöromüsküler iletimi araştırmak için en hassas in vivo method olan TLEMG kullanarak, auralı migreni olan birkaç hastada subklinik anormallikler bulunmuştur (165).

Bu özellikle sensorimotor semptomlar, lisan bozuklukları veya dengesizlik ile karakterize auralardan veya uzamış auralardan muzdarip hastalar için geçerlidir (165, 178).Auralı migrenden etkilenen migren alt gruplarında, auralı ve aurasız migrende, auralı migren ve uzamış auralı migren ile yapılan kapsamlı bir çalışma, migren alt gruplarında nöromusküler anormalliklerin aura varlığına ve süresine orantılı olarak arttığını göstermiştir (3). Migrenlerin alt gruplarında bulunan bu hafif nöromüsküler iletim anormalliklerinin asetazolamid ile tedavi sırasında kaybolduğu başka bir çalışma ile gösterilmiştir (179).

3.MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Bu çalışma Haziran 2018 – Şubat 2019 tarihleri arasında Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yapılmış, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onay alınmıştır. (Karar Numarası: 140, 25.06.2018).

Çalışmaya; nöroloji polikliniğine başvuran ve dahil olma kriterlerini karşılayan 18-55 yaş arası kadın ve erkeklerden oluşan, IHS tarafından 2013'te belirlenmiş olan kriterlere göre migren tanısı konan ve tipleri belirlenen 30 aurasız migren hastası, 30 auralı migren hastası ve yaş ve cinsiyet dağılımı bakımından hasta grubuna benzer özellikte, 25 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 85 gönüllü alındı (1). Hasta ve kontrol grubuna çalışmanın amacı ve çalışmanın şekli ile tetkik işlemleri ayrıntılı olarak anlatıldıktan sonra onamları alındı. 5 birey TLEMG tolere edemediğinden çalışma dışı bırakıldı. Bütün hastaların nörolojik ve fizik muayeneleri nöroloji hekimi tarafından yapıldı. Hasta grubunun ayrıntılı klinik özellikleri poliklinik kayıtları incelenerek ve katılımcılarla yüz yüze görüşülerek elde edildi.

Hasta grubu için araştırmaya alma ölçütleri

1- Hastanemiz nöroloji kliniğine başvurusu olması
2- IHS tanı kriterlerine göre migren tanısı almış olması
3- 18 yaşını doldurmuş olması
4- 65 yaşından küçük olması
5- Araştırmaya katılmayı kabul etmiş olması

Hasta grubu için araştırmadan dışlama ölçütleri

1- 18 yaşından küçük olması
2- 65 yaşından büyük olması
3- Kendi rızasıyla araştırmaya katılmayı kabul etmemesi
4- Migren tanı kriterlerini tam olarak karşılamaması
5- Başkaca bilinen nörolojik veya sistemik hastalığı olması
6- Sürekli ilaç kullanıyor olması

Sağlıklı kontrol grubu için araştırmaya alma ölçütleri

1- 18-65 yaş arası sağlıklı birey olması
2- Çalışmaya katılım için gönüllü olması

Sağlıklı kontrol grubu için araştırmadan dışlama ölçütleri

1- 18 yaşından küçük olması
2- 65 yaşından büyük olması
3- Çalışmaya katılmayı kabul etmemesi
4- Başkaca bilinen nörolojik veya sistemik hastalığı olması
5- Sürekli ilaç kullanıyor olması
6- Son 3 ay içinde başka bir sağlık problemi olması

Son 3 ay içinde başka bir sağlık problemi olanlar ve halihazırda bir migren ilacı kullananlar çalışma dışında bırakıldı. Tüm hastaların yaşı ve cinsiyeti kaydedildi. Migren başağrısının başlama yaşı, süresi ve atak süresi belirlendi. Atak sürelerinin belirlenmesi sırasında, hastanın atak kurtarma tedavisi almadığı atakları göz önüne alındı.

3.2. Klinik Değerlendirme

Aile öyküsü, sigara kullanımı, nörolojik muayene bulguları, hastalık süresi, atak süresi, atak sıklığı, aura varlığı, aura tipleri, prodrom ve postdrom varlığı, migren alt tipleri, menstrual siklus ile migren ilişkisi, atak tedavisi, profilaktik tedavi uygulaması açısından ayrıntılı olarak değerlendirildi ve kaydedildi. Eşlik eden fonofobi, fotofobi, bulantı, kusma gibi yakınmalar "var" veya "yok" şeklinde kaydedildi. Hastaların daha önce kullandıkları ilaçlar istatistiksel değerlendirmenin dışında tutuldu. Hastanın birinci derece akrabalarında migrenöz ya da zonklayıcı baş ağrıları bulunması aile öyküsü var olarak değerlendirmeye alındı.

Hastalara Migraine Disability Assesment Scale - Migren Özürlülük Değerlendirilmesi (MIDAS) testi verilerek, her hasta için MIDAS skoru, baş ağrısı olan toplam gün sayısı ve atak sıklığı belirlendi (180).Özürlülüğü ölçmek için geliştirilmiş birçok araç olmasına rağmen, MIDAS testi en yaygın kullanılan ölçeklerden birisi Türkçeye çevrilerek, geçerlilik güvenilirlik çalışması yapılmış olan, son 3 ay içindeki tüm aktivite alanlarında migren özürlülüğünü belirleyen ve hastalar tarafından doldurulan hastalığın şiddetini ölçmede ve tedavi stratejisinin belirlenmesinde güvenilir olan bir ölçektir (181, 182).Migren hastalarında iş, ev hayatı ve sosyal yaşam alanlarında yeti yitimini ölçmek için kullanılmaktadır. Hastalar son 3 aylarını düşünerek soruları yanıtlarlar. Her bir soruda hastaların iş, ev işleri ve sosyal hayatta baş ağrısı nedeniyle etkilendikleri gün sorulur. Her bir gün birer puan olarak hesaplanır ve toplanır. Bu puan hastaların yeti yitimi puanıdır. Bunun dışında puanlamaya dahil edilmeyen son 3 aydaki toplam baş ağrısı atak sayısı sorulur. Bu soru klinisyen için klinik değerlendirmede yardımcıdır. Toplam puan dört evrede incelenir. 0-5 puan arası evre 1, yani hiç kayıp yok ya da kayıp çok az demektir. 6-10 puan arası evre 2'dir, hafif kayıp anlamına gelir. 11-20 arası evre 3'dir, orta derecede kayıp olduğunu gösterir. 21 puan ve üstü ileri derecede kayıp anlamına gelmektedir. (Şekil-2 ve 3)

Şekil-2. Migren Yeti Yitimi Ölçeği (Migraine Disability Assess Scale) Soruları

1	Son 3 ay içinde baş ağrılarınız nedeniyle kaç gün işe ya da okula gidemediniz?
2	Son 3 ay içinde baş ağrılarınız nedeniyle okulda ya da işteki verimliliğinizin yarı yarıya veya daha fazla azaldığı gün sayısı nedir? (1. soruda işe ya da okula gidemediğinizi belirttiğiniz günleri dâhil etmeyin)
3	Son 3 ay içinde baş ağrılarınız nedeniyle kaç gün ev işlerinizi yapamadınız?
4	Son 3 ay içinde baş ağrılarınız nedeniyle ev işlerindeki verimliliğinizin yarı yarıya ya da daha fazla azaldığı gün sayısı nedir? (3. soruda ev işlerinizi yapamadığınızı belirttiğiniz günleri dâhil etmeyin)
5	Son 3 ay içinde baş ağrılarınız nedeniyle kaç gün ailenize, sosyal yaşamınıza ya da boş zamanlarınızda yaptığınız faaliyetlere zaman ayıramadınız?

Şekil-3.MİDAS Evrelendirmesi

Evre 1	0-5 puan	Hiç kayıp yok ya da kayıp çok az
Evre 2	6-10 puan	Hafif kayıp
Evre 3	11-20 puan	Orta derecede kayıp
Evre 4	21 puan ve üstü	İleri derecede kayıp

Baş ağrısının şiddeti hastalar tarafından 0 ile 10 arasında puanlandırılarak belirlendi. Sayısal Değerlendirme Skalası (Numeric Pain Rating Scale) migren baş ağrı şiddetini hasta bazında ölçmeye yarayan bir testtir (183, 184).Hastalardan baş ağrısı olmama durumunu "0", olabilecek en şiddetli baş ağrısını "10" olarak düşünmeleri istendikten sonra, son 3 ay içindeki baş ağrılarına sıfırdan ona kadar ortalama bir puan vermeleri istenmektedir. Bu hastanın baş ağrısı algısı ve günlük yaşamına etkileri açısından hekimine bilgi vermektedir.(Şekil-4)

Şekil-4. Sayısal Değerlendirme Skalası (NRS)

Son 3 ay içinde baş ağrılarınızın ortalama şiddetini aşağıdaki 0-10 arası değerlerden birini seçerek belirtiniz. "0" hiç ağrı olmaması, "10" ise dayanamayacağınız kadar şiddetli ağrıyı işaret etmektedir.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

3.3.Tek Lif Elektromiyografi Yöntemi

Elektrofizyolojik çalışmalar Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği Elektrofizyoloji Laboratuarı'nda Dantec-Keypoint EMG cihazı kullanılarak yapıldı. Çalışmaya dahil edilen hasta ve normal kontrol grubunda frontalis kasının konsantrik iğne ile istemli kası sırasında konsantrik iğne elektrod ile TLEMG çalışması gerçekleştirildi. Her bireyden 20 farklı tek-lif potansiyel çifti kaydedildi. Her birey için 20 bireysel jitter değeri hesaplandı. Ortalama ardışık fark değeri (Mean Consecutive Difference – MCD) ''jitter'' olarak kullanıldı. 55 mikrosaniye ve üstündeki jitter değerleri anormal, altındakiler ise normal kabul edildi. Motor son plak işlevleri bireylerden kaydedilen ve jitter artışı olan lif sayısına göre yorumlandı. Buna göre, kaydedilen jitter değerlerinin hepsinin normal olduğu durumda veya 1 tanesinin 55 mikrosaniyenin üzerinde olduğu durumda motor son plak işlevleri normal kabul edildi. 20 jitter değerinden 2'si yüksek olan hastalarda motor son plak işlevlerinde sınırda bir bozukluk olduğu, 3 ve daha fazlasında yükseklik bulunan hastalarda ise motor son plak işlevinin bozuk olduğu kabul edildi ve buna göre analiz yapıldı.

3.4 İstatiksel Analizler

Çalışmada yer alan bireylerin cinsiyet, grup, vücut kitle indeksi (body mass index-BMI), sigara kullanımı, migren tipi, aura tipi, Menstrüel siklus ilişkisi, atak sıklığı, jitter yorumu, atak süresi ve MIDAS grubu gibi kategorik değişkenlere ait sayı ve yüzde dağılımları hesaplandı.

Bireylerin genel bazda yaş, BMI, MIDAS skoru, hastalık süresi, NRS, MCD ve Jitter artışı olan lif sayısı gibi sürekli değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma, minimum, maksimum) hesaplandı.

Kontrol grubu ve migrenli hastalar bazında cinsiyet dağılımının istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterip göstermediğine Ki kare Karşılaştırma testi ile bakıldı.

Kontrol grubu ve migren grupları bazında yaş, BMI, MCD ve jitter değişkenlerinin normal dağılıp dağılmadığına Shapiro Wilk's testi ile bakıldı. Kontrol grubu ve migren grupları bazında yaş, en düşük ve en yüksek jitter değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterip göstermediğine Independent sample t test ile bakıldı, anlamlı çıkan değişkenlere ait ortalama, standart sapma grafiği çizildi. Kontrol ve migren grupları bazında MCD değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterip göstermediğine Mann Whitney U non parametrik test ile bakıldı.

Bireylerin migren tipleri bazında aile öyküsü, menstrüel siklus ilişkisi ve MIDAS skoru dağılımlarının istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterip göstermediğine Ki kare Karşılaştırma testi ile bakıldı.

Migren tipi bazında yaş, en düşük jitter ve MIDAS skorunun istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterip göstermediğine Independent sample t test ile bakıldı. Migren tipi bazında bireylerin NRS ve MCD değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterip göstermediğine Mann Whitney U non parametrik test ile bakıldı.

Migren tipi ve kontrol grupları bazında MCD değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterip göstermediğine Kruskal Wallis non parametrik test ile bakıldı. Farklılığı yaratan grupların analizi Bonferonni düzeltmeli post hoc test ile bakıldı.

Migren tipi ve kontrol grupları bazında en yüksek ve en düşük jitter değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterip göstermediğine One Way ANOVA ile bakıldı. Farklılığı yaratan grupların analizi Bonferonni düzeltmeli post hoc test ile bakıldı. Non parametrik test uygulanan ve anlamlı çıkan parametrelere box plot grafikleri, parametrik test uygulanan parametrelere ortalama standart sapma grafikleri çizildi.

Migren tipi ve kontrol grupları bazında jitter artışı olan lif varlığı dağılımının istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterip göstermediğine Ki Kare Karşılaştırma testi yapıldı. Anlamlı çıkan değişkenlere ilgili grafikler çizildi.

Migren tipi bazında jitter artışı olan lif varlığı dağılımının istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterip göstermediğine Ki Kare Karşılaştırma testi yapıldı. Anlamlı çıkan değişkenlere ilgili grafikler çizildi.

Auralı grupta yer alan bireylerin aura tipi dağılımına ve bireylerin şikayetlerine ait sayı ve yüzde değerleri hesaplandı. İlgili grafikler çizildi.

İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanıldı.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmada yer alan bireylerin 73'ü kadın, 12'si erkek ve bireylerin 25'i kontrol grubu, 60'ı migren hastasıdır. Bireylerin vücut kitle indeksleri incelendiğinde; 26'sı normal grupta, 1'i zayıf, 19'u fazla kilolu, 9'u 1. Derece obez ve 5'i 2. Derece obez grupta yer almaktadır. Araştırmada yer alan bireylerin 18'inin sigara kullanma alışkanlığı var, 42'i sigara kullanmamaktadır (Tablo 3).

Tablo 3. Genel bazda bireylere ait değişken dağılım tablosu

Değişkenler	**Sayı (yüzde) n (%)**
Cinsiyet	
Kadın	73 (85.9)
Erkek	12 (14.1)
Grup	
Kontrol	25 (29.4)
Migren	60 (70.6)
BMI	
Zayıf	1 (1.7)
Normal	26 (43.3)
Fazla kilolu	19(31.7)
1.Derece obez	9(15.0)
2.Derece obez	5 (8.3)
Sigara Kullanımı	
Yok	42 (70.0)
Var	18 (30.0)

Bireylerin 30'unun migren tipi aurasız, 30'u auralıdır. Aura tipleri incelendiğinde; 24'ü görsel, 4'ü duyusal, 1'i tinnitus şeklinde işitsel aura, 1'i de hem görsel hem duyusal tiptedir. Sadece migrenli hastaların Menstrüel siklus ilişkisi (sadece migrenli hasta) incelendiğinde 29'unda yok, 27'sinde vardır (Tablo-3.1).

Bireylerin atak sıklığına bakıldığında; bireylerin 1'i ayda 1 den az, 5'i ayda 1, 15'i ayda 2-3 kez, 13'si haftada 1, 19'u haftada 2-3, 7'si her gün atak geçirmektedir.

Bireylerin jitter yorumunda 69'u normal, 11'i sınırda bozuk, 5'i bozuk olarak saptanmıştır. Atak sürelerine bakıldığında ise 9'u 12 saatten az, 2'si 12 saat-1 gün arası, 21'i 1 gün, 16'i 2 gün ve 12'sinin atak süresi ise 3 gün olarak belirlenmiştir.

Bireylerin 6'sının MIDAS grubu 1. Evre, 15'ü 2. Evre, 12'si 3. Evre ve 27'si 4. Evredir (Tablo-3.1).

Tablo 3.1. Genel bazda bireylere ait değişken dağılım tablosu

Değişkenler	**Sayı (yüzde) n (%)**
Migren tipi	
Aurasız	30 (50.0)
Auralı	30 (50.0)
Aura Tipi	
Görsel	24 (80.0)
Duyusal	4 (13.3)
Diğer	2 (6.7)
Menstrüel siklus ilişkisi (sadece migrenli hasta)	
Yok	29 (51.8)
Var	27 (48.2)
Atak Sıklığı	
Ayda 1 den az	1 (1.7)
Ayda 1	5 (8.3)
Ayda 2 -3	15 (25.0)
Haftada 1	13 (21.7)
Haftada 2-3	19 (31.7)
Her gün	7 (11.7)
Jitter yorumu	
Normal	69 (81.2)
Sınırda bozuk	11 (12.9)
Bozuk	5 (5.9)
Atak Süresi	
12 saatten az	9 (15.0)
12 saat – 1 gün arası	2 (3.3)
1 gün	21 (35.0)
2 gün	16 (26.7)
3 gün	12 (20.0)
Midas grubu	
Evre 1	6 (10.0)
Evre 2	15 (25.0)
Evre 3	12 (20.0)
Evre 4	27 (45.0)

Çalışmada yer alan bireylerin yaş ortalaması 32.18 ± 7.92, BMI ortalaması 26.15 ± 4.94, hasta grubunda olanların MIDAS skorları ortalaması 27.32 ± 30.05, hastalık süresi ortalaması 8.00 ± 7.12, NRS ortalaması 7.49 ± 1.69, MCD ortalaması

30.22 ± 5.13 ve Jitter artışı olan lif sayısı ortalaması 0.70 ± 1.29 olarak hesaplanmıştır (Tablo 4).

Tablo 4. Genel bazda tanımlayıcı istatistikler

Değişkenler	**Ortalama ± SS**	**Min; Maks**
Yaş	32.18 ± 7.92	18; 55
BMI	26.15 ± 4.94	16; 39
MIDAS Skoru (hasta grubu, n=59)	27.32 ± 30.05	0; 140
Hastalık süresi (hasta grubu)	8.00 ± 7.12	1; 35
NRS	7.48 ± 1.68	3; 10
MCD	30.78 ± 5.58	21; 54
Jitter artışı olan lif sayısı	0.69 ± 1.29	0; 7

Kontrol ve migren grubunda yer alan bireylerin yaş değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p=0.451). (Tablo 5)

Tablo 5. Genel bazda yaş ortalamaları

	Grup		**Test İstatistiği**	
	Kontrol (N=25) Ort ± SS	**Migren (N=60) Ort ± SS**	**t**	**p**
Yaş	33.20 ± 7.93	31.76 ± 7.94	0.758	0.451

Independent sample t test seç

Çalışmada yer alan bireylerin cinsiyet dağılımı kontrol ve migren grupları bazında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (Tablo 6).

Tablo 6. Kontrol ve migren grupları bazında cinsiyet dağılımı karşılaştırması

Değişkenler	**Grup**		**Test İstatistiği**	
	Kontrol n (%)	**Migren n (%)**	χ^2	**P**
Cinsiyet				
Kadın	19 (26.0)	54 (74.0)	2.853	0.091
Erkek	6 (50.0)	6 (50.0)		

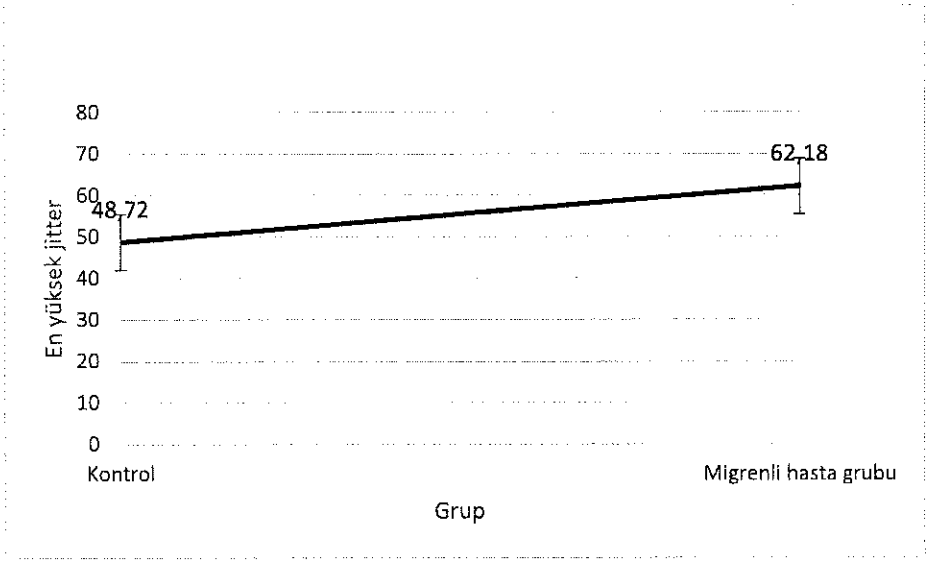
Bireylerin yaş, MCD ve en düşük jitter değerleri kontrol ve migren grupları bazında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (sırasıyla; p=0.799, p=0.226, p=0.710) (Tablo 7).

Kontrol grubunda yer alan bireylerin en yüksek jitter ortalaması 48.72 ± 4.11, migrenli hastaların en yüksek jitter ortalaması 62.18 ± 27.04 olarak saptanmıştır. Kontrol ve migrenli hastaların en yüksek jitter değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0.016). Migrenli hastaların en yüksek jitter değerleri daha yüksektir. (Tablo 7)

Tablo 7. Kontrol ve migren grupları bazında yaş, BMI, MCD ve jitter değişkenleri karşılaştırması

	Grup		**Test İstatistiği**	
	Kontrol Ortalama ± SS Ortanca (ÇAG)	**Migren Ortalama ± SS Ortanca (ÇAG)**	**t; Z**	**P**
Yaş	33.20 ± 7.93	31.76 ± 7.94	0.255	*0.799
BMI	-	26.15 ± 4.97	-	-
MCD	29.00 (6.00)	30.00 (7.00)	1.210	**0.226
En düşük jitter	14.64 ±2.79	14.30 ± 3.98	0.373	*0.710
En yüksek jitter	48.72 ± 4.11	62.18 ± 27.04	2.449	***0.016***

**independent sample t test **Mann Whitney U non parametrik test; ÇAG=Çeyreklikler arası genişlik*



Şekil 5. Kontrol ve migrenli hasta grupları bazında en yüksek jitter karşılaştırması

Çalışmada yer alan bireylerin migren tipi bazında aile öyküsü, menstrüel siklus ilişkisi ve midas grubu dağılımı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (sırasıyla; p=0.766, p=0.599, p=0.991) (Tablo 8).

Tablo 8. Migren tipi bazında aile öyküsü, Menstrüel siklus ilişkisi ve midas grubu dağılımı karşılaştırması

	Migren Tipi		**Test İstatistiği**	
Değişkenler	**Aurasız n (%)**	**Auralı n (%)**	χ^2	**P**
Aile Öyküsü				
Yok	7 (46.7)	8 (53.3)	0.089	0.766
Var	23 (51.1)	22 (48.9)		
Menstrüel siklus ilişkisi (sadecemigrenli ve kadın hasta)				
Yok	13 (44.8)	16 (55.2)	0.276	0.599
Var	14 (51.9)	13 (48.1)		
Midas grubu				
Evre 1	3 (50.0)	3 (50.0)	0.104	0.991
Evre 2	7 (46.7)	8 (53.3)		
Evre 3	6 (50.0)	6 (50.0)		
Evre 4	14 (51.9)	13 (48.1)		

Ki Kare Karşılaştırma testi

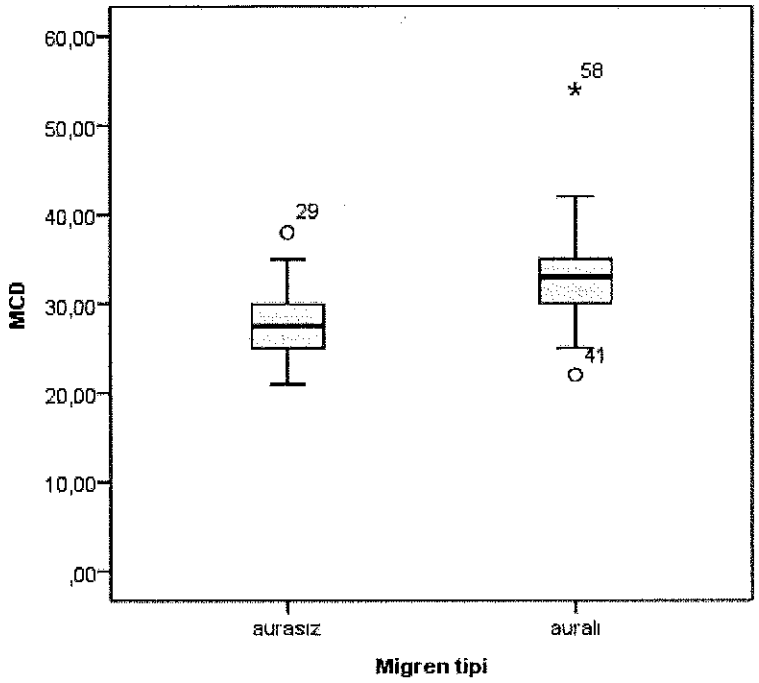
Çalışmada yer alan bireylerin migren tipi bazında yaş, MIDAS skoru, NRS ve en düşük jitter değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (sırasıyla; p=0.835, p=0.646, p=0.327, p=0.194) (Tablo 9).

Aurasız bireylerin MCD ortancası 27.50 (ÇAG=5.25), auralı bireylerin 33.00 (ÇAG=5.75) olarak hesaplanmıştır. Migren tipi bazında MCD değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p<0.001), Auralı bireylerin MCD değerleri daha yüksek saptanmıştır (Tablo 9).

Tablo 9. Migren tipi bazında yaş, midas skoru, NRS, MCD ve en düşük jitter karşılaştırması

	Migren tipi		**Test İstatistiği**	
Değişkenler	**Aurasız Ortalama ± SS Ortanca (ÇAG)**	**Auralı Ortalama ± SS Ortanca (ÇAG)**	**t; Z**	**P**
Yaş	31.66 ± 7.68	31.86 ± 8.33	0.209	*0.835
MIDAS Skoru	25.53 ± 25.83	28.50 ± 33.84	0.462	*0.646
NRS	8.00 (3.00)	8.00 (2.25)	0.929	**0.327
MCD	27.50 (5.25)	33.00 (5.75)	3.618	***<0.001*
En düşük jitter	13.60 ± 3.97	15.00 ± 3.94	1.314	*0.194

ındependent sample t test Mann Whitney U non parametrik test; ÇAG=Çeyreklikler arası genişlik*



Şekil 6. Migren tipi bazında MCD karşılaştırması

Aurasız grupta olan bireylerin MCD ortancası 27.50 (ÇAG=5.25), auralı grupta olanların 33.00 (ÇAG=5.75) ve kontrol grubunda olanların 29.00 (ÇAG=6.00) olarak hesaplanmıştır. Migren tipi ve kontrol grupları bazında MCD değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0.001$). Farklılığı yaratan grupların auralı-aurasız ve kontrol-auralı grupları olduğu belirlenmiştir (sırasıyla; $p=0.001$, $p=0.010$) (Tablo 9.1).

Aurasız grupta olan bireylerin en yüksek jitter ortalaması 52.43 ± 8.12, auralı grupta olanların 71.93 ± 35.00 ve kontrol grubunda olanların 48.72 ± 4.11 olarak hesaplanmıştır. Migren tipi ve kontrol grupları bazında en yüksek jitter değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0.001$). Farklılığı yaratan grupların auralı-aurasız ve kontrol-auralı grupları olduğu belirlenmiştir (sırasıyla; $p<0.001$, $p<0.001$) (Tablo 10.1).

Tablo 10.1. Migren tipi ve kontrol grupları bazında MCD, en düşük jitter ve en yüksek jitter değişkenleri karşılaştırması

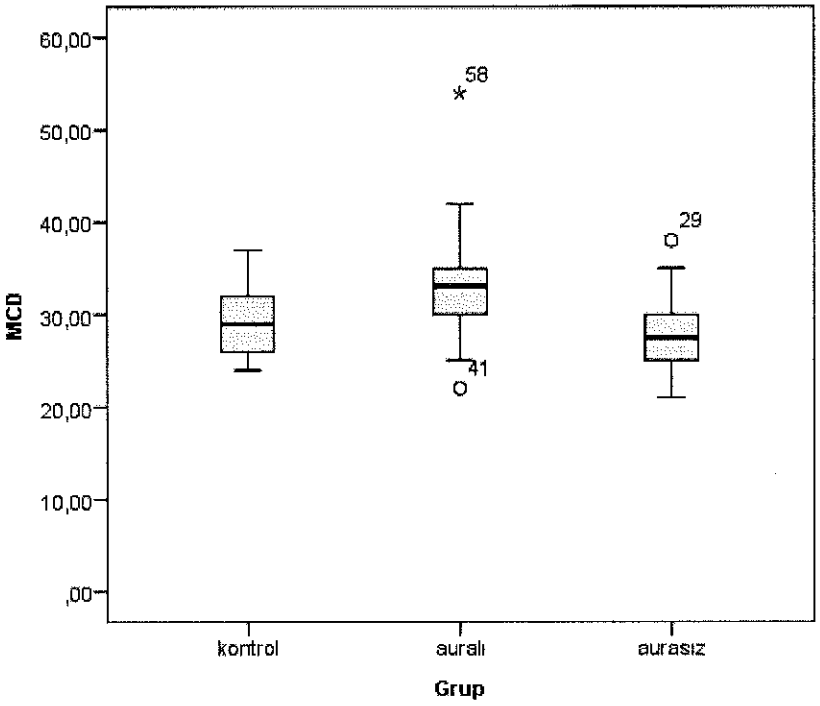
	Migren Tipi ve kontrol			**Test İstatistiği**	
Değişkenler	**Aurasız Ortalama ± SS Ortanca (ÇAG)**	**Auralı Ortalama ± SS Ortanca (ÇAG)**	**Kontrol Ortalama ± SS Ortanca (ÇAG)**	χ^2	**P**
MCD	28.30 ± 3.98 27.50 (5.25)	33.26 ± 5.90 33.00 (5.75)	28.96 ± 3.46 29.00 (6.00)	15.401	***<0.001**
En düşük jitter	13.60 ± 3.97 12.50 (6.00)	15.00 ± 3.97 15.50 (5.00)	14.64 ± 2.79 15.00 (3.50)	1.090	**0.341
En yüksek jitter	52.43 ± 8.12 51.00 (9.25)	71.93 ± 35.00 65.00 (23.75)	48.72 ± 4.11 49.00 (7.50)	9.904	****<0.001**

Kruskal Wallis non parametrik test One way ANOVA - ortalamalar istendiği için verilmiştir, teorik olarak ortanca ve çag kullanılmalıdır. ÇAG=Çeyreklikler arası genişlik*

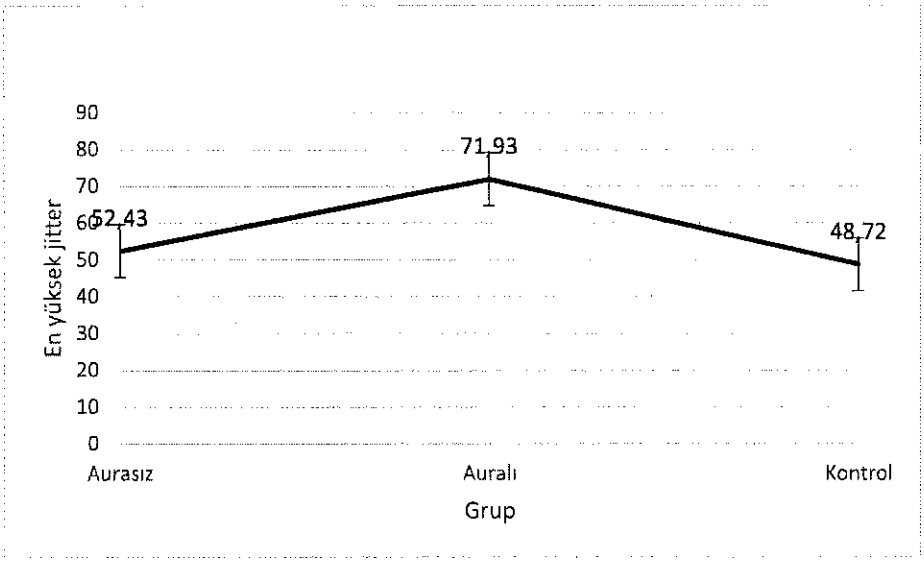
Tablo 10.2. Anlamlı çıkan değişkenlere ait ikili karşılaştırmalar

İkili Karşılaştırmalar	**p**
Grup*MCD	
Aurasız-kontrol	1.000
Aurasız-auralı	***0.001***
Kontrol-auralı	***0.010***
Grup*En yüksek jitter	
Aurasız-kontrol	0.456
Aurasız-auralı	***<0.001***
Kontrol-auralı	***<0.001***

Bonferonni düzeltmeli post hoc test



Şekil 7. Gruplar bazında MCD karşılaştırması



Şekil 8. Gruplar bazında en yüksek jitter karşılaştırması

Çalışmada yer alan ve jitter artışı olan lifi olmayan bireylerin 23'ü aurasız, 8'si auralı, 25'i kontrol grubunda bulunmaktadır. Jitter artışı olan lifi olan bireylerin 7'si

aurasız, 22'si ise auralı gruptan oluşmaktadır. Kontrol grubunda denek olmadığından test istatistiği verilmemektedir (Tablo 10).

Tablo 11. Migren tipi ve kontrol grupları bazında jitter artışı olan lif varlığı karşılaştırması

	Migren Tipi ve kontrol			**Test İstatistiği**	
Değişkenler	**Aurasız n (%)**	**Auralı n (%)**	**Kontrol n (%)**	χ^2	**P**
Jitter artışı olan lif					
Yok	23 (41.1)	8 (14.3)	25 (44.6)	35.024	***<0.001**
Var	7 (24.1)	22 (75.9)	0		

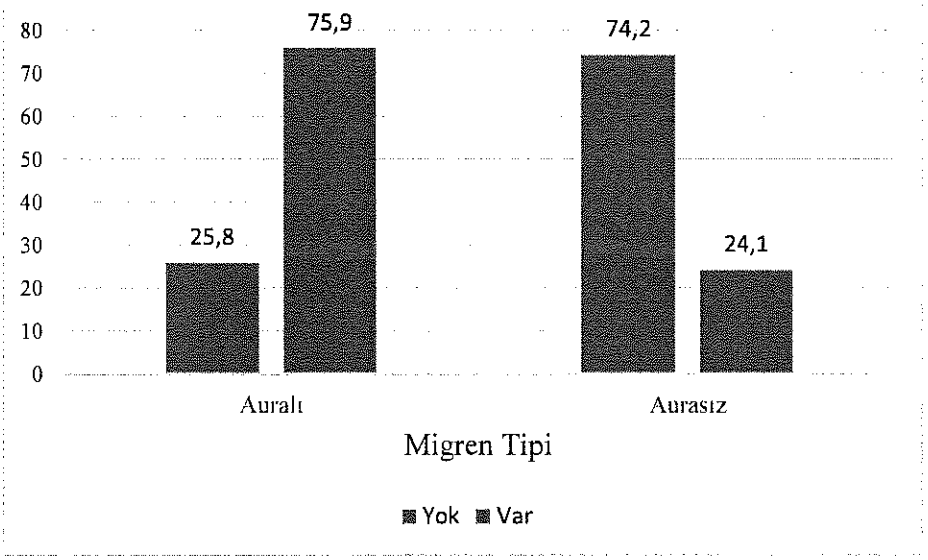
*Ki Kare Karşılaştırma testi, *denek yetersizliğinden test istatistiği verilememiştir.*

Migrenli hastalarda jitter artışı olan lifi olmayan 23 birey aurasız grupta, 8 birey auralı grupta, jitter artışı olan lifleri var olan 7 birey aurasız, 22 birey ise auralı grupta yer almaktadır. Migren tipi bazında bireylerin jitter artışı olan lif dağılımı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0.001$) (Tablo 11).

Tablo 12. Migrenli hastalarda migren tipi bazında jitter artışı olan lif varlığı karşılaştırması

	Migrenli hastalar/ Migren Tipi		**Test İstatistiği**	
Değişkenler	**Aurasız n (%)**	**Auralı n (%)**	χ^2	**P**
Jitter artışı olan lif				
Yok	23 (74.2)	8 (25.8)	15.017	**<0.001**
Var	7 (24.1)	22 (75.9)		

Ki Kare Karşılaştırma testi

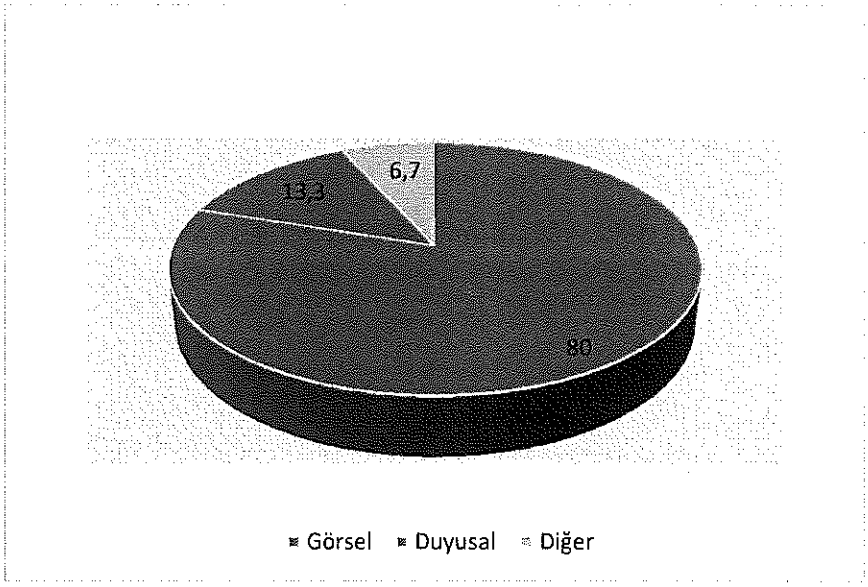


Şekil 9. Migrenli hastalara ait migren tipi bazında jitter artışı olan lif dağılımı

Auralı grupta yer alan bireylerin aura tipleri incelendiğinde 24'ünün görsel, 4'ünün duyusal, 1'i tinnitus şeklinde işitsel aura, 1'i de hem görsel hem duyusal tipte olduğu saptanmıştır (Tablo 13).

Değişkenler	**Auralı (n=29) n (%)**
Aura tipi	
Görsel	24 (80.0)
Duyusal	4 (13.3)
Diğer	2 (6.7)

Tablo 13. Auralı grupta aura tipi sayı ve yüzde dağılımı

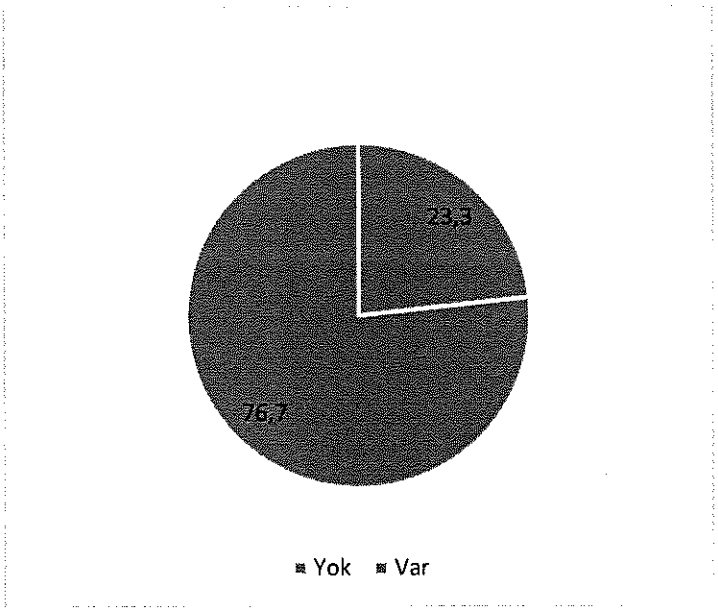


Şekil 10. Auralı grupta yer alan bireylerde aura tipi dağılımı

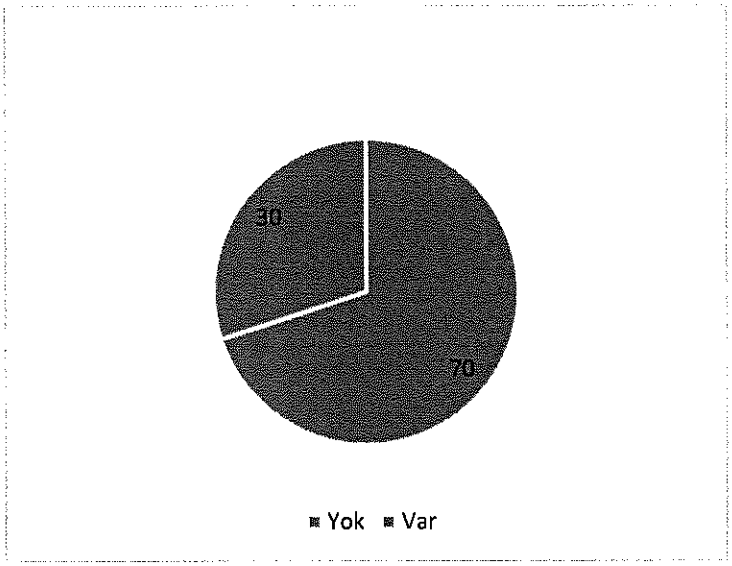
Çalışmada yer alan bireylerden 14'ünün bulantı şikayeti yok, 45'inin var, 42'sinin kusma şikayeti yok, 17'sinin var, 11'inin fotofobisi yok, 48'inin var ve son olarak bireylerin 53'ünde sonofobi var ve 6'sında yoktur (Tablo 14).

Tablo 14. Bireylere ait şikayet sayı ve yüzde dağılımı

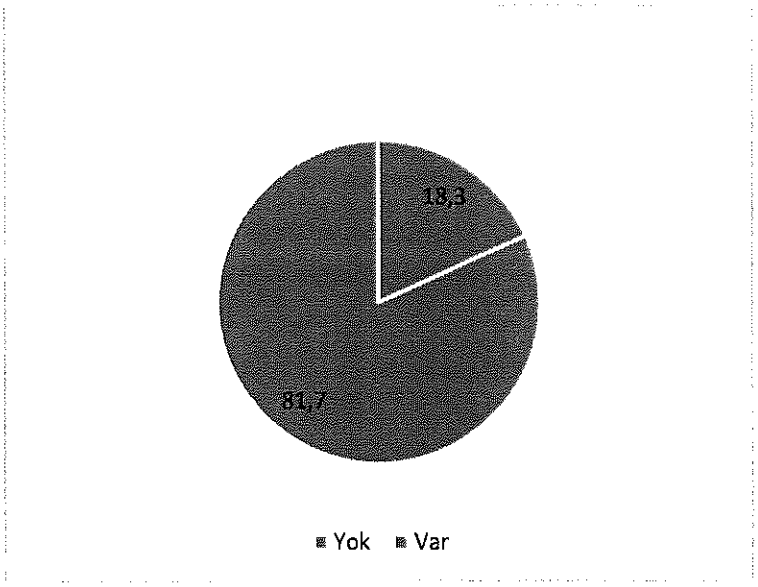
Şikayetler	**Sayı (yüzde) n (%)**
Bulantı	
Yok	14 (23.3)
Var	46 (76.7)
Kusma	
Yok	42 (70.0)
Var	18 (30.0)
Fotofobi	
Yok	11 (18.3)
Var	49 (81.7)
Sonofobi	
Yok	6 (10.0)
Var	54 (90.0)



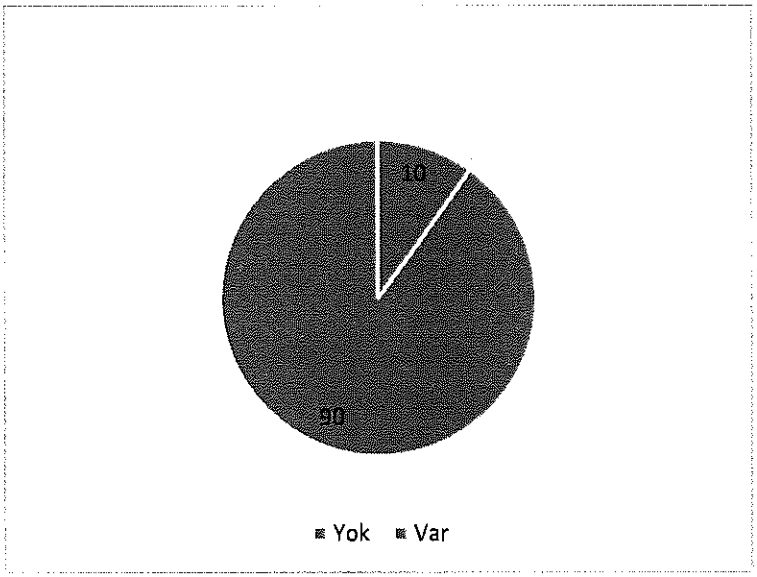
Şekil 11. Bireylere ait bulantı şikayet dağılımı



Şekil 12. Bireylere ait kusma şikayet dağılımı



Şekil 13. Bireylere ait fotofobi dağılımı



Şekil 14. Bireylere ait sonofobi dağılımı

5.TARTIŞMA

Migren, genel popülasyonun % 10-15'ini etkileyen ve sıklıkla teşhis edilmemiş veya yanlış teşhis edilen, hayat kalitesini belirgin şekilde etkileyen, toplum için büyük ekonomik yükü olan, çok yaygın bir hastalıktır (185-187). Migren için patognomonik biyolojik belirteçlerin bulunmamasından dolayı, tanı, tamamen klinik öykü ile ve alternatif bir etiyolojinin hariç tutulmasına dayanarak konulur.

Migrenin yaygınlığı hakkında doğru ve güvenilir bilgi edinmek, toplum üzerindeki yükünü anlamak için esastır. Gelişmiş ülkelerde yapılan migren prevalans çalışmaları baş ağrısının erişkin kadınlarda %15–17; erkeklerde ise %6 oranlarında görüldüğünü göstermektedir (188). Yaygınlık, yaşa göre değişmekte, 40 yaşına kadar artmakta ve daha sonra hem kadınlarda hem erkeklerde düşmektedir. Hem erkek hem de kadınlarda, migrenin prevalans dağılımı, ters U şeklinde bir eğridir. Vurgulanması gereken ikinci önemli nokta, prepubertal dönemde erkeklerde kızlardan bir miktar daha fazla ancak postpubertal dönemde esasen kadınlarda erkeklerden daha fazla görüldüğüdür (189-191). Her ne kadar IHS kriterlerinin kullanımı popülasyona dayalı çalışmalar arasında daha tutarlı bir tabloya yol açsa da, popülasyona dayalı örneklerde bu kriterlerin güvenilirliğini ve geçerliliğini değerlendirmek için çaba gösterilmelidir (188). Ülkemizde gerçekleştirilen çok merkezli bir epidemiyoloji çalışmasında, 15–55 yaş grubunda migren prevalansı genel olarak %16.4, kadınlar için %21.8, erkekler için %10.9 olarak bulunmuştur (192). Bu değerler göreceli olarak yüksek izlenimi vermekle birlikte yakın zamanda batıda yapılmış çalışmalar ile uyumludur. Bir çalışmada hastaların % 86,3'ü kadın ve yaş ortalaması 37,7 yıl ± 11,7 yıl (dağılım 16-80), baş ağrısı süresi 15,0 yıl ve baş ağrısı sıklığı ayda 10 baş ağrısı olarak saptanmıştır (193). Çalışmamızda yer alan bireylerin ise yaş ortalaması 32.18 ± 7.92'idi. En genç birey 18, en yaşlı birey ise 55 yaşındaydı.

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) ve dünyada şişmanlık prevalansı sürekli olarak artmaktadır (194, 195). Aşırı kilo ve şişmanlığın diyabet, dislipidemi, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık ve kanser riskini arttırdığı bilinmektedir. Ayrıca, obezite kronik ağrı durumları ile ilişkilendirilmiştir. Obezite ve migren arasındaki bir bağlantı, obezitenin artan prevalansı nedeniyle ilerde daha da önem taşıyacaktır ve migrenin prevalansı, sıklığı ve ciddiyetinde bir artış nedeni ve önlenmesi için potansiyel bir hedef olabilir (194, 195)(196).Ayrıca, böyle bir bağlantı,

yakın zamanda iskemik inmeve diğer iskemik vasküler olaylar gibi migren ile ilişkili olan komorbidite riskini artırabilir (197).

Dünya Sağlık Örgütü fazla kilolu BMI olarak 25.0 ile 29.9 kg / m2 arasında ve obezite olarak BMI> = 30 kg / m2 olarak tanımlamaktadır (194). Çalışmamızda Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığının belirttiği şekilde BMI: 18,5'un altını zayıf, 18,5-24,9 arasını normal, 25-29,9 arasını fazla kilolu, 30-34,9 arasını 1. Derece obez, 35-39,9 arasını 2. Derece obez, 40'ın üzerini 3. Derece morbid obez olarak değerlendirdik. BMI ve migren arasındaki ilişki halen çelişkili olmasına rağmen, BMI'nin potansiyel bir migren riski olduğunu gösteren bazı çalışmalar mevcuttur(198). Ford ve ark., 7.601 kadın ve erkekte yaptıkları çalışmada, BMI 30 olan hastalarda migren riskinin yüksek olduğu bulmuşlardır (199). Chorążka ve ark.nın, 53 kadın migren hastası ve 36 kontrol grup ile yaptıkları çalışmada, BMI artması ile migrenin sıklığı arasında ilişki bulunmuştur (200). Bigal ve ark.nın çalışmasında, 30.125 katılımcı ile telefonla yapılan görüşmede, yüksek BMI ile migren riski arasında ilişki saptanmaz iken, atakların fazla kilolu ve obez hastalarda daha çok ortaya çıktığı bulunmuştur (201).ABD'de yapılan geniş bir kadın kohort çalışmasında,. BMI ve migren sıklığı arasında J-şeklinde bir ilişki bulunmuştur, bu da BMI <23 kg / m2 ve> BMI> = 35 kg / m2 olan kadınların günlük migren için daha fazla risk altında olduğunu ve bunun için en yüksek riskin bu gruplarda olduğunu göstermektedir. Aktif migreni olan kadınlar arasında, BMI'nin artmasının fotofobi ve sonofobi ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu bulunmştur. Buna karşılık, BMI arttıkça, migrenin tipik aurasının görülmesi ve tipik tek taraflı ağrı özelliği azalmıştır (202). Özellikle, obezite ile yüksek migren sıklığı, fotofobi ve fonofobi gibi migren özellikleri ve migren şiddeti arasında bir ilişki olduğu öne sürülmüştür (203). Ancak İsveç'ten mamogram tarama programına katılan 684 kadını içeren yakın tarihli bir çalışmada BMI ile migren sıklığı, şiddeti ve süresi arasında bir ilişki bulunamamıştır (204). Çalışmamızda ortalama BMI 26.15 ± 4.94, en düşük BMI 16, en yüksek BMI 39 idi. Hastaların 26'sı normal grupta, 1'i zayıf, 19'u fazla kilolu, 9'u 1. Derece obez ve 5'i 2. Derece obez grupta yer almaktadır. Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak hastaların çoğu normal kilolu olarak değerlendirilmiştir. Migren ile BMI arasında istatisktiksel olarak anlamlılık yaratacak bir ilişki saptanmamıştır. Tüm bu sonuçlara bakılınca, BMI ve migrenin özellikleri arasındaki ilişki ve migren sıklığı arasındaki ilişkinin şekli belirsizliğini korumaktadır (204, 205).

Ailede migren öyküsü migren için en güçlü ve tutarlı risk faktörüdür ve migren hastalarının kontrol grubuna göre 2-3 kat daha fazla migren riski vardır (206, 207). Ailede hastalık öyküsü bulunması klinik değerlendirme ve tedavi kararları için ve ayrıca migrenin altında yatan genetik faktörleri belirlemek için önemlidir.

Migren ile ilgili çoğu aile araştırması, akrabalar ile doğrudan görüşmeden ziyade, migren hastalarından elde edilen migren semptomları ve belirtileri ile ilgili aile öyküsü raporlarına dayanmaktadır (208, 209). Migrenin geçerliliğini sistematik olarak değerlendiren ve IHS kriterlerini kullanan bir aile çalışması akrabalarda migren bulunmasının hafife alındığını tespit etmiştir (210). Aynı şekilde, Ottman ve arkadaşları, akrabalardaki migren ile ilgili bilgi veren raporlarda yüksek bir yanlış negatif oran (ve düşük duyarlılık) bildirmişlerdir (211). Ottman ve arkadaşları şiddetli baş ağrısı için % 48 ve migren için % 44 duyarlılık bildirmişlerdir ve Russell ve arkadaşları % 49 duyarlılık, Tarannum M Lateef ve arkadaşlarını çalışmasında ise %39 bulmuşlardır (210-212). Danimarka'da yapılan IHS tanı kriterlerine göre teşhis edilen aurasız migrenli 121 ve auralı migrenli 72 hastanın alındığı bir çalışmada, birinci derece akrabalarında aurasız migren bulunanlarda genel popülasyon ile karşılaştırıldığında üç kat daha sık aurasız migren görüldüğü, birinci derece akrabalarında auralı migren bulunan kişilerde ise hem auralı hem aurasız migrenin iki kat fazla olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma hem auralı hem aurasız migrenin genetik olarak belirlendiğini göstermektedir (209). Bizim çalışmamızda auralı migrenlilerde %48,9; aurasız migrenlilerde ise %51,1 aile öyküsü olduğu görülmüştür. Bu sonuç migren tipi bazında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p= 0.766).

Vizuel aura en sık gözlenen aura olup %90 oranında görüldüğü bilinmektedir (1, 70). Çalışmaya dahil olan 30 tipik auralı migren hastasının 24'ünde görsel, 4'ünde duyusal, 1'inde kulak çınlaması şeklinde işitsel aura, 1'inde ise hem görsel hem duyusal aura tespit edilmiştir. Bu sonuçlar da genel literatür ile uyumludur.

Çalışmada yer alan bireylerden 14'ünün bulantı şikayeti yok, 46'inin var, 42'sinin kusma şikayeti yok, 18'sinin var, 11'inin fotofobisi yok, 49'inin var ve son olarak bireylerin 54'ünde sonofobi var ve 6'sında yoktu. Çalışmada yer alan bireylerden % 76,7'sinde bulantı, % 30'unda kusma, % 81,7'sinde fotofobi ve son olarak bireylerin % 54'ünde sonofobi mevcuttu. Çalışmamızda, migren semptomlarından fotofobi ve sonofobinin görülme sıklığı, önceki çalışmaların sonuçlarına benzer olarak saptandı. 1999 yılında ABD'de yapılan bir çalışmada,

migren hastalarından % 82'sinde fotofobi, % 77'sinde fonofobi, % 75'inde bulantı ve % 30'unda kusma tespit edilmiştir (189). Yine Amerika'da yapılan diğer bir çalışmada, fotofobi % 65, bulantı % 45 oranında tespit edilmiştir (213). Çalışmalar arasındaki farklı sonuçlar toplumların genetik özelliklerinden kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda migren baş ağrısı varlığı yıl olarak hastalara sorulmuştur. Migren baş ağrısı yıl ortalaması 8.00 ± 7.12 dir. En kısa süreli migren baş ağrısı olan hastanın 1 yıl, en uzun süreli olanın ise 35 yıldır migren tipi baş ağrısı mevcuttu.

2007 yılında Lipton ve arkadaşları tarafından ABD'de 162,576 kişiyle yapılan ve aylık migren atak sıklığına bakılan bir prevalans çalışmasında hastaların % 23,4'üne ayda 1'den az, % 62,7'sinde ayda 1-4, % 9,6'sında ayda 5-9, % 4,2'sinde ayda 9-14 kez atak olduğu görülmüştür (80). Ertaş ve arkadaşları tarafından ülkemizde yapılan ve 2012 yılında bir prevalans çalışmasında ortalama aylık atak sayısı erkeklerde 5.7 ± 6, kadınlarda ise 6.0 ± 6 olarak saptanmıştır (13). Çalışmamızde ise bireylerin atak sıklığına bakıldığında; bireylerin 1'i ayda 1 den az, 5'i ayda 1, 15'i ayda 2-3 kez, 13'si haftada 1, 19'u haftada 2-3, 7'si ise her gün atak geçirmektedir. Yüzde olarak değerlendirilecek olursa % 1,7'si ayda 1 den az, %8,3'i ayda 1, %25'i ayda 2-3 kez, 21,7'si haftada 1, % 31,7'si haftada 2-3, % 7'si ise her gün atak geçirmektedir.

Atak süresi olarak değerlendirildiğinde yine Ertaş ve arkadaşları tarafından ülkemizde 2012 yılında yapılan prevalans çalışmasında ortalama atak süresi ortalaması 35.1 ± 72 h olarak saptanmıştır (13). Kelman tarafından 2006 yılında ABD'de 1,283 hasta ile yapılan bir prevalans çalışmasında baş ağrısı süresi ortalaması en az 12 saat, en fazla 48 saat, ortalama 24 saat olarak bulunmuştur (214). Çalışmamızda ise atak sürelerine bakıldığında ise hastaların 9'u 12 saatten az, 2'si 12 saat-1 gün arası, 21'i 1 gün, 15'i 2 gün ve 12'sinin atak süresi ise 3 gün olarak belirtmiştir. Yüzde olarak bakılacak olursa %15 hasta atak süresinin 12 saatten az olduğunu, %3.3 hasta 12 saat-1 gün arası olduğunu, %21 hasta 1 gün sürdüğünü, % 26,7 hasta 2 gün sürdüğünü, % 20 hasta ise 3 gün boyunca sürdüğünün belirtmiştir. 3 günden daha uzun süren atak tarifleyen olmamıştır. Bu sonuçlar diğer çalışmalarla benzerdir.

Migren, Dünya Sağlık Örgütünün verilerine göre migren en sık görülen üçüncü yakınmadır ve özürlülükte yedinci sırada yer almaktadır. Baş ağrısının orta ve ağır şiddette olması temel tanı kriterlerindendir (1). Migren, atak günleri ve baş ağrısı günlerle seyreden tipik bir heterojendir bozukluktur. Ancak ataklar epizodik olarak

tekrar eder ve yaşam boyunca mevcut olabilir. En az % 70 hastada, ağrı normal aktiviteyi sınırlandırır veya engeller. Baş hareketleri ve fiziksel aktivite genellikle ağrıyı kötüleştirir, böylece hastalar hareketten kaçınma ve mümkünse yatmayı tercih ederler. Ağrıyla ilişkili fenomenler de performansı etkiler. Mide bulantısı, fotofobi, sonofobi - bazı durumlarda, kusma veya ishal, asteni, titreme, bulanık görme, duyusal uyaranlara toleransın düşmesi, aura'nın geçici nörolojik fenomenlerinin tümü, hastaların fiziksel ve entelektüel performansını olumsuz yönde etkilemeye katkıda bulunur. Bazı hastalar migren yüzünden işi bırakıp eve gitmek zorunda kalırlar, iş yerinde kalan çoğu kişinin de performans ve verimliliği düşer. Bu, işle ilgili artan bir güvensizlikle sonuçlanır ve hastaların kariyeri olumsuz etkilenebilir. İş dışındaki faaliyetler de bozulmuştur. Hastaların % 30'u ise baş ağrıları nedeniyle aile ilişkileri ya da sosyal ilişkilerinde olumsuz geri çekilme yaşamaktadır (187). Baş ağrısının neden olduğu tolaransta düşme nedeniyle kişinin eşiyle ve cinsel hayatında olumsuz etkiler görülebilmektedir (215). Migrenin bu doğal seyri baş ağrısının şiddetini ve hastanın hayatını ne kadar etkilediğini değerlendirmek için bir ölçek oluşturulması gereğini doğurmuştur. 1994 yılında Jacobson ve ark. ilk baş ağrısı sakatlık envanterini yayınladılar. Bu envanter 25 soru içerir ve sorular duygusal ve işlevsel alanlara yöneliktir (216). Daha yakın zamanlarda, iki ek baş ağrısı anketi geliştirildi: HIT-6; İnternette mevcut baş ağrısı etki testi (headache impact test -HIT-DynHA) [11] ve 24 saatlik başağrısı özürlülük anketi (24-hour headache disability questionnaire Disq 24), sakatlığı (aile-sosyal faaliyetler, iş faaliyetleri ve duygular-duygular gibi 3 alana olan etkisini günlük olarak ölçmek için tasarlanmıştır (215). Lipton, Stewart ve Von Korff grubu bir dizi daha özürlülük aracı geliştirilmiştir (215). MIDAS anketi, baş ağrısı ile ilişkili engelliliği değerlendirmek için en geniş kapsamlı çalışılan araçtır. Kullanımı oldukça basittir ve bilimsel olarak onaylanmıştır (217).

Çalışmamızda da iş, ev hayatı aile ve sosyal yaşam alanlarında yeti yitimini ölçmek için MIDAS ölçeğinin Türkçe çevirisi kullanılmıştır (180). Bu formu seçmemimizin nedeni kısa olması, kolay tamamlanması, kolay puanlanması ve Türkçe konuşan hastalarda geçerliliğinin ve güvenilirliğinin belirlenmiş olmasıdır(181). Puan ortalaması auralılarda 28,5, aurasızlarda 25,53, migren tipi gözetmeksizin ise 27,32 olarak hesaplanmıştır. 6 hastada MIDAS puanına göre günlük aktivitelerde hiç kayıp yoktur ya da çok az kayıp bulunmaktadır. 15 hastada hafif, 12 hastada orta derecede ve 27 hastada ciddi derecede kayıp tespit edilmiştir. Yüzde olarak belirtilecek olursa

%10 hastada MIDAS puanına göre Evre 1 günlük aktivitelerde hiç kayıp yoktur ya da çok az kayıp bulunmaktadır. %25 hastada evre 2 hafif, %20 hastada evre 3 orta derecede ve evre 4 % 45 hastada ciddi derecede kayıp tespit edilmiştir. Migrene bağlı olarak iş, ev hayatı ve sosyal yaşam alanlarında yeti yitimi oranı ile MIDAS grubu ile değişmemekteydi. Amerika'da 1999 yılında yapılan bir çalışmada migrenli hastaların MIDAS skorları karşılaştırılmış ve hastaların % 18,2'si evre 1, % 16,5'i evre 2, %27,3'ü evre 3 ve %38,1'i evre 4 kayıp olduğu saptanmıştır (63) Fransa'da Henry ve ark. tarafından 2002'de yapılan bir çalışmada % 74.7 (Evre 1), % 13.3 (Evre 2), % 7.7 (Evre 3), and % 4.3 (Evre 4). MIDAS grade 3 veya 4 olan migrenlilerin prevalansı % 1.6 olarak bulunmuştur (218). Bu sonuçlar çalışmamızdan farklıdır. Çalışmamızda en sık olarak neredeyse grubun yarısını migrenin hayatında ciddi derecede kayba neden olduğu hastalar oluşturmaktadır. Bu farklılık genetik ve çevresel farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir.

Migren ağırlıklı olarak bir kadın hastalığıdır. Menarş, adet, hamilelik ve menopoz ve hatta hormonal kontraseptifler ve hormon replasman tedavisi migren oluşumunu etkileyebilir. Migren genellikle menarştan sonra başlar, menstrüasyonun hemen öncesinde veya mens günlerinde daha sık görülür, hamilelik ve menopoz sırasında da iyileşir. Bu değişikliklere hücresel uyarılabilirlik veya beyin damarlanması üzerindeki etkileri nedeniyle östrojen seviyelerinin dalgalanması aracılık eder. Östrojen çekilmesinin başağrısı üzerindeki potansiyel etkisini bildiren orijinal çalışma 30 yıldan uzun bir süre önce yapılmıştır (219). Östrojenler hücresel uyarılabilirlikte veya beyin damarlanmasında etkilidirler. Sex steroidleri kan-beyin bariyerini pasif difüzyonla geçer, beyin seviyeleri kan seviyelerini yansıtır ve ayrıca merkezi sinir sistemi içinde de üretilirler (220, 221). Östrojen ve progesteron, migren patofizyolojisinde yer alan ağrı işleme ağlarını ve endoteli etkileyebilir. Serotonin, norepinefrin, dopamin ve endorfinler dahil olmak üzere östrojenler ve beyin nörotransmitterleri arasındaki ilişkiler doğrulanmıştır (222). Östrojen, nöronal eksitabiliteyi potansiyel olarak artıran glutaminerjik sistemi kolaylaştırır. Bu etki, nöronal reaktiviteyi baskılayan GABAerjik sistemleri aktive eden progesteron ile modüle edilir (223). Migren patofizyolojisinde yer alan kortikal yayılım depresyonunun indüklenmesi, glutamaterjik geçişe bağlıdır (224).

İtalya'da yapılmış bir çalışmada adetler sırasında migren ve menstüel migren aurasız migren hastalarında, auralı migren hastalarından anlamlı olarak daha yüksek

bir yüzdede görülmüş iki grup hasta arasında menarş, menopoz sonrası, doğum sonrası dönemde veya oral kontraseptiflerin erken dönemlerinde migren başlangıcı açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir (225). Ayrıca, her iki hasta grubu da hamilelik, oral kontraseptif kullanımı ve menopozda benzer bir migren seyri göstermiştir. Auralı migren ve aura ataksız migren olan sekiz hasta, oral kontraseptif alımın ilk dönemlerinde aura semptomunun ilk kez ortaya çıktığını bildirmiştir (225). Bu bulgular gonadal hormon dalgalanmasının her iki migren tipini etkileyebileceğini düşündürmektedir. İsveç'te yapılan bir başka çalışmada ise; migrensiz kadınların yüzde yirmi biri ve auralı migren hastalarının % 4'ü menstrüel siklusun -2 ila +3 günleri arasında ataklarının % 75'ini yaşadığı, migren ve menarş, gebelik, gebeliğe bağlı komplikasyonlar ve menopoz şikayetleri arasındaki ilişkilerin genellikle önemli bir farkının olmadığı görülmüştür. Auralı migrenin menopozla ilişkisi olmadığı bulunmuştur (226). Çalışmamızda ise aurasız migrenli bireylerin %51,9'unda auralı migrenlilerin ise %48,1'inde migrenin menstrüel siklus ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Migren tipi bazında menstrüel siklus ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir.

Kelman tarafından 2006 yılında ABD'de 1,283 hasta ile yapılan bir prevalans çalışmasında baş ağrısı şiddeti ortalamalarına bakılmış ve ortalama yoğunluk 7/10, minimum 4/10 ve maksimum 10/10 olarak bulunmuştur (214). Ertaş ve arkadaşları tarafından ülkemizde 2012 yılında yapılan prevalans çalışmasında baş ağrısı şiddeti sorulduğunda hastaların % 6,8'i baş ağrılarının hafif, % 39'u orta, % 54,2'si ise şiddetli olarak değerlendirmiştir (13). Çalışmamızda baş ağrısı şiddetini değerlendirmek için Sayısal Değerlendirme Skalası (Numeric Pain Rating Scale - NRS) uygulanmıştır. Bu migren baş ağrı şiddetini hasta bazında ölçmeye yarayan bir testtir (183). Hastalardan baş ağrısı olmama durumunu "0", olabilecek en şiddetli baş ağrısını "10" olarak düşünmeleri istendikten sonra, son 3 ay içindeki baş ağrılarına sıfırdan ona kadar ortalama bir puan vermeleri istenmektedir. Çalışmamızda NRS ortalaması 7.48 ± 1.68 olarak saptanmıştır. Yani hastaların çoğu baş ağrısının şiddetli olduğunu belirtmiştir. Bu literatürdeki diğer çalışmalarla uyumludur.

İlk bakışta elektrofizyolojik yöntemler migren patofizyolojisini anlamada yararlı yöntemler gibi görülmemektedir ancak bazı ilginç sonuçlar bu hasta grubunda spesifik EMG yöntemlerine başvurarak ortaya çıkmıştır. Migren de elekrofizyolojik çalışmaların çok büyük kısmı kortikal hiper eksitabilte hipotezine dayanarak dizayn

edilmiştir. Oysa özellikle auralı migren ve alt gruplarında genetik kanolopatiler suçlanır ve migrenin genetik geçişli bir kanalopati olduğu tezi bizi migrende nöromuskuler bozuklukları da incelemeye itmektedir. Biz çalışmamızda migrenin temelinde yatan patofizyolojik temellerden birinin de bir kanalopati olduğu düşüncesi ile migren heterojen alt gruplarında TLEMG yöntemi ile var olduğunu speküle ettiğimiz nöromuskuler ileti anormalliklerini ortaya çıkarmayı amaçladık.

Çalışmamızda kontrol grubunda yer alan bireylerin en yüksek jitter ortalaması ile migrenli hastaların en yüksek jitter ortalaması değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir. Migrenli hastaların en yüksek jitter değerleri daha yüksektir. Ortalama MCD değerleri auralı migrenli hastalarda aurasız migrenli hastalara göre anlamlı olarak yüksekti. Ayrıca ortalama MCD değerleri auralı migrenlilerde sağlıklı kontrollere göre de yüksek bulundu. Migrenli hastalarda tip ayrımı yapılmaksızın jitter artışı olan lif sayısı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Migrenli hastalarda jitter artışı olan lifleri var olan 7 birey aurasız, 22 birey ise auralı grupta yer almaktadır. Migren tipi bazında bireylerin jitter artışı olan lif dağılımı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir. İncelenen motor son plağın işlev bozukluğunu gösteren bu bulguya kontrol grubundan elde edilen hiçbir jitter değerinde rastlanmamıştır. Hasta grubu anormal derecede yüksek bulunan jitter değerlerinin sayısı bakımından kontrol grubu ile kıyaslandığında, iki grup arasında anlamlı derecede bir farkın olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgular migren grubunda sağlıklı kontrollere kıyasla motor son plak işlevlerinin bozuk olması yönünde bir eğilimin bulunduğunu göstermiştir.

TLEMG insan deneklerde in vivo nöromüsküler bileşke performanslarını değerlendiren en iyi ve en güvenli nörofizyolojik yöntemdir. Her ne kadar migren hastalarında nöromüsküler iletimin anormal olduğunu öne süren öncelikli klinik bir neden yoksa ve bazı çalışmalarda farklı sonuçlar olsa da (227), bazı çalışmalarda (165, 228) bazı migren alt gruplarında bu tür hafif subklinik anormallikler bulunmuştur.

Migrende bulunan nöromüsküler iletim bozukluğundan presinaptik P\Q tipi kalsiyum kanallarındaki genetik anormalliğin sorumlu olduğu daha önceki çalışmalarda ortaya konulmuştur (161, 164, 165). Migrende nöromüsküler defekt fikri, nörotransmiter asetilkolinin salınımına aracılık ettiği motor sinir terminallerinde P/Q tipi kalsiyum kanallarının porlar oluşturucu alt birimini kodlayan CACNA1A genindeki mutasyonların, kalıtsal nadir bir migren formunda, ailesel hemiplejik migrende, ortaya çıkmasına dayanıyordu. CACNA1A geninin 19p13 kromozomu

üzerindeki mutasyonları, ilk önce epizodik ataksi tip 2 ve spino-serebellar ataksi tip 6 olan hastalarda tanımlanmıştır (36). CACNA1A mutasyonlarının hemiplejik migreni olan ailelerin yaklaşık %50'sinde mevcut olduğu gösterilmiştir. T666M mutasyonu, FHM'deki en sık görülen CACNA1A mutasyonudur (229, 230). CACNA1A genindeki mutasyonlar, serebellar ataksi veya zihinsel geriliği olan serebral atrofi ile ilişkili sporadik hemiplejik migren hastalarında da bulunmuştur (231). Terwindt ve ark. serebellar semptomları olmayan sporadik hemiplejik migren ve bir CACNA1A mutasyonu olan bir hastayı tarif etmişlerdir (232). İlişkilendirme çalışmaları CACNA1A'nın ayrıca özellikle uzamış auralı migren olmak üzere diğer migren türlerinde de rol alabileceğine dair kanıtlar sağlamıştır CACNA1A, presinaptik membrandaki asetilkolin salınımından sorumlu olan ve motor sinir terminallerinde bulunan nöronal voltaj kapılı P/Q tipi kalsiyum kanalını kodlar. Bu nedenle disfonksiyonları nöromüsküler transmisyonun bozulmasına neden olabilir. Voltaj kapılı P/Q tipi kalsiyum kanallarına karşı antikorlar, Lambert – Eaton myastenik sendromunda gözlenen nöromüsküler iletim bozukluğuna neden olur (170). Her ne kadar CACNA1A mutasyonlarının varlığını doğrulamak için DNA analizi gerekli olsa da, TLEMG auralı migren hastalarında değerli bir tanı aracı olarak kabul edilebilir.

Migren hastalarında nöromüsküler sinaptik iletimdeki subklinik anormalliklerin varlığını TLEMG yöntemiyle gösteren ilk çalışma 1999 yılında Ambrosini ve arkadaşları tarafından, tipik migren formları olan bazı hastalarda, yapılmış ve Neuroscience Letters'da yayınlanmıştır (165). Çalışmaya yaş ortalaması 36.4±10.8 olan, 6 erkek ve 8 kadın toplam 14 kontrol grubu alınmış ve bu grup 6 erkek 13 kadından oluşan yaş ortalaması 33.6 ± 12.3 olan 19 auralı migren hastası ile karşılaştırılmıştır. Hastalar ya hiçbir ilaç kullanmamakta ya da 3 gün öncesinden ilaç alımı kesilmiştir. Monopolar iğne ile radial sinirden uyarım ile stimule ve tek lif iğnesi ile EDC'den Nicoletw Viking IV EMG cihazı kayıtlama ile yapılmıştır. 10 Hz'lik stimülasyon sıklığı uygulanmış ve her hastadan 18 kas lifi kayıtlaması yapılmış ve MCD hesaplanmıştır. Ortalama MCD 25 üzerinde olan ya da MCD'lerin %10'u 40'ı geçen değerler anormal kabul edilmiştir. Kontrol grubunda hiçbir anormal değer ya da blok saptanmamıştır. 19 migren hastasının 10'unda ise en az bir anormal değer saptanmıştır (165).

Domitrz ve arkadaşlarının 2005'te yaptığı ve Cephalalgia'da yayınlanan 26 migren hastası ve 20 sağlıklı kontrolle yapılan çalışmasında, migren hastaları aurasız

migrenliler, görsel auralı migrenliler ve görsel aura dışı aurası olan migrenliler olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır (228). Deneklerin yaş ortalaması 41'idi. Ekstansör digitorum communis kasının volünter TLEMG Stalberg ve arkadaşları tarafından tarif edilen şekilde yapılmıştır (107). EMG cihazı olarak Keypoint electromyograph (Medtronic, Skovlunde, Denmark) kullanılmıştır. 20 potansiyel çift alınmış, MCD ve jitter hesaplanmış. 55 üzerindeki MCD değerleri ve bloklar kaydedilmiştir. Sonuçlar, laboratuvar referans değerleriyle karşılaştırılmış ve ortalama MCD 33,8 msn'yi aştığında veya iki veya daha fazla çiftte 55'in üstünde MCD saptanırsa anormal kabul edilmiştir. Tüm migren hastaları interiktal olarak değerlendirilmiştir. Nöromüsküler bileşke bozukluğu hemiplejik migren, parestezi şeklinde aura ve konuşma güçlüğü şeklinde aura olan hastaların yarısında saptanmıştır (6/12). Görsel auralı grupta sadece bir hastada anormallik bulunmuştur. Tüm migrenlerde mevcut olan bireysel MCD değerleri normalin üst sınırına yakın olarak saptanmış birkaç potansiyel çiftte, MCD değerleri 55 ms'yi aşmış ancak hiç blok saptanmamıştır. Bu da nöromüsküler kavşakta ılımlı bir bozukluk olarak yorumlanmıştır. Bu sonuçlar çalışmacılar tarafından, nöromüsküler kavşağın güvenlik faktöründe hafif, ancak genel bir azalma olarak ve nöromüsküler transmisyon anormalliklerinin daha önce bildirildiğinden daha hafif olabileceğini göstermekte şeklinde yorumlanmıştır. Bu çalışmada kullanıldığı gibi volünter aktivasyonlu TLEMG, aksonal stimülasyonlu TLEMG ile çalışıldığında eşik altı stimülasyon olabilmesi nedeniyle artmış jitter veya aksonal blokaj riskini azaltmaktadır (227). Epizodik ataksi tip 2, hemiplejik migren ve muhtemelen uzamış auralı migren hastalarının bazılarının, hafif nöromüsküler bileşke bozukluğu olan FHM hastaları ile birlikte, CACNA1A mutasyonlarının klinik bir devamlılığını temsil etmesi mümkündür.

Mustafa Ertaş ve Barış Baslo'nun 2003 Yılında yaptığı ve Headache'de yayınlanan çalışmasında yaşları 22 ile 34 arasında değişen, 4 kadın ve 2 erkek olmak üzere 6 epizodik küme baş ağrılı hasta ve yaşları 16 ile 37 arasında değişen 3 kadın ve 3 erkekten oluşan 6 sağlıklı gönüllü alınmıştır (233). Hastalar interiktal dönemde değerlendirilmiş ve bu dönemde hiçbir profilaktik ilaç kullanmamaktaydılar. Tek lif iğnesi (#22596; Medelec Lt, Old Woking, Surrey, U.K) ile Volünter TLEMG Keypoint electromyograph (version 3.00, Medtronic Dantec, Skovlunde, Denmark cihazı ile EDC kasından yapılmıştır. 20 potansiyel çifti kaydedilmiştir. MCD 55 üzerinde ise anormal kabul edilmiştir. Kontrol grubunun tamamında normal

nöromüsküler iletim saptanmıştır. Küme grubunda ise 1 hastada 4, 1 hastada 3, bir hastada ise 5 lifte anormal jitter saptanmıştır. Bu hastalarda nöromüsküler iletimde bozukluk olduğu düşünülmüştür. 1 hastada ise 2 lifte ortalama MCD yüksek bulunmuş ve nöromüsküler iletimde sınırda bozukluk olduğu düşünülmüştür (233).

Barış Baslo ve Arzu Çoban'ın 2004 yılında yaptığı çalışmada ise yaş ortalaması 36,02 olan 68 kadın, 61 erkekten oluşan primer baş ağrılı 129 hasta ve 10 normal sağlıklı kontrol alınmıştır (234). Çalışmaya auralı migren grubunda 36, kronik küme tipi baş ağrısı grubunda 5, epizodik küme tipi baş ağrısı grubunda 46, infarkt olmaksızın dirençli auralı migren grubunda 4, sporadik hemiplejik migren grubunda 18, hemikranya grubunda 3, FHM grubunda 4, baziler migren grubunda 6, aurasız migren grubunda 4, retinal migren grubunda 1, oftalmoplejik migren grubunda ise 2 hasta alınmıştır. EDC kasında istemli kası sırasmda tek-lif EMG çalışması gerçekleştirilerek 20 farklı tek-lif potansiyel çifti kaydedilmiştir. Toplam 129 primer baş ağrılı hastanın 20 tanesinde nöromüsküler iletim bozuk, diğer 18 hastada nöromüsküler iletimdeki bozukluk sınırda, geriye kalan 91 hastanın ise nöromüsküler iletimi normal olarak saptanmıştır. Hasta grubundaki jitter değeri ortalaması 27.9 ± 18.7 msn ve kontrol grubundaki jitter değeri ortalaması 23.7 ± 7.8 msn olarak saptanmıştır. Kıyaslandığında iki grup arasında anlamlı bir farkın olmadığı,($p< 0.06$, Mann- Whitney U), ancak anormal jittere sahip lif sayısı kıyaslandığında hasta grubunda kontrole göre belirgin fazla olduğu görülmüştür. Bu çalışmada, yüksek sayıdaki primer baş ağrısı sendromlu hasta grubunda motor son plak işlevlerinin bozuk olduğu tek-lif EMG yöntemi ile gösterilmiştir (234).

Ambrosini ve arkadaşlarının 2003 yılında yine Cephalalgia'da yayımlanan migrende asetozolamid etkinliğini araştırdığı çalışmasında 2'si aurasız, 1 i uzamış auralı, 2'si auralı olmak üzere 5 migren hastası üzerinde çalışılmıştır (179). Bu hastaların yaşları 21 ile 51 arasında değişmekteymiş ve yaş ortalaması 33'dü. Stimülasyonlu TLEMG EDC kasından Viking IV device (NicoletH Biomedical, Madison, WI, USA) ile uygulanmıştır. Stimülasyon kazanımları her son plak için 100 kez ve stimülasyon oranı ise 10 Hz şeklindeydi. Her hastadan 25 son plak potansiyeli kayıt edilmiştir. 16 sağlıklı gönüllü ile karşılaştırılmıştır. Ortalama MCD bu grupta 17.0 ±2.65 ms olarak saptanmıştır. MCD değerinin 23'ten büyük olması anormal kabul edilmiştir. Hastalara tedavi öncesi bir TLEMG yapılmıştır. Daha sonra asetozolamid tedavisi 250 mg 2x1 olarak başlanmıştır. 4-16 hafta (ortalama 10 hafta)

sonra ikinci bir kontrol TLEMG aynı kişi tarafından çift kör olarak yapılmış, ortalama MCD ilk kayıtta 23,1 (aralık 18.4– 29.9 ms) ikinci kayıta 16.9 ms (aralık 13.7–19.0 ms) olarak saptanmıştır. MCD değeri normal değerin üstünde olan 3 hastanın değerleri asetozolamid tedavisi sonrasında normale gerilemiştir. İlk TLEMG seansında, kayıtlı tüm hastaların 'son plak anormallikleri' varmış ve anormal MCD değerleri olan bireylerin ortalama medyan yüzdesi % 6.25 (% 5-13.3) idi. Birkaç hafta asetazolamid tedavisinden sonra yapılan ikinci kayıtta, "son plak anormallikleri" kaybolmuştur. Asetazolamidin, EA-2 ve FHM gibi P/Q tipi kalsiyum kanalopatilerinde etkinlik gösterdiği daha önce de gösterilmiştir (235). Ayrıca CACNA1A mutasyonları ve belirgin TLEMG anormallikleri bulunan üç EA-2 hastasında işlev kaybına karşı etkili olduğu bulunmuştur (236). Bu bozukluklarda kalsiyum kanal fonksiyonlarını geliştirdiği düşünülen mekanizmalar ise iyi anlaşılmamıştır. Asezolamid'in metabolik asidoz oluşturduğu bilinmektedir. Ancak asidik bir pH, nöromüsküler kavşak üzerinde oldukça olumsuz bir etkiye sahiptir, kurbağa kasındaki sinir uyarıları tarafından salınan asetilkolinin kuanta sayısını ve uç plaka potansiyellerinin genliğini azalttığı daha önce gösterilmiştir (237). Metabolik asidoz, nöromüsküler iletim üzerinde etkili olan serbest kalsiyum ve magnezyum iyonlarını değiştirebilir. İyonize Mg'nin nöromüsküler iletimi baskılayan nöromüsküler bileşkedeki Ca kaynaklı nörotransmitter salınımını antagonize ettiği bilinmektedir (238). Migrende beyin, periferik kan hücrelerindeve serumda nöromüsküler iletim üzerinde etkili olacağı düşünülen Mg 'da bir azalma olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle, azaltılmış Mg seviyesinin, migrenlerde gözlenen nöromüsküler geçişlerin hafif bozulmasında bir rol oynaması ve bunun asetazolamid kaynaklı asidoz ile tersine çevrilmesinin burada gösterilen TLEMG çalışmalarının normalleşmesini açıklaması olasılığı düşüktür.Asetazolamid, iyonize Ca artışı veya sarkolemma K tipi Ca kanalları için gösterilene benzer şekilde P/Q tipi Ca kanal fonksiyonu üzerindeki doğrudan bir etki yoluyla nörotransmisyonu iyileştiriyor olabilir (239). Bu veriler, asetazolamidin, hayvanlar üzerindeki çalışmalarda zaten gösterildiği gibi kortikal yayılım depresyonunun hem oluşumunu hem de kortikal uzantısını azaltabileceğini göstermektedir (240). Auralı migren ayrıca CADASIL spektrumunun bir parçası olarak ortaya çıktığında da asetazolamid tedavisi ile iyileştirilebilir (241). Bu etki, geçici olarak oligaemik kortikal bölgelerde artan bir perfüzyona bağlanmıştır. Kaslarda artmış kan akışı, asetazolamidin nöromüsküler kavşak üzerindeki etkilerinde önemli değildir, çünkü artan kas sıcaklığı nöromüsküler geçişi iyileştirmez (242).

Biz de yaptığımız çalışmada tüm bu çalışmalarla uyumlu olarak auralı migren hastalarında subklinik nöromuskuler ileti bozukluklarının olduğunu doğruladık. Ayrıca heterojen migren alt gruplarında da bu nöromuskuler ileti defektlerinin olduğunu ortaya koyduk. Nöromuskuler iletinin subklinik defekti migrenli hastalarda TLEMG yöntemi ile gösterilebilir ve bu tip bozukluklar konusunda bilgilerimizin artması migren gibi genç erişkin yaşlarda yaşam kalitesini ciddi şekilde bozan bir hastalıkta yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilebilmesinde fikir verici olabilir.

Bugüne kadar yapılan çalışmalara teknik olarak bakılacak olursa; Ambrosini ve ark. (3, 165, 178) EDC'nin stimülasyonlu TLEMG'sini, Domitrz ve ark. (228), Ertas ve Baslo (233) ve Çoban (159) volunter EDC kontraksiyonlu TLEMG ve Terwindt ve ark. (227) frontalis kası stimülasyonu TLEMG kullanmışlardır. Bu çalışmalar bu nedenle heterojendir ve elde edilen sonuçların birebir karşılaştırılması uygun değildir. Bizim çalışmamızda ise diğerlerinden farklı olarak frontalis kasından volünter TLEMG yapılmıştır.

Migren hastalarında TLEMG anormalliklerinin varlığının değerlendirilmesinde en kritik noktalardan biri, ölçülecek elektrofizyolojik parametreleri ve normatif değerlerini saptamaktır. Birçok çalışmada (165, 178, 179, 227) ortalama kontrol grubundaki migren değerlerini sağlıklı kontrollerle karşılaştırmak için ortalama MCD değerleri kullanılmış; bazılarında nöromüsküler iletim anormallikleri, her kayıtta anormal ortalama MCD değerlerine sahip tek liflerin yüzdesi ile de değerlendirilmiştir. (3, 165, 179, 228). Ancak, literatürde bildirilen çoğu normatif TLEMG değeri, ayırma olmaksızın migren çalışmalarında uygulanamaz, çünkü presemptomatik ve hatta semptomatik migrenliler "normal" kontrol grubuna dahil edilmiş olabilir. Bu nedenle, TLEMG için normal kontrol değerlerinin oluşturulması kişisel migren öyküsü olmayan sağlıklı bireylerde ve ayrıca aile öyküsünde de migren olmaksızın gereklidir. Sadece bazı araştırmacılar bu önemli potansiyel ön yargıyı dikkate almıştır (159, 165).

Stimülasyon-TLEMG kayıtları için yaygın olarak kabul edilen üst normal sınırlar, MCD değerlerinin ortalaması için 25 ms'dir ve MCD değeri 40 ms'den daha yüksek olan % 10 veya daha az tek lifdir. Bununla birlikte, bu değerler muhtemelen migrenleri ve migren için genetik risk altındakileri de içeren kontrol grubu gruplarında elde edilmiştir. Normal değerler daha sıkı seçilmiş sağlıklı gönüllüler üzerinde değerlendirilmelidir. Üç çalışmada sağlıklı kontrolde hiç kimsenin 40 ms'yi aşan tek-jitter değerlerine sahip olmadığını ve migrenlerde anormal derecede yüksek bir jitter

değerinin nöromüsküler iletim anormalliği olarak kabul edildiğini bulmuşlardır (165, 178, 227). Bir çalışmada iki standart sapma ile kontrol deneklerinin MCD değerleri ortalamasının aşılması durumunda TLEMG anormal kabul edilmiştir (228). Volunter TLEMG yapanlar, MCD değerlerinin ortalaması için 33.8 ms ve tek-jitter değeri için kendi referans değerlerine göre 55 ms olarak bildirmişlerdir. Anormal tek liflerin yüzdesini dikkate almamışlardır. Volunter TLEMG olarak yapılan iki çalışmada, % 15 veya daha fazla MCD değeri 55 ms'yi aşarsa ve MCD değerlerinin % 10'unun bu eşiğin üzerinde olması halinde test anormal olarak değerlendirilmiştir (159, 233). Sonuç olarak, TLEMG anormalliği kavramı, ölçülen parametreyle ve normal değerlere kadar kaydedilen kontrol popülasyonuyla ilgili olarak açıkça tanımlanmış çalışmalar arasında değişebilir.

Çalışmamızdaki ilginç bulgulardan biri de auralı migrenlilerde en yüksek jitter değerinin kontrollere göre anlamlı olarak yüksek olmasının yanısıra, aurasız migrenli bireylerde de diğer çalışmalara kıyasla en yüksek jitter değerlerinin kontrollere göre yüksek saptanmış olmasıdır ancak bu grupta bu farklılık istatistiksel olarak bir anlam ifade etmemiştir. Fakat çalışmamızda kontrol grubundaki incelenen liflerin hiçbirinde jitter artışı bulunmaz iken aurasız migrenli hastaların incelenen liflerinin 7'sinde jitter artışı tespit edilmiştir. Yine de bu bilgiyi akılda tutmak gereklidir ve bu bulgu değerli bir bilgidir çünkü bu güne dek yapılan çalışmalarda migrenli hastalarda TLEMG'de anormallikler olduğu hipotezi migrenin özünde bir kanalopati olduğu ve mevcut nöromuskuler ileti anormalliklerinin esasen auralı migrenli hastalarda olacağı hipotezine dayandırıldı. Bizim çalışmamızda da TLEMG 'de esas anormallikler auralı migrenli grupta belirgindi. Bu da aslında auralı ve aurasız migrenin özünde iki farklı antite olduğunu desteklemektedir (243). Ancak bunun yanısıra aurasız migrenlilerde de en yüksek jitter değerlerini kontrol grubuna göre yüksek bulduk. Bu da bu hasta grubunda nöromuskuler ileti bozukluğu ve net asetil kolin salınımının etkilenmesinin yanlızca P/Q tipi Ca+2 kanal anormallikleri ile değil başka mekanizmalarla da etkilenmiş olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın avantajlarından biri volunter TLEMG yöntemini kullanmamızdır. TLEMG potansiyelleri elde edilirken stimulasyon yöntemi de kullanılabilir ancak stimulasyon yönteminde aksonal stimulasyonun aksonal blok ve artmış jittere daha meyilli bir eşik değer riski taşıdığını bilmek ve bu riskinde yöntemin objektifliğini etkileyebileceğini kabul etmek önemlidir. Ayrıca stimulasyon

yöntemi kullanılırsa büyük aksonlar daha fazla uyarılır ki bu tip aksonlarda güvenlik faktörü daha yüksektir dolayısı ile bu teknik ile var olan ileti bozukluğu gizli de kalabilir.

Günümüzde migrenin poligenetik ve multifaktöriyel bir hastalık olduğu yönünde ortak bir kanı olmasına rağmen migren patogenezi hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Patogenezin ortaya konması için klinik özellikler, genetik ve çevresel faktörler ve muhtemelen nörofizyolojik testler bilgi verici olacaktır. TLEMG ile tespit edilen nöromüsküler iletim bozukluğu, daha fazla genetik test için aday olan migren hastalarının fenotipinin tanımlanmasında ve aynı zamanda tedavi seçiminde de etkili olabilir. Ayrıca P/Q tipi kalsiyum kanalını değiştiren ilaçlar migren tedavisinde yararlı olabilir.

Ayrıca motor son plak işlevlerinin TLEMG'de bozuk saptandığı hastalarda her zaman miyastenia gravis bir motor son plak hastalığı değil de migren gibi bir baş ağrısı sendromunun da bulunabileceği çalışmamızdan çıkarılabilecek bir diğer sonuçtur.

Sonuç olarak literatürdeki diğer çalışmalarda da görülenlere benzer şekilde bizim frontalis kasından volünter TLEMG ile yaptığımız bu çalışmada da migrende, özellikle de auralı migrende kontrol ve aurasız migrene göre motor son plak işlevlerinde bozukluk olduğu, bunun da genetik yatkınlığa bağlı bir kanalopatiden ileri gelebileceği görüşü desteklenmiştir.

6. KAYNAKLAR

1. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia : an international journal of headache. 2013;33(9):629-808.

2. Meriggioli MN, Sanders DB. Advances in the diagnosis of neuromuscular junction disorders. American journal of physical medicine & rehabilitation. 2005;84(8):627-38.

3. Ambrosini A, Maertens de Noordhout A, Schoenen J. Neuromuscular transmission in migraine: a single-fiber EMG study in clinical subgroups. Neurology. 2001;56(8):1038-43.

4. Domitrz I, Kostera-Pruszczyk A, Kwieciñski H. A single-fibre EMG study of neuromuscular transmission in migraine patients. Cephalalgia : an international journal of headache. 2005;25(10):817-21.

5. Noseda R, Burstein R. Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain. Pain. 2013;154 Suppl 1:S44-53.

6. Smitherman TA, Burch R, Sheikh H, Loder E. The prevalence, impact, and treatment of migraine and severe headaches in the United States: a review of statistics from national surveillance studies. Headache. 2013;53(3):427-36.

7. Ropper AH, Samuels MA, . KJ. Adam's and Victor's Principles of Neurology. 9th ed. ed. New york: Mc Graw Hill; 2011.

8. Mitsikostas DD, Ashina M, Craven A, Diener HC, Goadsby PJ, Ferrari MD, et al. European Headache Federation consensus on technical investigation for primary headache disorders. The journal of headache and pain. 2015;17:5.

9. Silberstein SD, Lipton RB, PJ. G. Klinik Uygulamada Baş Ağrısı. 2nd ed ed. İstanbul: Yelkovan Yayıncılık; 2002.

10. Ivan Garza JWS, William P. Cheshire J, Christopher J. Boes, David J. Capobianco BBV, Cutrer. FM, Robert B. Daroff, et al. Bradley's Neurology in Clinical Practice 6 ed ed2012.

11. Baykan Bİ. Başağrısı. 2. ed ed: Nobel Tıp Kitabevleri; 2011.

12. Stovner LJ, Zwart JA, Hagen K, Terwindt GM, Pascual J. Epidemiology of headache in Europe. European journal of neurology. 2006;13(4):333-45.

13. Ertas M, Baykan B, Orhan EK, Zarifoglu M, Karli N, Saip S, et al. One-year prevalence and the impact of migraine and tension-type headache in Turkey: a nationwide home-based study in adults. The journal of headache and pain. 2012;13(2):147-57.

14. A. S. Baş, Boyun, Bel Ağrıları Sempozyum Dizisi.30:9-14.

15. Ligthart L, de Vries B, Smith AV, Ikram MA, Amin N, Hottenga J-J, et al. Meta-analysis of genome-wide association for migraine in six population-based European cohorts. European journal of human genetics : EJHG. 2011;19(8):901-7.

16. Drummond PD, Lance JW. Extracranial vascular changes and the source of pain in migraine headache. Annals of neurology. 1983;13(1):32-7.

17. Olesen J, Friberg L, Olsen TS, Iversen HK, Lassen NA, Andersen AR, et al. Timing and topography of cerebral blood flow, aura, and headache during migraine attacks. Annals of neurology. 1990;28(6):791-8.

18. Tfelt-Hansen PC. History of migraine with aura and cortical spreading depression from 1941 and onwards. Cephalalgia : an international journal of headache. 2010;30(7):780-92.

19. Cutrer FM, Charles A. The neurogenic basis of migraine. Headache. 2008;48(9):1411-4.

20. Williamson DJ, Hargreaves RJ. Neurogenic inflammation in the context of migraine. Microscopy research and technique. 2001;53(3):167-78.

21. Green MW. Headaches: psychiatric aspects. Neurologic clinics. 2011;29(1):65-80, vii.

22. Alstadhaug KB. Histamine in migraine and brain. Headache. 2014;54(2):246-59.

23. Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, Schwartz D, Bakker D, Fischl B, et al. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2001;98(8):4687-92.

24. Barbas NR, Schuyler EA. Heredity, genes, and headache. Seminars in neurology. 2006;26(5):507-14.

25. Richter F, Lehmenkuhler A. [Cortical spreading depression (CSD): a neurophysiological correlate of migraine aura]. Schmerz (Berlin, Germany). 2008;22(5):544-6, 8-50.

26. Spierings EL. The aura-headache connection in migraine: a historical analysis. Archives of neurology. 2004;61(5):794-9.

27. Burstein R, Noseda R, Borsook D. Migraine: multiple processes, complex pathophysiology. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience. 2015;35(17):6619-29.

28. Moulton EA, Becerra L, Johnson A, Burstein R, Borsook D. Altered hypothalamic functional connectivity with autonomic circuits and the locus coeruleus in migraine. PloS one. 2014;9(4):e95508.

29. D'Andrea G, D'Amico D, Bussone G, Bolner A, Aguggia M, Saracco MG, et al. The role of tyrosine metabolism in the pathogenesis of chronic migraine. Cephalalgia : an international journal of headache. 2013;33(11):932-7.

30. Lipton RB. Chronic migraine, classification, differential diagnosis, and epidemiology. Headache. 2011;51 Suppl 2:77-83.

31. Johnson JL, Hutchinson MR, Williams DB, Rolan P. Medication-overuse headache and opioid-induced hyperalgesia: A review of mechanisms, a neuroimmune hypothesis and a novel approach to treatment. Cephalalgia : an international journal of headache. 2013;33(1):52-64.

32. Flamerz BM A-MA, Al HA. Autonomic Dysfunction in Interictal Period in Patients with Migraine. Kindy Col Med J. 2011;8((1)):18-23.

33. MS. Ç. Aurasız migrenli olgularda serum paraoksonaz (PON1) aktivitesi ve oksidatif stresin araştırılması: Şanlıurfa: Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2014.

34. Stewart WF, Staffa J, Lipton RB, Ottman R. Familial risk of migraine: a population-based study. Annals of neurology. 1997;41(2):166-72.

35. Schürks M. Genetics of migraine in the age of genome-wide association studies. The journal of headache and pain. 2012;13(1):1-9.

36. Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, van Eijk R, Oefner PJ, Hoffman SM, et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca2+ channel gene CACNL1A4. Cell. 1996;87(3):543-52.

37. Terwindt GM, Ophoff RA, Haan J, Sandkuijl LA, Frants RR, Ferrari MD. Migraine, ataxia and epilepsy: a challenging spectrum of genetically determined calcium channelopathies. Dutch Migraine Genetics Research Group. Eur J Hum Genet. 1998;6(4):297-307.

38. Daroff BR, GM F, J J, MaziottaJC. Neurology in Clinical Practice. 6 th edi. ed: Elsevier Ltd; 2012.

39. Dichgans M, Freilinger T, Eckstein G, Babini E, Lorenz-Depiereux B, Biskup S, et al. Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine. Lancet (London, England). 2005;366(9483):371-7.

40. Gelfand AA, Fullerton HJ, Goadsby PJ. Child neurology: Migraine with aura in children. Neurology. 2010;75(5):e16-9.

41. He Y, Li Y, Nie Z. Typical aura without headache: a case report and review of the literature. Journal of medical case reports. 2015;9:40.

42. Baron J, Mulero P, Pedraza MI, Gamazo C, de la Cruz C, Ruiz M, et al. HaNDL syndrome: Correlation between focal deficits topography and EEG or SPECT abnormalities in a series of 5 new cases. Neurologia (Barcelona, Spain). 2016;31(5):305-10.

43. Hill DL, Daroff RB, Ducros A, Newman NJ, Biousse V. Most cases labeled as "retinal migraine" are not migraine. Journal of neuro-ophthalmology : the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society. 2007;27(1):3-8.

44. Bigal ME, Lipton RB. Excessive acute migraine medication use and migraine progression. Neurology. 2008;71(22):1821-8.

45. Buse DC, Manack AN, Fanning KM, Serrano D, Reed ML, Turkel CC, et al. Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors: results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. Headache. 2012;52(10):1456-70.

46. Welch KM. Relationship of stroke and migraine. Neurology. 1994;44(10 Suppl 7):S33-6.

47. Wolf ME, Szabo K, Griebe M, Forster A, Gass A, Hennerici MG, et al. Clinical and MRI characteristics of acute migrainous infarction. Neurology. 2011;76(22):1911-7.

48. Tomek M, Bhavsar SV, Patry D, Hanson A. The syndrome of stroke-like migraine attacks after radiation therapy associated with prolonged unresponsiveness in an adult patient. The neurologist. 2015;19(2):49-52.

49. Caminero A, Manso-Calderon R. Links between headaches and epilepsy: current knowledge and terminology. Neurologia (Barcelona, Spain). 2014;29(8):453-63.

50. Gelfand AA. Episodic Syndromes That May Be Associated With Migraine: A.K.A. "the Childhood Periodic Syndromes". Headache. 2015;55(10):1358-64.

51. Irwin S, Barmherzig R, Gelfand A. Recurrent Gastrointestinal Disturbance: Abdominal Migraine and Cyclic Vomiting Syndrome. Current neurology and neuroscience reports. 2017;17(3):21.

52. Mani J, Madani S. Pediatric abdominal migraine: current perspectives on a lesser known entity. Pediatric health, medicine and therapeutics. 2018;9:47-58.

53. EA. M. Oestrogen and attacks of migraine with and without aura. Lancet Neurol. 2004;3((6)):354-61.

54. Buzzi MG, Cologno D, Formisano R, Rossi P. Prodromes and the early phase of the migraine attack: therapeutic relevance. Functional neurology. 2005;20(4):179-83.

55. Garza I, Swanson JW. Prophylaxis of migraine. Neuropsychiatric disease and treatment. 2006;2(3):281-91.

56. Silberstein SD. Migraine. Lancet (London, England). 2004;363(9406):381-91.

57. Rozen TD. Treatment of a prolonged migrainous aura with intravenous furosemide. Neurology. 2000;55(5):732-3.

58. Silberstein SD, Young WB. Migraine aura and prodrome. Seminars in neurology. 1995;15(2):175-82.

59. Evans R, TM. N. Başağrısı El Kitabı. 2 th ed ed: Lıppıncott Williams&Wılkıns; 2005. 28-60 p.

60. Pascual J. Migraine postdrome. Headache. 2011;51(5):819.

61. JWS IG, William P. Cheshire J, Boes CJ, BBV DJC, In. FMC. Bradley's Neurology in Clinical Practice. 6 ed ed2012.

62. Ambrosetto P, Nicolini F, Zoli M, Cirillo L, Feraco P, Bacci A. Ophthalmoplegic migraine: from questions to answers. Cephalalgia : an international journal of headache. 2014;34(11):914-9.

63. Jaraba S, Puig O, Miro J, Velasco R, Castaner S, Rodriguez L, et al. Refractory status epilepticus due to SMART syndrome. Epilepsy & behavior : E&B. 2015;49:189-92.

64. Schwedt TJ, Dodick DW. Advanced neuroimaging of migraine. The Lancet Neurology. 2009;8(6):560-8.

65. Afridi SK, Matharu MS, Lee L, Kaube H, Friston KJ, Frackowiak RS, et al. A PET study exploring the laterality of brainstem activation in migraine using glyceryl trinitrate. Brain : a journal of neurology. 2005;128(Pt 4):932-9.

66. Filina T, Feja KN, Tolan RW, Jr. An adolescent with pseudomigraine, transient headache, neurological deficits, and lymphocytic pleocytosis (HaNDL Syndrome): case report and review of the literature. Clinical pediatrics. 2013;52(6):496-502.

67. Bicakci S, Kurtaran B, Over MF, Bicakci YK. Are the Comments on HaNDL Syndrome in the ICHD-II Sufficient? Noro psikiyatri arsivi. 2014;51(2):178-80.

68. Chen YC, Hsiao CT, Soong BW, Lee YC. [Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL)]. Acta neurologica Taiwanica. 2014;23(2):64-74.

69. Armstrong AE, Gillan E, DiMario FJ, Jr. SMART syndrome (stroke-like migraine attacks after radiation therapy) in adult and pediatric patients. Journal of child neurology. 2014;29(3):336-41.

70. A. S. Migren. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fak Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyumu. 2002;30:39-50.

71. Silberstein SD, Sapel JD, GF. F. Migraine Diagnosis and Treatment

7th ed ed: Oxford University Pres; 2001.

72. Raskin NH. Acute and prophylactic treatment of migraine: practical approaches and pharmacologic rationale. Neurology. 1993;43(6 Suppl 3):S39-42.

73. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT(1B/1D) agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. Lancet (London, England). 2001;358(9294):1668-75.

74. Cady RK, Martin VT, Geraud G, Rodgers A, Zhang Y, Ho AP, et al. Rizatriptan 10-mg ODT for early treatment of migraine and impact of migraine education on treatment response. Headache. 2009;49(5):687-96.

75. Ferrari MD, James MH, Bates D, Pilgrim A, Ashford E, al. ABe. Oral sumatriptan: effect of a second dose, and incidence and treatment of headache recurrences. Cephalalgia : an international journal of headache. 1994;14((5)):330-8.

76. Doods H. Development of CGRP antagonists for the treatment of migraine. Current opinion in investigational drugs (London, England : 2000). 2001;2(9):1261-8.

77. Evers S, Gralow I, Bauer B, Suhr B, Buchheister A, Husstedt IW, et al. Sumatriptan and ergotamine overuse and drug-induced headache: a clinicoepidemiologic study. Clinical neuropharmacology. 1999;22(4):201-6.

78. Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine--revised report of an EFNS task force. European journal of neurology. 2009;16(9):968-81.

79. Diamond S, Bigal ME, Silberstein S, Loder E, Reed M, Lipton RB. Patterns of diagnosis and acute and preventive treatment for migraine in the United States: results from the American Migraine Prevalence and Prevention study. Headache. 2007;47(3):355-63.

80. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. Neurology. 2007;68(5):343-9.

81. Holland S, Silberstein SD, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E. Evidence-based guideline update: NSAIDs and other complementary treatments for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. Neurology. 2012;78(17):1346-53.

82. Sandrini G, Cerbo R, Del Bene E, Ferrari A, Genco S, Grazioli I, et al. Efficacy of dosing and re-dosing of two oral fixed combinations of indomethacin, prochlorperazine and caffeine compared with oral sumatriptan in the acute treatment of multiple migraine attacks: a double-blind, double-dummy, randomised, parallel group, multicentre study. International journal of clinical practice. 2007;61(8):1256-69.

83. Diener HC, Bussone G, de Liano H, Eikermann A, Englert R, Floeter T, et al. Placebo-controlled comparison of effervescent acetylsalicylic acid, sumatriptan and ibuprofen in the treatment of migraine attacks. Cephalalgia : an international journal of headache. 2004;24(11):947-54.

84. E. M. Migren. Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi. 2003;1((2)).

85. C. Y. Migren ve Tedavisi. Turkiye Klinikleri. 2008;1((1)):10-21.

86. J O, PJ G, NM R, Tfelt-Hansen, KMA W. General and pharmacologic approach to migraine management. 3ed ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006.

87. Shaygannejad V, Janghorbani M, Ghorbani A, Ashtary F, Zakizade N, Nasr V. Comparison of the effect of topiramate and sodium valporate in migraine prevention: a randomized blinded crossover study. Headache. 2006;46(4):642-8.

88. Taylor FR. Weight change associated with the use of migraine-preventive medications. Clinical therapeutics. 2008;30(6):1069-80.

89. Colombo B, Dalla Libera D, Annovazzi PO, Comi G. Headache therapy with neuronal stabilising drugs. Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology. 2008;29 Suppl 1:S131-6.

90. Gawel MJ, Kreeft J, Nelson RF, Simard D, Arnott WS. Comparison of the efficacy and safety of flunarizine to propranolol in the prophylaxis of migraine. The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques. 1992;19(3):340-5.

91. Silberstein SD, Goldberg J. Menstrually related migraine: breaking the cycle in your clinical practice. The Journal of reproductive medicine. 2007;52(10):888-95.

92. Tronvik E, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker: a randomized controlled trial. Jama. 2003;289(1):65-9.

93. Schoenen J, Jacquy J, Lenaerts M. Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis. A randomized controlled trial. Neurology. 1998;50(2):466-70.

94. Sandor PS, Di Clemente L, Coppola G, Saenger U, Fumal A, Magis D, et al. Efficacy of coenzyme Q10 in migraine prophylaxis: a randomized controlled trial. Neurology. 2005;64(4):713-5.

95. Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Aurora SK, Silberstein SD, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. Headache. 2010;50(6):921-36.

96. Gursoy AE, Ertas M. Prophylactic Treatment of Migraine. Noro psikiyatri arsivi. 2013;50(Suppl 1):S30-s5.

97. Peres MF. Melatonin, the pineal gland and their implications for headache disorders. Cephalalgia : an international journal of headache. 2005;25(6):403-11.

98. Silberstein S. The Management of Adults With Acute Migraine in the Emergency Department. Headache. 2016;56(6):907-8.

99. Mathew NT, Kailasam J, Meadors L, Chernyschev O, Gentry P. Intravenous valproate sodium (depacon) aborts migraine rapidly: a preliminary report. Headache. 2000;40(9):720-3.

100. Mustafa Ertaş, Reha Kuruoğlu, Varlı K. Tek Lif EMG Tekniği. İzmir: Klinik Nörofizyoloji-EEG-EMG Derneği Yayınları; 1995.

101. Giacomini PS. Electromyography and Neuromuscular Disorders: Clinical Electrophysiologic Correlations. McGill Journal of Medicine : MJM. 2006;9(2):173-.

102. Valls-Canals J, Povedano M, Montero J, Pradas J. Stimulated single-fiber EMG of the frontalis and orbicularis oculi muscles in ocular myasthenia gravis. Muscle & nerve. 2003;28(4):501-3.

103. Preston D, Shapiro B. Electromyography and Neuromuscular Disorders. 2 ed ed: Elsevier; 2005.

104. Sanders DB, Stalberg EV. AAEM minimonograph #25: single-fiber electromyography. Muscle & nerve. 1996;19(9):1069-83.

105. Ekstedt J. HUMAN SINGLE MUSCLE FIBER ACTION POTENTIALS. EXTRACELLULAR RECORDING DURING VOLUNTARY AND CHEMICAL ACTIVATION. WITH SOME COMMENTS ON END-PLATE PHYSIOLOGY AND ON THE FIBER ARRANGEMENT OF THE MOTOR UNIT. Acta physiologica Scandinavica Supplementum. 1964:Suppl 226:1+.

106. Gilchrist JM, Massey JM, Sanders DB. Single fiber EMG and repetitive stimulation of the same muscle in myasthenia gravis. Muscle & nerve. 1994;17(2):171-5.

107. Stalberg E, Trontelj JV. Single Fibre Electromyography. 1. ed ed: Old woking, Surrey: The Mirvalle Press Limited; 1979.

108. Ekstedt J, Nilsson G, Stalberg E. Calculation of the electromyographic jitter. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 1974;37(5):526-39.

109. Stalberg E, Trontelj JV. The study of normal and abnormal neuromuscular transmission with single fibre electromyography. Journal of neuroscience methods. 1997;74(2):145-54.

110. Farrugia ME, Weir AI, Cleary M, Cooper S, Metcalfe R, Mallik A. Concentric and single fiber needle electrodes yield comparable jitter results in myasthenia gravis. Muscle & nerve. 2009;39(5):579-85.

111. Borenstein S, JE. D. Local cooling in myasthenia. Improvement of neuromuscular failure. Archives of neurology. 1975.

112. Stalberg EV, Sanders DB. Jitter recordings with concentric needle electrodes. Muscle & nerve. 2009;40(3):331-9.

113. Stalberg E. Jitter analysis with concentric needle electrodes. Annals of the New York Academy of Sciences. 2012;1274:77-85.

114. Benatar M, Hammad M, Doss-Riney H. Concentric-needle single-fiber electromyography for the diagnosis of myasthenia gravis. Muscle & nerve. 2006;34(2):163-8.

115. Sarrigiannis PG, Kennett RP, Read S, Farrugia ME. Single-fiber EMG with a concentric needle electrode: validation in myasthenia gravis. Muscle & nerve. 2006;33(1):61-5.

116. Ertaş M, Baslo MB, Yildiz N, Yazici J, Öge AE. Concentric needle electrode for neuromuscular jitter analysis. Muscle & nerve. 2000;23(5):715-9.

117. DB. S. Clinical impact of single-fiber electromyography. Muscle & Nerve Supplement. 2002;11:15-20.

118. Trontelj JV. Chapter 10 Single fiber electromyography. In: Stålberg E, editor. Handbook of Clinical Neurophysiology. 2: Elsevier; 2003. p. 187-211.

119. Magis D, Ambrosini A, Bendtsen L, Ertas M, Kaube H, Schoenen J. Evaluation and Proposal for Optimalization of Neurophysiological Tests in Migraine: Part 1—Electrophysiological Tests. Cephalalgia : an international journal of headache. 2007;27(12):1323-38.

120. Afra J, Ambrosini A, Genicot R, Albert A, J. S. Influence of colors on habituation of visual evoked potentials in patients with migraine with aura and in healthy volunteers. Headache. 2000;40:36–40.

121. Yucesan C, Sener O, N. M. Influence of disease duration on visual evoked potentials in migraineurs. Headache. 2000;40:384–8.

122. Wilkins A, Nimmo-Smith I, Tait A, McManus C, Della Sala S, Tilley A, et al. A neurological basis for visual discomfort. Brain : a journal of neurology. 1984;107 (Pt 4):989-1017.

123. Kosslyn SM, Mijovic-Prelec D, Wray SH. Visual processing in migraineurs. Brain : a journal of neurology. 1995;118:25-35.

124. Welch KM, D'Andrea G, Tepley N, Barkley G, Ramadan NM. The concept of migraine as a state of central neuronal hyperexcitability. Neurologic clinics. 1990;8(4):817-28.

125. M. L. Spreading depression and migraine. Pathologie Biologie. 1992;40:332–7.

126. Shepherd AJ. Increased visual after-effects following pattern adaptation in migraine: a lack of intracortical excitation? Brain : a journal of neurology. 2001;124(Pt 11):2310-8.

127. Sandrini G, Friberg L, Janig W, Jensen R, Russell D, Sanchez del Rio M, et al. Neurophysiological tests and neuroimaging procedures in non-acute headache: guidelines and recommendations. European journal of neurology. 2004;11(4):217-24.

128. A. K. Başın dışındaki damarlardan ve kaslardan kaynaklanan baş ağrıları, migren ve gerilim baş ağrısı. İzmir: Ege Üniversitesi Matbaası; 1981.

129. Cady RK, Wendt JK, Kirchner JR, Sargent JD, Rothrock JF, Skaggs H, Jr. Treatment of acute migraine with subcutaneous sumatriptan. Jama. 1991;265(21):2831-5.

130. Kennard C, Gawel M, Rudolph Nde M, Rose FC. Visual evoked potentials in migraine subjects. Research and clinical studies in headache. 1978;6:73-80.

131. Oelkers-Ax R, Parzer P, Resch F, Weisbrod M. Maturation of early visual processing investigated by a pattern-reversal habituation paradigm is altered in migraine. Cephalalgia : an international journal of headache. 2005;25(4):280-9.

132. Sandor PS, Afra J, Proietti-Cecchini A, Albert A, Schoenen J. Familial influences on cortical evoked potentials in migraine. Neuroreport. 1999;10(6):1235-8.

133. Afra J, Cecchini AP, De Pasqua V, Albert A, Schoenen J. Visual evoked potentials during long periods of pattern-reversal stimulation in migraine. Brain : a journal of neurology. 1998;121 (Pt 2):233-41.

134. Judit A, Sandor PS, Schoenen J. Habituation of visual and intensity dependence of auditory evoked cortical potentials tends to normalize just before and during the migraine attack. Cephalalgia : an international journal of headache. 2000;20(8):714-9.

135. Diener H-C, Scholz E, Dichgans J, Gerber W-D, Jäck A, Bille A, et al. Central effects of drugs used in migraine prophylaxis evaluated by visual evoked potentials. Annals of neurology. 1989;25(2):125-30.

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

137. Wang W, Timsit-Berthier M, Schoenen J. Intensity dependence of auditory evoked potentials is pronounced in migraine: an indication of cortical potentiation and low serotonergic neurotransmission? Neurology. 1996;46(5):1404-9.

138. Sandor PS, Afra J, Proietti Cecchini AP, Albert A, Schoenen J. From neurophysiology to genetics: cortical information processing in migraine underlies familial influences--a novel approach. Functional neurology. 2000;15 Suppl 3:68-72.

139. Siniatchkin M, Kropp P, Neumann M, Gerber W-D, Stephani U. Siniatchkin M, Kropp P, Neumann M, Gerber W, Stephani U. Intensity dependence of auditory evoked cortical potentials in migraine families. Pain 85: 247-2542000. 247-54 p.

140. Proietti-Cecchini A, Afra J, Schoenen J. Intensity dependence of the cortical auditory evoked potentials as a surrogate marker of central nervous system serotonin transmission in man: demonstration of a central effect for the 5HT1B/1D agonist zolmitriptan (311C90, Zomig). Cephalalgia : an international journal of headache. 1997;17(8):849-54; discussion 799.

141. Sandor PS, Afra J, Ambrosini A, Schoenen J. Prophylactic treatment of migraine with beta-blockers and riboflavin: differential effects on the intensity dependence of auditory evoked cortical potentials. Headache. 2000;40(1):30-5.

142. Sándor PS, Roon KI, Ferrari MD, van Dijk JG, J. S. The repeatability of the intensity dependence of cortical auditory evoked potentials (IDAP) in the assessment of cortical information processing. Cephalalgia : an international journal of headache. 1999;19:873–80.

143. Roon KI, Sándor PS, Schoonman GG, Lamers FPL, Schoenen J, al. FMe. The use of auditory evoked potentials in the assessment of central nervous system effects of antimigraine drugs. Cephalalgia : an international journal of headache. 1999;19:880–6.

144. Kaube H, Katsarava Z, Kaufer T, Diener H, Ellrich J. A new method to increase nociception specificity of the human blink reflex. Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology. 2000;111(3):413-6.

145. T.G. Avramidis, D.G. Podikoglou, I. E. Anastasopoulos, M.A. Koutroumanidis, L.Papadimitriou. A. Blink Reflex in Migraine and Tension-Type Headache. Headache. 1998;38:691-696.

146. Katsarava Z, Giffin N, Diener HC, Kaube H. Abnormal habituation of 'nociceptive' blink reflex in migraine--evidence for increased excitability of trigeminal nociception. Cephalalgia : an international journal of headache. 2003;23(8):814-9.

147. De Marinis M, Pujia A, Colaizzo E, Accornero N. The blink reflex in "chronic migraine". Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology. 2007;118(2):457-63.

148. de Tommaso M, Lo Sito L, Di Fruscolo O, Sardaro M, Pia Prudenzano M, Lamberti P, et al. Lack of habituation of nociceptive evoked responses and pain sensitivity during migraine attack. Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology. 2005;116(6):1254-64.

149. Coppola G, Di Clemente L, Fumal A, Magis D, De Pasqua V, Pierelli F, et al. Inhibition of the nociceptive R2 blink reflex after supraorbital or index finger stimulation is normal in migraine without aura between attacks. Cephalalgia : an international journal of headache. 2007;27(7):803-8.

150. Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. Nature medicine. 2002;8(2):136-42.

151. Sand T, Zwart JA. The blink reflex in chronic tension-type headache, migraine, and cervicogenic headache. Cephalalgia : an international journal of headache. 1994;14(6):447-50; discussion 394-5.

152. Drummond P. The Effect of Trigeminal Nociceptive Stimulation on Blink Reflexes and Pain Evoked by Stimulation of the Supraorbital Nerve. Cephalalgia : an international journal of headache. 2003;23(7):534-40.

153. Aktekin B, Yaltkaya K, Ozkaynak S, Oguz Y. Recovery cycle of the blink reflex and exteroceptive suppression of temporalis muscle activity in migraine and tension-type headache. Headache. 2001;41(2):142-9.

154. Kropp P, Gerber W-D. Slow cortical potentials in migraine. Predictive value and possible novel therapeutic strategies to prevent an attack. Functional neurology. 2006;20(4):193-7.

155. Evers S, Quibeldey F, Grotemeyer KH, Suhr B, Husstedt IW. Dynamic changes of cognitive habituation and serotonin metabolism during the migraine interval. Cephalalgia : an international journal of headache. 1999;19(5):485-91.

156. R.Nardone&F.Tezzon. Brainstem reflexes in migraine patients in editorial. New York: Nova Science Publishers; 2007.

157. Di Clemente L, Coppola G, Magis D, Fumal A, De Pasqua V, Schoenen J. Nociceptive blink reflex and visual evoked potential habituations are correlated in migraine. Headache. 2005;45(10):1388-93.

158. Kimura, Lyon LW. Orbicularis oculi reflex in the Wallenberg syndrome: alteration of the late reflex by lesions of the spinal tract and nucleus of the trigeminal nerve. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. 1972;35:228-33.

159. Coban A, Baslo MB, Baykan B, Tutkavul K, Orhan EK, Ertas M. Subclinical neuromuscular transmission abnormality detected by single-fibre EMG is more pronounced in cluster headache than in migraine with aura. Cephalalgia : an international journal of headache. 2007;27(7):788-92.

160. Catterall WA. Structure and function of voltage-gated ion channels. Annual review of biochemistry. 1995;64:493-531.

161. Losavio A, Muchnik S. Spontaneous acetylcholine release in mammalian neuromuscular junctions. The American journal of physiology. 1997;273(6 Pt 1):C1835-41.

162. Protti DA, Reisin R, Mackinley TA, Uchitel OD. Calcium channel blockers and transmitter release at the normal human neuromuscular junction. Neurology. 1996;46(5):1391-6.

163. Plomp JJ, Vergouwe MN, Van den Maagdenberg AM, Ferrari MD, Frants RR, Molenaar PC. Abnormal transmitter release at neuromuscular junctions of mice carrying the tottering alpha(1A) Ca(2+) channel mutation. Brain : a journal of neurology. 2000;123 Pt 3:463-71.

164. Kors EE, van den Maagdenberg AM, Plomp JJ, Frants RR, Ferrari MD. Calcium channel mutations and migraine. Current opinion in neurology. 2002;15(3):311-6.

165. Ambrosini A, de Noordhout AM, Alagona G, Dalpozzo F, Schoenen J. Impairment of neuromuscular transmission in a subgroup of migraine patients. Neuroscience letters. 1999;276(3):201-3.

166. Jen J, Wan J, Graves M, Yu H, Mock AF, Coulin CJ, et al. Loss-of-function EA2 mutations are associated with impaired neuromuscular transmission. Neurology. 2001;57(10):1843-8.

167. Mori Y, Friedrich T, Kim MS, Mikami A, Nakai J, Ruth P, et al. Primary structure and functional expression from complementary DNA of a brain calcium channel. Nature. 1991;350(6317):398-402.

168. Stea A, Tomlinson WJ, Soong TW, Bourinet E, Dubel SJ, Vincent SR, et al. Localization and functional properties of a rat brain alpha 1A calcium channel reflect similarities to neuronal Q- and P-type channels. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1994;91(22):10576-80.

169. J. Craig P, McAinsh A, L. McCormack A, Smith W, E. Beattie R, Priestley J, et al. Distribution of the voltage-dependent calcium channel ?1A subunit throughout the mature rat brain and its relationship to neurotransmitter pathways1998. 251-67 p.

170. Iwasa K, Takamori M, Komai K, Mori Y. Recombinant calcium channel is recognized by Lambert-Eaton myasthenic syndrome antibodies. Neurology. 2000;54(3):757-9.

171. Lennon VA, Kryzer TJ, Griesmann GE, O'Suilleabhain PE, Windebank AJ, Woppmann A, et al. Calcium-channel antibodies in the Lambert-Eaton syndrome and other paraneoplastic syndromes. The New England journal of medicine. 1995;332(22):1467-74.

172. Motomura M, Lang B, Johnston I, Palace J, Vincent A, Newsom-Davis J. Incidence of serum anti-P/O-type and anti-N-type calcium channel autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Journal of the neurological sciences. 1997;147(1):35-42.

173. Motomura M, Johnston I, Lang B, Vincent A, Newsom-Davis J. An improved diagnostic assay for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 1995;58(1):85-7.

174. Diriong S, Lory P, Williams ME ea. Chromosomal localization of the human genes for alpha 1A, alpha 1B, and alpha 1E voltage-dependent Ca21 channels subunits. Genomics 1995;30:605–9.

175. Zhuchenko O, Bailey J, Bonnen P, Ashizawa T, Stockton DW, Amos C, et al. Autosomal dominant cerebellar ataxia (SCA6) associated with small polyglutamine expansions in the alpha 1A-voltage-dependent calcium channel. Nature genetics. 1997;15(1):62-9.

176. May A, Ophoff RA, Terwindt GM, Urban C, van Eijk R, Haan J, et al. Familial hemiplegic migraine locus on 19p13 is involved in the common forms of migraine with and without aura. Human genetics. 1995;96(5):604-8.

177. Nyholt DR, Lea RA, Goadsby PJ, Brimage PJ, Griffiths LR. Familial typical migraine: linkage to chromosome 19p13 and evidence for genetic heterogeneity. Neurology. 1998;50(5):1428-32.

178. Ambrosini A, de Noordhout AM, Schoenen J. Neuromuscular transmission in migraine patients with prolonged aura. Acta neurologica Belgica. 2001;101(3):166-70.

179. Ambrosini A, Pierelli F, J. S. Acetazolamide acts on neuromuscular transmission abnormalities found in some migraineurs. Cephalalgia : an international journal of headache. 2003;23.

180. Bigal ME, Rapoport AM, Lipton RB, Tepper SJ, Sheftell FD. Assessment of migraine disability using the migraine disability assessment (MIDAS) questionnaire: a comparison of chronic migraine with episodic migraine. Headache. 2003;43(4):336-42.

181. Dönmez H, Yoldaþ TK, Solak EB, Çolpak AÝ. Demographic/Clinical Characteristics And Midas Scores Of 103 Consecutive Migraine Patients. Turk J Neurol. 2008;14(6):388-93.

182. Domaç FM, Boylu E, Adigüzel T, Özden T. Migrenli Olgularda Dizabilitenin Midas Ölçeği ile Değerlendirilmesi. Düzce Tıp Dergisi. 2012;14((1)):10-3.

183. Güzeldemir ME. Ağrı değerlendirme yöntemleri. Sendrom

Dergisi,. 1995;7(6):11-21.

184. Williamson A, Hoggart B. Pain: a review of three commonly used pain rating scales. Journal of clinical nursing. 2005;14(7):798-804.

185. de Lissovoy G, Lazarus SS. The economic cost of migraine. Present state of knowledge. Neurology. 1994;44(6 Suppl 4):S56-62.

186. NT. M. Handbook of Headache. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.

187. Stewart AL, Greenfield S, Hays RD, Wells K, Rogers WH, Berry SD, et al. Functional status and well-being of patients with chronic conditions. Results from the Medical Outcomes Study. Jama. 1989;262(7):907-13.

188. Stewart WF, Shechter A, Rasmussen BK. Migraine prevalence. A review of population-based studies. Neurology. 1994;44(6 Suppl 4):S17-23.

189. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, Diamond ML, Reed M. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. Headache. 2001;41(7):646-57.

190. Lipton RB, Stewart WF. Migraine in the United States: a review of epidemiology and health care use. Neurology. 1993;43(6 Suppl 3):S6-10.

191. Stewart WF, Linet MS, Celentano DD, Van Natta M, Ziegler D. Age- and sex-specific incidence rates of migraine with and without visual aura. American journal of epidemiology. 1991;134(10):1111-20.

192. Hayran O, Zarifoğlu M, A. S. Baş ağrısı epidemiyolojisi. Ağrı. 2000:181 - 3.

193. Kelman L. Migraine changes with age: IMPACT on migraine classification. Headache. 2006;46(7):1161-71.

194. Organization WH. Global strategy on diet, physical activity, and health: obesity and overweight. April 24, 2008.

195. Manson JE, Skerrett PJ, Greenland P, VanItallie TB. The escalating pandemics of obesity and sedentary lifestyle. A call to action for clinicians. Archives of internal medicine. 2004;164(3):249-58.

196. Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, Carroll MD, Curtin LR, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002. Jama. 2004;291(23):2847-50.

197. Kurth T, Slomke MA, Kase CS, Cook NR, Lee IM, Gaziano JM, et al. Migraine, headache, and the risk of stroke in women: a prospective study. Neurology. 2005;64(6):1020-6.

198. Jahromi SR, Abolhasani M, Meysamie A, Togha M. The effect of body fat mass and fat free mass on migraine headache. Iranian journal of neurology. 2013;12(1):23-7.

199. Ford ES, Li C, Pearson WS, Zhao G, Strine TW, Mokdad AH. Body mass index and headaches: findings from a national sample of US adults. Cephalalgia : an international journal of headache. 2008;28(12):1270-6.

200. Chorazka K, Janoska M, Domitrz I. Body mass index and its impact on migraine prevalence and severity in female patients: preliminary results. Neurologia i neurochirurgia polska. 2014;48(3):163-6.

201. Bigal ME, Liberman JN, Lipton RB. Obesity and migraine: a population study. Neurology. 2006;66(4):545-50.

202. Winter AC, Berger K, Buring JE, Kurth T. Body mass index, migraine, migraine frequency and migraine features in women. Cephalalgia : an international journal of headache. 2009;29(2):269-78.

203. Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, Lipton RB. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. Pain. 2003;106(1-2):81-9.

204. Mattsson P. Migraine headache and obesity in women aged 40-74 years: a population-based study. Cephalalgia : an international journal of headache. 2007;27(8):877-80.

205. Bigal ME, Gironda M, Tepper SJ, Feleppa M, Rapoport AM, Sheftell FD, et al. Headache prevention outcome and body mass index. Cephalalgia : an international journal of headache. 2006;26(4):445-50.

206. Russell MB, Rasmussen BK, Thorvaldsen P, Olesen J. Prevalence and sex-ratio of the subtypes of migraine. International journal of epidemiology. 1995;24(3):612-8.

207. Ducros A. [Genetics of migraine]. Revue neurologique. 2013;169(5):360-71.

208. Devoto M, Lozito A, Staffa G, D'Alessandro R, Sacquegna T, Romeo G. Segregation analysis of migraine in 128 families. Cephalalgia : an international journal of headache. 1986;6(2):101-5.

209. Russell MB, Hilden J, Sorensen SA, Olesen J. Familial occurrence of migraine without aura and migraine with aura. Neurology. 1993;43(7):1369-73.

210. Russell MB, Fenger K, Olesen J. The family history of migraine. Direct versus indirect information. Cephalalgia : an international journal of headache. 1996;16(3):156-60.

211. Ottman R, Hong S, Lipton RB. Validity of family history data on severe headache and migraine. Neurology. 1993;43(10):1954-60.

212. Lateef TM, Cui L, Nakamura E, Dozier J, Merikangas K. Accuracy of family history reports of migraine in a community-based family study of migraine. Headache. 2015;55(3):407-12.

213. Celentano DD, Stewart WF, Linet MS. The relationship of headache symptoms with severity and duration of attacks. Journal of Clinical Epidemiology. 1990;43(9):983-94.

214. Kelman L. Pain characteristics of the acute migraine attack. Headache. 2006;46(6):942-53.

215. D'Amico D, Usai S, Grazzi L, Leone M, Rigamonti A, Nespolo C, et al. Disability and migraine: MIDAS. The journal of headache and pain. 2001;2(Suppl 1):s25-s7.

216. Jacobson GP, Ramadan NM, Aggarwal SK, Newman CW. The Henry Ford Hospital Headache Disability Inventory (HDI). Neurology. 1994;44(5):837-42.

217. Stewart WF, Lipton RB, Kolodner K, Liberman J, Sawyer J. Reliability of the migraine disability assessment score in a population-based sample of headache sufferers. Cephalalgia : an international journal of headache. 1999;19(2):107-14; discussion 74.

218. Henry P, Auray JP, Gaudin AF, Dartigues JF, Duru G, Lanteri-Minet M, et al. Prevalence and clinical characteristics of migraine in France. Neurology. 2002;59(2):232-7.

219. Somerville BW. The role of estradiol withdrawal in the etiology of menstrual migraine. Neurology. 1972;22(4):355-65.

220. Aloisi AM. Gonadal hormones and sex differences in pain reactivity. The Clinical journal of pain. 2003;19(3):168-74.

221. Stoffel-Wagner B. Neurosteroid biosynthesis in the human brain and its clinical implications. Annals of the New York Academy of Sciences. 2003;1007:64-78.

222. Neri I, Granella F, Nappi R, Manzoni GC, Facchinetti F, Genazzani AR. Characteristics of headache at menopause: a clinico-epidemiologic study. Maturitas. 1993;17(1):31-7.

223. Martin VT, Behbehani M. Ovarian hormones and migraine headache: understanding mechanisms and pathogenesis--part I. Headache. 2006;46(1):3-23.

224. Marrannes R, Willems R, De Prins E, Wauquier A. Evidence for a role of the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor in cortical spreading depression in the rat. Brain research. 1988;457(2):226-40.

225. Cupini LM, Matteis M, Troisi E, Calabresi P, Bernardi G, Silvestrini M. Sex-hormone-related events in migrainous females. A clinical comparative study between migraine with aura and migraine without aura. Cephalalgia : an international journal of headache. 1995;15(2):140-4.

226. Mattsson P. Hormonal factors in migraine: a population-based study of women aged 40 to 74 years. Headache. 2003;43(1):27-35.

227. Terwindt GM, Kors EE, Vein AA, Ferrari MD, van Dijk JG. Single-fiber EMG in familial hemiplegic migraine. Neurology. 2004;63(10):1942-3.

228. Domitrz I, Kostera-Pruszczyk A, Kwiecinski H. A single-fibre EMG study of neuromuscular transmission in migraine patients. Cephalalgia : an international journal of headache. 2005;25(10):817-21.

229. Alonso I, Barros J, Tuna A, Coelho J, Sequeiros J, Silveira I, et al. Phenotypes of spinocerebellar ataxia type 6 and familial hemiplegic migraine caused by a unique CACNA1A missense mutation in patients from a large family. Archives of neurology. 2003;60(4):610-4.

230. Kors EE, Haan J, Giffin NJ, Pazdera L, Schnittger C, Lennox GG, et al. Expanding the phenotypic spectrum of the CACNA1A gene T666M mutation: a description of 5 families with familial hemiplegic migraine. Archives of neurology. 2003;60(5):684-8.

231. Vahedi K, Denier C, Ducros A, Bousson V, Levy C, Chabriat H, et al. CACNA1A gene de novo mutation causing hemiplegic migraine, coma, and cerebellar atrophy. Neurology. 2000;55(7):1040-2.

232. Terwindt G, Kors E, Haan J, Vermeulen F, Van den Maagdenberg A, Frants R, et al. Mutation analysis of the CACNA1A calcium channel subunit gene in 27 patients with sporadic hemiplegic migraine. Archives of neurology. 2002;59(6):1016-8.

233. Ertas M, Baslo MB. Abnormal neuromuscular transmission in cluster headache. Headache. 2003;43(6):616-20.

234. Coban A. Migren, küme ve onunla ilişkili olabilecek primer baş ağrılarında olası motor son plak işlev bozukluğunun tek -lif elektromiyografi yöntemi ile incelenmesi. İstanbul: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi; 2004.

235. Griggs RC, Moxley RT, 3rd, Lafrance RA, McQuillen J. Hereditary paroxysmal ataxia: response to acetazolamide. Neurology. 1978;28(12):1259-64.

236. Haan J, Sluis P, Sluis LH, Ferrari MD. Acetazolamide treatment for migraine aura status. Neurology. 2000;55(10):1588-9.

237. Landau EM, Nachshen DA. The interaction of pH and divalent cations at the neuromuscular junction. The Journal of physiology. 1975;251(3):775-90.

238. Jenkinson DH. The nature of the antagonism between calcium and magnesium ions at the neuromuscular junction. The Journal of physiology. 1957;138(3):434-44.

239. Tricarico D, Barbieri M, Camerino DC. Acetazolamide opens the muscular KCa2+ channel: a novel mechanism of action that may explain the therapeutic effect of the drug in hypokalemic periodic paralysis. Annals of neurology. 2000;48(3):304-12.

240. Mutch WA, Hansen AJ. Extracellular pH changes during spreading depression and cerebral ischemia: mechanisms of brain pH regulation. Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism. 1984;4(1):17-27.

241. Forteza AM, Brozman B, Rabinstein AA, Romano JG, Bradley WG. Acetazolamide for the treatment of migraine with aura in CADASIL. Neurology. 2001;57(11):2144-5.

242. Rutkove SB, Kothari MJ, Shefner JM. Nerve, muscle, and neuromuscular junction electrophysiology at high temperature. Muscle & nerve. 1997;20(4):431-6.

243. Russell MB, Ulrich V, Gervil M, Olesen J. Migraine without aura and migraine with aura are distinct disorders. A population-based twin survey. Headache. 2002;42(5):332-6.

7.EKLER

Migren Yeti Yitimi Ölçeği (Migraine Disability Assess Scale) Soruları

1	Son 3 ay içinde baş ağrılarınız nedeniyle kaç gün işe ya da okula gidemediniz?
2	Son 3 ay içinde baş ağrılarınız nedeniyle okulda ya da işteki verimliliğinizin yarı yarıya veya daha fazla azaldığı gün sayısı nedir? (1. soruda işe ya da okula gidemediğinizi belirttiğiniz günleri dâhil etmeyin)
3	Son 3 ay içinde baş ağrılarınız nedeniyle kaç gün ev işlerinizi yapamadınız?
4	Son 3 ay içinde baş ağrılarınız nedeniyle ev işlerindeki verimliliğinizin yarı yarıya ya da daha fazla azaldığı gün sayısı nedir? (3. soruda ev işlerinizi yapamadığınızı belirttiğiniz günleri dâhil etmeyin)
5	Son 3 ay içinde baş ağrılarınız nedeniyle kaç gün ailenize, sosyal yaşamınıza ya da boş zamanlarınızda yaptığınız faaliyetlere zaman ayıramadınız?

MİDAS Evrelendirmesi

Evre 1	0-5 puan	Hiç kayıp yok ya da kayıp çok az
Evre 2	6-10 puan	Hafif kayıp
Evre 3	11-20 puan	Orta derecede kayıp
Evre 4	21 puan ve üstü	İleri derecede kayıp

Baş ağrısının şiddeti hastalar tarafından 0 ile 10 arasında puanlandırılarak belirlendi. Sayısal Değerlendirme Skalası (Numeric Pain Rating Scale) migren baş ağrı şiddetini hasta bazında ölçmeye yarayan bir testtir (183, 184).Hastalardan baş ağrısı olmama durumunu "0", olabilecek en şiddetli baş ağrısını "10" olarak düşünmeleri istendikten sonra, son 3 ay içindeki baş ağrılarına sıfırdan ona kadar ortalama bir puan vermeleri istenmektedir. Bu hastanın baş ağrısı algısı ve günlük yaşamına etkileri açısından hekimine bilgi vermektedir.

Sayısal Değerlendirme Skalası (NRS)

Son 3 ay içinde baş ağrılarınızın ortalama şiddetini aşağıdaki 0-10 arası değerlerden birini seçerek belirtiniz. "0" hiç ağrı olmaması, "10" ise dayanamayacağınız kadar şiddetli ağrıyı işaret etmektedir.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10