

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**MİGRENLİ HASTALARDA VESTİBÜLER UYARILMIŞ
MİYOJENİK
POTANSİYELLER**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Mehmet TECELLİOĞLU
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Yüksel KABLAN**

MALATYA 2010

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	ii
TABLolar LİSTESİ.....	iii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	iv
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
YÖNTEM.....	29
BULGULAR.....	32
TARTIŞMA.....	37
SONUÇ.....	43
ÖZET.....	45
ABSTRACT.....	47
KAYNAKLAR.....	49
EKLER.....	55

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Vestibüler uyarımlı (evoked) myojenik potansiyelin bileşenleri.....	21
Şekil 2: Şematik VEMP arkı.....	26

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Migren hastalarının ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı.....	32
Tablo 2. Migren hastalarının ve kontrol grubunun medeni durumu, mesleki ve eğitim durumu açısından karşılaştırılması.....	33
Tablo 3. Migreli hastaların klinik özellikleri.....	34
Tablo 4. Migrenli hastalarda atakların özellikleri.....	35
Tablo 5. Migrenli hastaların ve kontrollerin VEMP değerleri	36

KISALTMALAR DİZİNİ

VEMP: Vestibuler Evoked Myogenic potential

EMG : Elektromyografi

UP : Uyarılmış Potansiyeller

VOR : Vestibulookuler refleks

VSR : Vestibülospinal refleks

VKR : Vestibülo-kolik refleks

MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme

MSS : Merkezi Sinir Sistemi

IHS : Uluslararası Baş Ağrısı Birliği, (International Headache Society)

VAS : Vizüel Analog Skala

FHM : Famiyal Hemiplejik Migren

M.Ö : Milattan Önce

M.S : Milattan sonra

SKM : Sternokleidomastoid kas

MLF : Medyal longitudunal fasikulus

GİRİŞ VE AMAÇ

Baş ağrısı, doktora başvuru nedeni olarak en sık rastlanan on şikayetten biri olup klinik pratikte primer ve sekonder olarak sınıflandırılmaktadır.

Primer baş ağrıları; migren, gerilim tipi, küme ve diğer otonom nevraljiler, diğer birincil baş ağrıları olmak üzere 4 alt başlık altında incelenmektedir. Sekonder baş ağrıları ise serebral ya da sistemik hastalıklarla ilişkili olup, bu hastalarda temel prensip altta yatan nedenin ele alınması şeklindedir.

Primer baş ağrıları içinde gerilim tipinden sonra en sık görülen baş ağrısı migrendir. Migren periyodik şiddetlenmelerle giden, genellikle unilateral yerleşimli, zonklayıcı, bulantı, kusma, fonofobi, fotofobi ve auranın çeşitli kombinasyonları ile ilişkili, kronik seyirli bir hastalıktır. Migrenle ilgili pek çok ülkede yapılan değişik çalışmalar, prevalansın %3 ile %35 gibi geniş bir aralıkta değiştiğini göstermektedir. Ülkemizde Türk Baş Ağrısı Epidemiyolojisi Çalışma Grubu tarafından yapılan çalışmada 15-55 yaş grubunda migren prevalansı %16.4 bulunmuş olup bu oran kadınlarda %21.8, erkeklerde %10.9'dur.

Migren, periyodik karakterde ve eşlik eden bir mortalitesi olmayan bir hastalık olsa da en sık en üretken dönem olan 30-39 yaşları arasındaki genç bireyleri etkilemesi nedeniyle kişisel ve toplumsal sonuçları bakımından dikkate alınması gereken bir hastalıktır.

Bu güne kadar yapılan çalışmalarda migren patofizyolojisinde rol oynayan vasküler ve nöronal mekanizmalarla ilgili pek çok teori öne sürülmüştür. Tarihsel olarak yeni çalışmalar, migren atağının başlamasında ve sonlanmasında beyin sapındaki nöroanatomik yapıların ve beyin sapındaki nörotransmitterlerle ilgili

mekanizmaların aktive olmasının patogeneizde rolü olabileceğine dikkat çekmektedir.

Vestibüler Uyarılmış Miyojenik Potansiyeller (Vestibular Evoked Myogenic Potentials-VEMP) sakkula ve makuladan başlayan inferior-vestibüler sinir, beyin sapı ve santral bağlantılarını değerlendiren, non-invazif, uygulanması kolay elektrofizyolojik testlerden biridir. VEMP başlıca otolojik hastalıklarda kullanılmakla birlikte literatürde özellikle beyin sapını etkileyen nörolojik hastalıklarda VEMP'le ilgili çalışmalar mevcuttur. Migrenli hastalarda VEMP'le ilgili çalışmalar oldukça yeni tarihli ve çok az sayıdadır.

Migrenli hastalarda patogeneizle ilişkili olabilecek faktörleri ortaya koymak ve bulgulardan yola çıkarak uygun tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi oldukça önemlidir. Bu hastalarda patogeneizle ilişkili anatomik yapı veya mekanizmalarla hastalığın klinik özellikleri, seyri ve tedavileri arasındaki olası bağlantıları değerlendirmede objektif kriterlere dayalı ölçütler halen kullanılmamaktadır.

Bu çalışmada Uluslararası Baş Ağrısı Derneğinin kriterlerine göre kesin migren tanısı alan hastalar ve sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunun VEMP testi incelemesi yapılarak VEMP değerlerinin bu hastalarda patogeneizle ilgili ek bir bilgi sağlayıp sağlamayacağını değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

A. TANIM

Migren; genellikle unilateral yerleşimli, zonklayıcı, bulantı, kusma, fonofobi, fotofobi ve auranın çeşitli kombinasyonları ile ilişkili, paroksizmal gelen baş ağrısı atakları ile karakterize bir primer baş ağrısıdır (1,2). Bu paroksizmal baş ağrısı ataklarına nöropsikiyatrik, sistemik ve otonom semptomlar farklı yoğunlukta eşlik edebilmektedir. Primer baş ağrıları içinde gerilim tipinden sonra en sık görülen baş ağrısı migrendir.

B. TARİHÇE

Migren, insanoğlunu uygarlığın erken dönemlerinden bu yana rahatsız etmiş, binlerce yıldır tanımlanmakta olan bir baş ağrısıdır. Muhtemelen on binlerce yıldır ve her kuşaktan insan bu baş ağrısını yaşamıştır. Hastalığın kliniği ve nedenleri Hipokrat'ı bile şaşırtmış ve 2000 yıldan beri tartışma konusu olmuştur (1,6).

Migrenle ilgili yazılara Mezopotamya'daki Leyden papirüslerinde rastlanmakta ve hastalık için doğaüstü güçlerden yararlanıldığı görülmektedir. İlk olarak 3500 yıl önce Eber papirüslerinde firavunun himayesinde yaşayan bir kadında migren karakterinde olduğu anlaşılan tek taraflı lokalizasyonda, kusma ve halsizliğin eşlik ettiği baş ağrısı 'başın yarısındaki hastalık' olarak tanımlandığı görülmektedir (3,5).

Baş ağrılarıyla ilgili tanımlamalara ait bu yazılı belgelerin M.Ö birkaç bin yıl öncesine dek uzanmasına rağmen, başın ve yüzün bir yarısını etkileyen ağrı, terleme,

sıklıkla görsel ve gastrointestinal semptomların eşlik ettiği yarım başağrıları yani ‘migreni’ ‘heterokrania’ terimini kullanarak ilk olarak tanımlayan kişinin M.S ikinci yüz yılda yaşamış olan Kapadokyalı Araeteaus olduğu kabul edilmektedir. Kendisininde migreni olduğu bilinen Araeteaus fonofobi ve fotofobiyi tanımlayan ilk kişidir ve migrenle ilgili yapmış olduğu tanımlamalar 1988 yılında Uluslararası Baş Ağrısı Birliği (International Headache Society-IHS) kriterlerinin oluşturulduğu döneme kadar geçerliliğini korumuştur.

Hipokrat (M.Ö 370-460) baş ağrısının tiplerini ayırt ederek görsel aura, ağrının auradan sonra başlaması, ağrının yayılması ve kusma sonrasında ağrının hafiflemesi gibi migrene özgü bilinen özellikleri tanımlamıştır (1,5).

M.S 129’da Bergama’da doğan Galenos heterokrania kelimesine eş olarak “hemicrania” kelimesini kullanmıştır. Hatalı bir şekilde Galen ağrıların çok yoğun, çok sıcak ya da çok soğuk buharların yükselmesinden kaynaklandığını düşünmekteydi (3,5).

Ortaçağın büyük İslam hekimi İbni Sina (M.S 980-1037) baş ağrılarının farklı nedenlerle ortaya çıkabileceğini, migrende beyinde algıların daha fazla arttığını ve bu nedenle koku, ses ve ışığın migrenin oluşumuna neden olabileceğini ileri sürmüştür (5).

17.yüzyılda nörolojinin isim babası Thomas Willis, migrenle ilgili ilk bilimsel incelemeleri yaparak vazodilatasyon teorisini ortaya koymuş ve ondan sonra geliştirilen benzer ya da karşıt görüşler sonucu yakın tarihlere kadar migrenin öncelikle vasküler veya nörojenik kökenli olabileceği tartışması süregelmiştir (5,6). Aynı yüzyılda kendide migren hastası olan Le Pois isimli doktor ayrıntılı bir şekilde auralı migreni tanımlamıştır (5,6). Yapmış olduğu aura tanımı 1988’de IHS’nin yapmış olduğu aura kriterleri ile uyumludur.

Wolf baş ağrılarını ayrıntılı inceleyen ilk araştırmacıdır ve baş ağrısının sınıflamasının oluşmasına da öncülük etmiştir.

Migren tedavisinin tarihsel süreci gözden geçirildiğinde eski Roma ve Mısır’da baş ağrıları kafaya çivi çakılarak geçirilmeye çalışılmıştır. 17. Yüzyıl sonlarında kafatasının bir yanına madeni para büyüklüğünde bir delik açılarak ‘trepanasyon’ denilen yöntemle baş ağrıları tedavi edilmeye çalışılıyordu. Günümüzde migren patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasına yardımcı olan ileri

fonksiyonel görüntüleme yöntemlerinin geliştirilmesi tedavi sürecinde ayrı bir ivme kazandırmıştır. Patogenezle ilgili giderek artan yeni bilgiler yeni ve etkili tedavi yaklaşımlarında uygulanmasına olanak vermektedir.

C. EPİDEMİYOLOJİ

Prevalans:

Migrenle ilgili yapılan çalışmalar, kullanılan tanım ve yöntemle ilgili farklılıklar nedeni ile toplumdaki prevalans değerinin %3 den %35'e kadar geniş bir aralıkta değiştiğini göstermektedir (7). İlk prevalans çalışması IHS kriterleri kullanılarak 1991 'de Rasmussen ve ark. tarafından Danimarka'da yapılmıştır (7). Bu çalışmada tüm populasyonda 1 yıllık prevalans %10, hem erkek hem kız çocuklarda ise %3-4'tür. Ayrıca 1 yıllık prevalans oranı erkeklerde %6, kadınlarda %15 olarak saptanmıştır.

Bu çalışmayı izleyerek pek çok farklı ülkeden prevalans çalışması bildirilmiş bulunmaktadır. Gelişmiş ülkelerde yapılan prevalans çalışmaları migrenin erişkin kadınlarda %12-24, erkeklerde ise % 5-12 arasında değiştiğini göstermektedir. Stewart ve ark tarafından yapılan ilk Amerika Migren Baş Ağrısı Epidemiyoloji çalışmasında bir yıllık migren prevalansı erkeklerde %6, kadınlarda %18 bulunmuştur (8). İsveç merkezi bir çalışmada, migren prevalansı %13.2 ayrıca bu oran kadınlarda %16.7, erkeklerde %9.5 bulunmuştur.

Ülkemizde Türk Baş Ağrısı Epidemiyolojisi Çalışma Grubu tarafından, 2007 kişiyi içerecek şekilde, çok merkezli tüm Türkiye'yi temsil edecek şekilde migren epidemiyolojisi çalışması yapılmıştır. 15-55 yaş grubunda migren prevalansı %16,4 bulunmuş olup bu oran kadınlarda %21,8, erkeklerde %10,9 saptanmıştır. Bu çalışma öğrenim düzeyi düşük, eşinden ayrılmış veya dul olanlarda migrenin daha yüksek oranlarda görüldüğünü fakat kırsal veya kent yerleşimli yaşamak, sosyoekonomik düzey farklılıklarının migren prevalansında önemli bir farklılık göstermediğini saptamıştır. Bu çalışmada auralı migren prevalansı %3,5, aurasız migren prevalansı ise %12,9 olarak bildirilmektedir (9).

Cinsiyet ve yaş:

Migren prevalansı çocukluk döneminde anlamlı bir cinsiyet farkı gözetmezken, puberteden sonra kadınlarda artmakta ve erişkin nüfusta migren belirgin bir şekilde kadınlarda erkeklerden daha yüksek prevalansa sahiptir. Kadın/erkek oranları 2/1 ile 3/1 arasında değişmektedir (10,11).

Türk Baş Ağrısı Epidemiyolojisi Çalışma Grubu tarafından yapılan çalışmada ülkemizde migren baş ağrısının en sık görüldüğü yaş grubu 30-39 olarak bulunmuştur. Batı ülkelerinde yapılan çalışmalar da migrenin 30-40 yaş arasında en yüksek orana ulaştığını göstermektedir. Bu dönemlerde migren prevalansı kadınlarda erkeklerin 3-4 katına ulaşmaktadır (11,12).

Epidemiyolojik çalışmaların az bir kısmında IHS kriterlerine dayanarak auralı ve aurasız migren ayrılmıştır (13,14,15). Güvenilir çalışmalar migrenli hastaların %25-30'unun auralı olduğunu göstermektedir (11,12).

İrk:

Migren prevalansı ırklara göre değişiklik gösterebilmektedir. Amerika'da yapılan çalışmalar bu görüşü desteklemektedir. Beyaz Amerikalılarda migren prevalansı % 20.4, Afrika kökenli siyah ırk Amerikalılarda %12.6, ve Asya kökenli sarı ırk Amerikalılarda %9.2 olarak bulunmuştur (11,12).

Afrika ve Asya ülkelerindeki migren çalışmaları Kuzey Amerika ve Avrupa'dakilerden çok daha düşük prevalans oranları göstermektedir. Migren prevalansı Honkong'da % 1.5 (16), Suudi Arabistan'da %2.6 (17), Etiyopya'da %1.3 (18) olarak bildirilmiştir. Japonya (19) ve Malezya'da (20) ise %8.4 ve %9.0 olarak bildirilmiş olup bu değerler batı ülkelerinde saptanan değerlere yakındır.

Daha önceleri bu farklı sonuçların bazı çalışmalardaki yöntemle ilgili yanlışlıklara ve farklılıklara bağlı olabileceği düşünülüyordu. Günümüzde ise migrene genetik yatkınlıkta ırka bağlı bir takım farklılıklar olabileceği düşünülmektedir (11,10).

D. PATOFİZYOLOJİ

Migren vasküler ve nöronal mekanizmalardan oluşan kompleks bir patofizyolojiye sahiptir (21). Bugüne kadar yapılan çalışmalardan migren patofizyolojisini tek başına açıklayabilecek bir hipotez oluşmamıştır. Günümüzde artık migren tipi baş ağrısının temelinde genetik bir yatkınlık bulunduğu, migrenli hastaların beyin kimyasının kalitatif ve kantitatif olarak migren tipi baş ağrısı yaşamayanlardan farklı olduğu bilinmektedir (4).

Migren baş ağrısının patofizyolojisinde en az 3 mekanizmanın rol oynadığına dair deneysel klinik kanıtlar vardır (1,5,12).

Bu mekanizmalar;

- ekstrakraniyal/intrakraniyal vasküler reaktivite
- ekstrakraniyal nörojenik inflamasyon
- beyin sapı jeneratörü teorisi

Ekstrakraniyal/intrakraniyal vasküler reaktivite

Migren baş ağrısının ortaya çıkışında vasküler reaktivitenin etkisi bilinmektedir. İntrakraniyal ve ekstrakraniyal damarlarda vasküler reaktivitede anormallik mevcuttur. Migren atağı sırasında ekstrakraniyal damarların dilatasyonu kan akımını arttırmaktadır.

Migren baş ağrısı patogenezinde ekstrakraniyal arteriyel vazodilatasyon mekanizması ilk olarak 1930'larda Graham ve Wolf tarafından araştırılmıştır (1,5).

Araştırmacılar, ekstrakraniyal arterler üzerine uygulanan basıncın ağrının şiddetini azalttığını ayrıca ergotaminin ağrının şiddetinde ve ekstrakraniyal arterlerin pulsasyon amplitüdünde azalma sağladığını gözlemlemişlerdir. Buna karşılık intratekal tuzlu su enjekte ederek beyin omurilik sıvısının basıncının (BOS) artırılması sonucunda intrakraniyal arterlerin pulsasyon amplitüdündeki azalmanın ağrı şiddetini azaltmadığı gösterilmiştir (1,5). Bu verilerden yola çıkarak dural veya meningeal arterlerin migren baş ağrısına önemli oranda katkıda bulunmadığı düşünülmüştür. Migren vazodilatasyon mekanizmasındaki basık arter, migren için karakteristik olan şakaklardaki ağrıyı ortaya çıkaran

yüzeysel temporal arterin frontal dalıdır. 1953'te Tunis ve Wolf migrenlilerde baş ağrılı ve ağrısız dönemlerde ve baş ağrısı olmayan kontrol grubunda yüzeysel temporal arterin frontal dalının nabız-dalga amplitüdünü kaydetmişlerdir (1,5). Arter çapının göstergesi olan amplitüdün kontrollere göre iki ağrı arasında önemli oranda artmış olduğunu, ağrı sırasında daha da arttığını bulmuşlardır.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda temporal arterin migren patogenezi katıldığı ve ağrılı taraftaki arterin göreceli olarak daha dilate olduğu saptandı (1,5). Ancak damardaki dilatasyon sadece görecelidir. Çünkü migren krizi esnasında olasılıkla sempatik sinir sistemi aktivasyonuna bağlı generalize vazokonstriksiyon olmaktadır. Yeni çalışmalar, tek başına vasküler hipotezle migren ataklarının tüm safhalarını açıklamanın mümkün olmadığını düşündürmektedir (12). Daha önceleri auralı migrenin aura fazında serebral korteks üzerinde bölgesel kan akımının azaldığının gösterilmiş olması bu bulgunun temelde aura fazında serebral vazokonstriksiyon, baş ağrısı fazında da eksternal karotis arter akımında artış hipotezine uyduğunu düşündürmekteydi. Fakat fonksiyonel MRG ile migren aurası sırasındaki oligemi fazından önce fokal hiperemi olduğunun gösterilmiş olması ağrıyı oluşturan tek faktörün vazodilatasyon olmadığını desteklemektedir (1,4,12). Ayrıca serebral korteks üzerinde dakikada 2–3 mm hızla ilerleyen oligemi dalgası, net olarak belli bir damar sulama alanlarına da uymamaktadır.

Bunun dışında iyi sorgulandığı zaman hastaların yaklaşık %60-70'inde saptanabilen ve çok sayıda nöropsikiyatrik, sistemik/otonomik belirtilerden oluşan migrenin prodrom döneminin patofizyolojisinde vasküler hipotezle açıklamanın mümkün olmadığı görülmektedir (4,5,12).

Ekstrakraniyal nörojenik inflamasyon

Nörojenik inflamasyonu migren baş ağrısı patofizyolojisinde rol oynayan bir mekanizma olarak ilk olarak ele alan 1950'lerde Wolff ve Chapman olmuştur (1). Migren baş ağrısı bölgesindeki subkutan yerleşimli kimyasal peptidlerin ağrının şiddetiyle orantılı inflamatuvar aktivitesi olduğunu gözlemlemişlerdir.

Ayrıca ergotamin verilmesinin de ağrıyla birlikte inflamatuvar yanıtı da azalttığını bulmuşlardır (1,5).

Nörojenik inflamasyon, ağrı duyusunun iletilmesinde rol alan primer duysal sinir liflerinden, aktive olduklarında salgıladıkları kimyasal maddeler ile oluşan periferik doku inflamasyonu olarak tanımlanmaktadır. Sinir lifleri aktive olduğunda P maddesi, kalsitonin ilişkili peptid, nörokinin A gibi kimyasal maddeleri salgırlar (1,5). Migrende sinir lifi aktivasyonu ekstrakraniyal arterlerin vazodilatasyonu sonucu olur. Kan damarları genişlediği zaman etraflarını bobin gibi saran sinir lifleride gerilir dolayısıyla depolarize ve aktive olurlar (1).

Wolff, migren ataklarını; ağrı öncesi, ağrı, geç-ağrı ve ağrı sonrası olmak üzere 4 aşamada değerlendirmiştir (1,5). Ağrı öncesi dönem, beyin damarlarının vazokonstiksiyonu, ağrı dönemi ise vasküler dilatasyonla başlayan, özellikle eksternal karotisin dalları, temporal, oksipital ve orta meningeal arter tutulumu ile karakterizedir. Erken ağrı döneminde ergotamin gibi vazokonstriktör ilaçlara yanıt alınması, bu dönemde vazodilatasyon olduğunu düşündürmektedir (5).

Migrende aura döneminide içine alacak şekilde serebral semptomatoloji, intrakranial damar spazmına sekonder iskemi nedeniyle oluşmaktadır. Ağrı ise vazodilatasyonla başlamaktadır. Bununla birlikte ağrı olmadanda vazodilatasyonun olabildiği ayrıca vazodilatasyondan sonra lokal değişikliklerin dokuda devam ettiği gösterilmiştir. Bu bulgular ağrının oluşması için diğer faktörlerin de olması gerektiğini düşündürmüştür (4). Bu lokal doku değişikliklerinden kininler, asetilkolin, histamin, serotonin gibi maddeler sorumlu tutulmuştur. Sicuteri ve arkadaşlarına göre, olayın başlangıcında katekolaminlerin lokal salınımı sonucu, vazokonstriksiyon ve üriner vanil mandelik asit salgılanımında artış olmaktadır. Ardından reaktif hiperemi ve serotonin salınımı gelişmektedir (1,5). Plazma serotoninini düşmekte, üriner 5-hidroksi indolasetik asit atılımı artmaktadır. Trombositler ve serotonerjik nöronlardan salınan serotonin, nitrik oksit aracılığı ile ya da doğrudan prostoglandinler üzerinden kranial ağrı reseptörlerini duyarlılaştırmakta ve olasılıkla kininler tarafından modüle edilmektedir.

Bunlara ek olarak trigemino-vasküler sistem ve bunu miyelinsiz periferik sinir bağlantılarından salınan bir başka nörotransmitter de mekanizmada rol oynamaktadır. Sistemin uyarılması ile salgılanan P maddesi, vasküler geçirgenliği arttırmakta, serebral damarları genişletmektedir (5).

Aynı şekilde eksternal juguler venede artmış miktarlarda bulunan CGRP de (Calcitonin Gene-Related Peptide) aynı mekanizma üzerinden etki yapmaktadır (24). Trigeminal ganglion hücrelerinin duysal özelliklerini değiştirebilen hormonlar ve dolaşımdaki kimyasal maddeler (alkol, çikolata, şarap, Monosodyum Glutamat vb. alımından sonra) vasküler ağrı oluşturma özelliklerini bu yol üzerinden gösterirler (1,4,5).

Nörojenik inflamasyon ağrı bölgesinde ağrı eşiğinin düşmesine neden olan bir mekanizmadır ki bu ilk olarak 1953'te Wolf tarafından gösterilmiştir (1,4). Enkefalin sinir sisteminde ağrı sinyallerinin geçişini engelleyen endojen bir opioiddir (1). Migren atağı sırasında beyin-omurilik sıvısında ölçülen enkefalin düzeyi, ağrısız dönemlere ve kontrollere göre daha düşük düzeylerde olduğu bulunmuştur. Bu bulgu migren patofizyolojisinde nörojenik inflamasyonun yanısıra olası bir santral mekanizma ile ağrılı bölgede ağrı eşiğinin düştüğünü göstermektedir (4,5).

Bu çalışmaları izleyen ve nispeten daha yeni tarihli çalışmalar migren hastalarında nöral ve ekstrasöral yapıların enerji metabolizmalarında anormal mitokondriyal oksidatif fosforilasyona dayanan farklı bir şekillenme olduğunu göstermektedir. MRS çalışmalarında atak sırasında yüksek enerjili fosfat bileşiklerinin azaldığı ancak hücre içi pH'sının değişmediği saptanmıştır. Bu bulgu, enerji yetersizliğinin vazospazma ikincil gelişmiş iskemiden ziyade kusurlu aerobik metabolizmadan kaynaklandığını göstermektedir (4).

Beyin sapı jeneratörü teorisi

Migren patofizyolojisiyle ilgili farklı hipotezlerin varlığına rağmen migren atağının başladığı veya başlatan beyin bölgesinin neresi olduğu halen netlik

kazanmamıştır. Bununla birlikte, beyinsapı ve hipotalamik jeneratörlerin migren atağını tetikleyici olabileceği öne sürülmektedir (4,5,12).

Positron emisyon tomografisi ile yapılan bir çalışmada spontan gelişen bir migren atağının ağrı döneminde cingulate korteks gibi hem görsel hem işitsel kortikal alanlar ile beyinsapının karşı dorso-lateral bölgesinde kan akımının arttığı gösterilmiştir. Atağın tedavisinden sonra da bir süre daha bu durumun sürmesi ile beyinsapındaki söz konusu aktivasyon alanının migren atağının başlamasından sorumlu yapı olabileceği öne sürülerek bu bölge "migren beyinsapı jeneratörü" olarak değerlendirilmiştir (12).

Limbik sistemin bir parçası olan cingulate korteksin aktivasyonu migren ağrısı ve buna verilen emosyonel yanıtla doğrudan ilgili iken, görsel ve işitsel kortikal alanların aktivasyonu da fotofobi ve fonofobi ile ilişkilendirilmektedir. (1,12)

Artmış nöronal aktiviteyi yansıtan bu kan akımı değişikliği kapsakinle indüklenmiş baş ağrısında gözlenmediğinden bu durumun migrene özel olduğu düşünülmüştür. Ayrıca sumatriptan uygulanması migren semptomlarında rahatlama ve kortikal aktivitenin kaybolmasına neden olmasına rağmen mezensefalonda lokalize kan akımı artışının devam ettiği bulunmuştur (12). Bu nedenle ağrının karşı tarafındaki beyin sapı bölgesinde gözlenen aktivitenin, varsayılan bir migren merkezinin ilk görüntülemesi olduğu ileri sürülmüştür. Migren tetikleyici faktörlerin etkisi ile yukarıda belirtilen migren sürecinin bu merkezden başlayabileceği ileri sürülmüştür (4,12).

Bu bölge aktive olduğunda aura fazı, ağrı ile ilişkili kortikal ve ekstrakraniyal değişikliklerin patofizyolojisinde oynadığı rol net olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte bu beyin sapı bölgesinin ağrının üretilmesinde değilde merkezi ağrı kontrolüyle ilgili bir rol oynadığı yada beynin genel veya daha spesifik kortikal bir alandan kaynaklanan duyarlılığı sonucu bu merkezin uyarılarak ağrıya yol açabileceği ileri sürülmektedir (1,4). Beyin sapının jeneratör nitelikte olabileceğine dair yapılan çalışmalar serotonin önemli bir rolü olabileceğine dikkat çekmektedir (4).

Serotonin, geniş çaplı arterlerde vazokonstriksiyon, arteriol ve kapillerlerde ise vazodilatasyona yol açan bir nörotransmitterdir. Serotoninden zengin nöronlar özellikle beyinsapında (dorsal rafe) yoğunlaşmışlardır (4,5). Bu nöronların projeksiyonları diğer nöronal merkezler üzerinde ve serebral mikrosirkülasyonun damarlarında sonlanmaktadır. Beyinsapının migren patofizyolojisindeki rolü tam olarak netleşmemiş olsa da bu yapının aktif rol aldığına işaret eden çalışmalar mevcuttur. Weiller ve ark. migren atağından sonra süregelen bir beyinsapı aktivasyonu olduğunu göstermişlerdir (22). Dorsal rafe ve periakvaduktal gri maddenin stereotaktik olarak tahrip edildiği durumda rekürren migren ataklarının presipite olduğu bilinmektedir. Ayrıca spesifik antimigren ilaçlarının bağlanma noktalarının beyinsapında olması da bu yapının migren patofizyolojisindeki rolünü destekler niteliktedir. Welch ve ark. 2001 yılında görsel uyarılma paradigması ile tetiklenen migren ataklarında nukleus ruber, substansiya nigra ve oksipital korteksin birlikte aktive olduklarını fonksiyonel MRG çalışması ile göstermişlerdir (23). Dahada önemlisi, serotonerjik döngüler uyku-uyanıklık siklusunun modülasyonu, ağrı algılaması ve duygudurum gibi migren ile ilişkisi olan işlevlerde rol almaktadırlar.

Locus coeruleus ve raphe çekirdekleri gibi aminerjik beyinsapı çekirdekleri serebral kan akımını düzenlemekte, kortikal nöronal uyarılabilirliği etkileyebilmekte ve endojen ağrı kontrol mekanizmalarını kontrol etmektedirler. Bu yapıların etkisi ile trigeminovasküler sistemin dolaylı veya doğrudan etkilenmesiyle de ağrının ortaya çıkabileceği bir olasılık olarak gözükmektedir. Trigeminal kontrol altında olduğu kabul edilen ekstrakraniyal ağırlıklı nörojenik inflamasyon ve vasküler bir dilatasyonun ortaya çıkışı ile birlikte merkezi ağrı iletim sistemlerinin baskılanmasında bir yetersizlik ve ağrı eşiğinde düşme ağrının periferik ve merkezi mekanizmaları arasında kabul gören ek görüşlerdir. (12)

E. KLİNİK ÖZELLİKLER

Migren; 4-72 saat sürebilen, zonklayıcı, genellikle tek taraflı yerleşim gösteren, kişinin günlük yaşam aktivitelerini etkileyecek şiddette, ağrının fiziksel

aktivite ile arttığı, bulantı, kusma, fono-fotofobi, auranın çeşitli kombinasyonları ile ilişkili, ataklar halinde gözlenen, kronik gidişli baş ağrısıdır (24).

Migren tanısını kesin olarak koyduran bir tetkik veya laboratuvar parametresi bulunmamaktadır. Migren tanısı, hastadan alınan anamnezde baş ağrısı özelliklerinin ve eşlik eden diğer semptomların retrospektif olarak değerlendirilmesi ayrıca baş ağrısına yol açabilecek olası sekonder nedenlerin fizik, nörolojik muayene, laboratuvar bulguları ve gerektiğinde daha ileri tetkikler yapılarak dışlanması esasına dayanır.

Migren ve diğer baş ağrısı bozukluklarında kullanılan tanı kriterleri ilk olarak 1988 yılında IHS tarafından yayınlanmıştır. Daha sonra söz konusu kriterler birkaç kez yeniden gözden geçirilerek sınıflama yenilenmiştir (1).

IHS'nin 2004 yılında yayınlanmış olan ikinci sınıflamasında migrenin alt tipleri için çeşitli kriterler belirlenmiştir:

IHS Migren Sınıflaması (2004)

1.Migren

1.1. Aurasız migren

1.2. Auralı migren

1.2.1. Tipik aura ile giden migren

1.2.2. Tipik auralı nonmigren baş ağrısı

1.2.3. Baş ağrısız tipik aura

1.2.4. Familial hemiplejik migren

1.2.5. Sporadik hemiplejik migren

1.2.6. Baziler migren

1.3. Çocukluk dönemi periyodik sendromları

1.3.1. Periyodik kusma

1.3.2. Abdominal migren

1.3.3. Çocukluk döneminin benign paroksizmal vertigosu

1.4. Retinal migren

1.5. Migren komplikasyonları

1.5.1. Kronik migren

1.5.2. Migren statusu

1.5.3. Enfarktsız ısrarlı aura

1.5.4. Migrene bağlı enfarkt

1.5.5. Epilepsi nöbetini tetikleyen migren

1.6. Olası migren

1.6.1. Olası aurasız migren

1.6.2. Olası auralı migren

1.6.3. Olası kronik migren

Migren atağı dört döneme ayrılabilir: Bağ ağrısından saatler veya günler önce ortaya çıkan ve kişinin duygu durumunda veya bilişsel işlevlerinde değişikliklerle şekillenen bazende otonomik/sistemik belirtilerin eşlik ettiği **prodrom** dönemi; bağ ağrısının hemen öncesinde **aura** dönemi; ardından **bağ ağrısı** dönemi ve **düzelme (postdrom)** dönemi. İnsanların çoğunda migren atağı birden fazla dönem içermesine rağmen, migren tanısı açısından zorunlu bir dönemin bulunma koşulu yoktur. Klinik pratikte en sık aurasız migren görülürken, auralı migren hastaların %30'unu oluşturmaktadır (25).

1) Prodrom Dönemi (Öncü Fenomenler):

Bağ ağrısından önceki saatler, hatta bazı kişilerde günler içerisinde yavaşça gelişen bazı semptomlar öncü fenomenler olarak adlandırılmaktadır (12).

Prodrom dönemi, iyi sorgulandığı takdirde hastaların %20'si ile %70'inde saptanabilmektedir.

Hastalar genellikle duygudurumlarında veya davranışlarında ani olarak ortaya çıkan, psikolojik, nörolojik, bünyesel veya otonomik özellikler gösterebilen değişikliklerden yakınıır. Bunların başında depresif ruh hali, artmış duyarlılık hali,

öforik davranış, tepkisellik, durgunluk, konsantrasyon ve dikkat azalması, düşüncede yavaşlama, kelime bulma güçlüğü, konuşurken takılma gibi nöro-psikolojik semptomlar gelmektedir (5). Bunlara ek olarak hiperosmi, fotofonofobi gibi artmış beyin duyarlılığı ile uyumlu nörolojik belirtiler, iştah değişiklikleri, sık idrara gitme gibi diğer sistemik belirtilerde prodrom dönemi semptomları arasında sayılabilir. Gene bu dönemde migren hastalarının bir bölümünde ense sertliğini düşündürtebilecek kadar ciddi bir boyun fleksiyon hareketinde dirençle karşılaşılabilir (12).

2) Aura Dönemi:

Bir atak öncesinde, atakla beraber veya nadiren sonrasında görülen fokal nörolojik belirtilerin görüldüğü dönemi tanımlar. Aura dönemi, auralı migreni ve baş ağrısız aurası olan kişilerde görülebilir. Fakat auralı migreni olan migren hastalarının her atağının auralı olması bir koşul değildir. Dolayısıyla migren tanısı olan bir kişide hem auralı, hem aurasız, hem de baş ağrısız aura atakları bir arada görülebilir (4,12).

Aura dönemi varsa prodrom dönemi sonrasında ve ağrı dönemi öncesinde ortaya çıkar fakat bazen ağrı dönemi içinde de görülebilir. Bu dönemde kortikal ve beyin sapı disfonksiyonunu gösteren belirtiler gözlenmektedir. Aura belirtilerinin çoğu, 5-20 dakika içerisinde gelişir ve genellikle 60 dakikadan kısa sürer (26). Eğer birden fazla aura semptomu varsa bu süre göreceli olarak uzayabilmektedir. Aura görsel, duysal veya motor fenomenler şeklinde görülebilir, bazen de dil veya beyin sapı işlevleriyle ilgili belirtiler şeklinde görülebilir. Aura; homonim hemianopsi, tek taraflı uyuşma veya karıncalanma şeklinde görülebilen somatosensoriyel belirtiler, tek taraflı pereziler ve afazi, kelime bulma güçlüğü gibi konuşma bozuklukları şeklinde görülebilir. Bunların içerisinde en sık görsel belirtilerle giden auralar gözlenmektedir (27).

Görsel semptomlar genellikle hemianopik olup pozitif ve negatif semptomlar olarak ayrılabilir. Pozitif semptomlar, yanıp sönen ışık parlamaları (fotopsi) şeklinde basit tipte veya şekilsel özellikler taşıyan (teikopsi veya fortifikasyon) komplike tipte görsel halüsinasyonlardır. Negatif semptomlar ise hemianopik görme bulanıklığı şeklinde ortaya çıkar. Hastalar bunu 'gözümün önünde tül perde varmış gibi'

şeklinde tariflemektedirler. Migrenin en tipik aurası teikopsi veya fortifikasyon skotomudur. Hastaların %10'unda görülen oldukça karakteristik bu sendromda, genellikle küçük bir santral skotom oluşur ve giderek genişleyerek C şeklini alır (2). Genişleyen dış kenarda parlak açılar oluşur, titreşen skotom genişledikçe renkli hale gelir ve görme alanının tutulan yarısının periferine doğru hareket eder. Sonunda görme alanından kaybolur, süreç yaklaşık 20-25 dakika sürer. Bu fenomen migren için patognomiktir, yapısal bir serebral anomali ile birlikteliği gösterilmemiştir. Metamorfopsi, mikropsi, makropsi, zumlama veya mozaik görüntü gibi karmaşık görsel algı bozuklukları ile karakterize ataklar daha çok çocuklarda görülür ve ardından baş ağrısı başlar (28). Görsel aura semptomlarının oksipital lob görme korteksinin disfonksiyonu sonucu ortaya çıktığı kabul edilmektedir.

En sık görülen ikinci aura tipi ise paretezilerdir. Digitolingual veya cheiro-oral parestezi olarak adlandırılan tipik somatosensoryel aurada uyşukluk tek taraflı olarak elden başlar, proksimale doğru ilerler ve kola yayılır, ardından yüze atlayarak dudakları ve dili etkiler. Nadiren bacak da etkilenebilir (29). Bu parestetik yayılım 10-30 dakika içinde yavaşça olmaktadır.

Hastaların %18'inde motor belirtiler de görülür. Motor belirtiler sıklıkla da duysal belirtilerle birlikte (30). Bununla birlikte aura semptomu olarak gerçek zaaf nadirdir ve olduğunda sıklıkla tek taraflıdır (29).

3) Baş Ağrısı Dönemi:

Ağrı dönemi kendi içinde ağrının başlama dönemi, ağrı dönemi ve ağrının sonlanma dönemi şeklinde ele alınabilir (12).

Ağrının Başlama Dönemi: Enseyede, başın arka kısmında, başın bir yanında yavaş başlayan, belli belirsiz ve tam olarak lokalize edilemeyen, ağrı-ağırlık hissi-rahatsızlık hissi şeklinde yakınmalar şeklindedir. Yarım saat ile 2 saat arası sürer ve atak tedavisi için en iyi zamandır. Olasılıkla bu dönemde ağrı eşiği düşer ve nöro-vasküler değişiklikler gelişir (12).

Ağrı dönemi: Migrenin tipik baş ağrısı tek taraflı, zonklayıcı, orta-ağır şiddette, saatler bazen 1-2 gün sürebilen baş ağrısıdır. Fiziksel aktivite ile şiddetleniyor olması tipik bir özelliğidir.

IHS'nin tanı kriterleri açısından, baş ağrısının karakteristikleri arasında tüm bu belirtilerin birden bulunması gerekmemektedir. Hastaların %40'ında ağrı, başlangıcından itibaren iki taraflı olabilir veya tek taraflı başlayıp sonra yayılan nitelikte olabilir (23). Ayrıca enseden başlayıp tüm başa yayılan ağrı migrenlilerde nadir değildir. Bununla beraber migren hastalarının %20'sinde ağrı hep aynı baş yarımında görülür (tek tarafa kilitlenmiş ağrı). Ağrı başlangıcı genellikle hafif şiddettedir, sıklıkla sonraki 2-12 saat içerisinde en yüksek şiddete ulaşarak tipik atak baş ağrısına dönüşür ve yavaş yavaş azalarak sonlanır. Tedavi edilmemiş bir migren atağının ortalama süresi 24 saattir (29).

Ağrıya eşlik edebilen başlıca belirtiler fotofobi, fonofobi, bulantı, kusma ve anoreksidir ve bu semptomlar bazı migrenlileri ağrıdan daha çok rahatsız edebilmektedir. Ağrının niteliği açısından bakıldığında migren için tipik olarak kabul edilen zonklayıcı karakterde olmasıdır. Bununla birlikte zonklayıcı özellik migrenlilerin yarıya yakın bölümünde gözlenmemektedir. Hastalar tarafından kafada künt bir ağrı, şiddetli bir basınç hissi ya da başa iğne saplanması şeklinde ağrı tek başına veya zonklayıcı ağrı yanında tariflenmektedir.

Ağrının Sonlanma Dönemi: Ağrının yavaşça hafiflemeye başladığı ve zonklayıcı şiddetli karakterinin değişerek yerini orta-hafif şiddette künt bir ağrıya bıraktığı ve hastanın genellikle uyumaya başladığı dönemi tanımlamaktadır (12).

4) Postdrom dönem (Düzelme Dönemi):

Bu dönem ağrının giderek azaldığı ve kaybolduğu dönemi tanımlamaktadır. Baş ağrısını takiben hastada bitkinlik, huzursuzluk, konsantrasyon güçlüğü ve duygudurum değişiklikleri görülebilmektedir (5).

Auralı Migren

Prodromal belirtilerin ardından nörolojik semptomlarla karakterize aura döneminden sonra ortaya çıkan baş ağrısı ile şekillenen tiptir. Auralı migren tanısı ağrı değil, aura temel alınarak konur. Toplumdaki sıklığı yaklaşık olarak %1'dir (1,4,12).

IHS sınıflamasına göre auralı migren alt tipleri şunlardır;

- 1- Migren baş ağrılı özgün aura
- 2- Non- migren baş ağrılı özgün aura
- 3- Baş ağrısız özgün aura
- 4- Ailesel hemiplejik migren
- 5- Sporadik hemiplejik migren
- 6- Baziler tip migren

Auranın geçici hemipleji ile prezente olduğu ve ailesel özellik bulunan alt tip FHM (familyal hemiplejik migren) olarak adlandırılır. Otozomal dominant geçişlidir. Hemiparezi 20-30 dakikada genellikle düzelir ardından karşı tarafta baş ağrısı ortaya çıkar.

Beyin sapı ve oksipital kortekse ait belirtilerin oluşturduğu auralı migren ise 'baziler migren' olarak tanımlanmaktadır. Belirtileri arasında vertigo, dizartri, diplopi, tam körlük, ataksi, tinnitus ve distal ve perioral parestezi sayılabilir. Bazı hastalarda konfüzyonel bir tablo baskındır. Genellikle belirtiler 30 dakika sürer ve bunu baş ağrısı takip eder. Nadiren konfüzyonel durumların da aralarında bulunduğu ve psikotik hastalıklarla karışabilecek duysal değişiklikler 5 gün kadar sürebilir. Hastaların %25'inde migrenin tek belirtisi olarak ortaya çıkabilir (2, 24).

Retinal migren, bir saatten kısa süren retinal körlük ve skotom atakları ile ortaya çıkar.

Baş ağrısız migren aurası'nda ise belirtiler 5-60 dakika devam eder ve baş ağrısı bu aurayı takip etmez (5).

Auralı Migren tanısı için kriterler:

- A. B–D kriterlerini dolduran en az 2 atak geçirmiş olmalı
- B. Motor güçsüzlük olmaksızın, aura semptomu olarak aşağıdakilerden birisinin varlığı;
 - 1. Tam düzelen pozitif ve/veya negatif görsel semptomlar
 - 2. Tam düzelen pozitif ve/veya negatif duysal semptomlar
 - 3. Tam düzelen disfazik konuşma bozukluğu
- C. Aşağıdakilerden ikisinin varlığı
 - 1. Homonim görsel semptomlar ve/veya ünilateral duysal semptomlar
 - 2. Bu aura semptomunun 5 dakika veya daha uzun sürede gelişmesi
 - 3. Söz konusu semptomun 5 ile 60 dakika arası sürmesi
- D. Aurasız migren tanı kriterlerini dolduran baş ağrısının aura sırasında veya auradan sonraki 60 dakika içerisinde başlaması
- E. Altta yatan başka bir sistemik veya nörolojik hastalığın olmaması.

Aurasız Migren

Migren hastalarının %80-85'i aurasız migren grubundadır. Bu hastaların prodromal dönem belirtileri olabilir fakat aura belirtileri yoktur (1, 12).

Aurasız Migren tanısı için kriterler:

- A. Geçmişte, B ve D kriterlerini dolduran en az 5 atak geçirmiş olmak
- B. Baş ağrısı ataklarının 4–72 saat sürmesi (tedavisiz ya da başarısız tedavi girişimi)
- C. Baş ağrısının, aşağıdaki özelliklerden en az iki veya daha fazlasını içermesi;
 - 1. Tek taraflı yerleşim
 - 2. Zonklayıcı karakterde
 - 3. Orta veya şiddetli ağrı

4. Rutin fizik aktivitelerle ağrının şiddetlenmesi ve aktivitelerden kaçınma
- D. Ağrıya aşağıdaki semptomlardan bir ya da daha fazlasının eşlik etmesi;
1. Bulantı ve/veya kusma
 2. Fotofobi ve fonofobi
- E. Alttan yatan başka bir durum ya da hastalığın olmaması

VESTİBÜLER UYARILMIŞ MİYOJENİK POTANSİYELLER

Vestibüler Uyarılmış Miyojenik Potansiyeller (Vestibular Evoked Myogenic Potentials-VEMP), tonik olarak kasılmış sternokleidomastoid (SKM) kası üzerinden yüksek şiddetteki işitsel uyarı ile oluşan yanıtın yüzeyel elektrodlarla kaydedilen elektromyografik cevaplardır ve kısa latanslıdır (32).

İlk kez Von Bekesy ses ile bağlantılı vestibüler yanıtlar olabileceğini öne sürmüştü ve insanda 134 db gibi oldukça yüksek ses uyarını ile başın uyarının verildiği kulağa doğru hareket ettiğini göstermiştir (33).

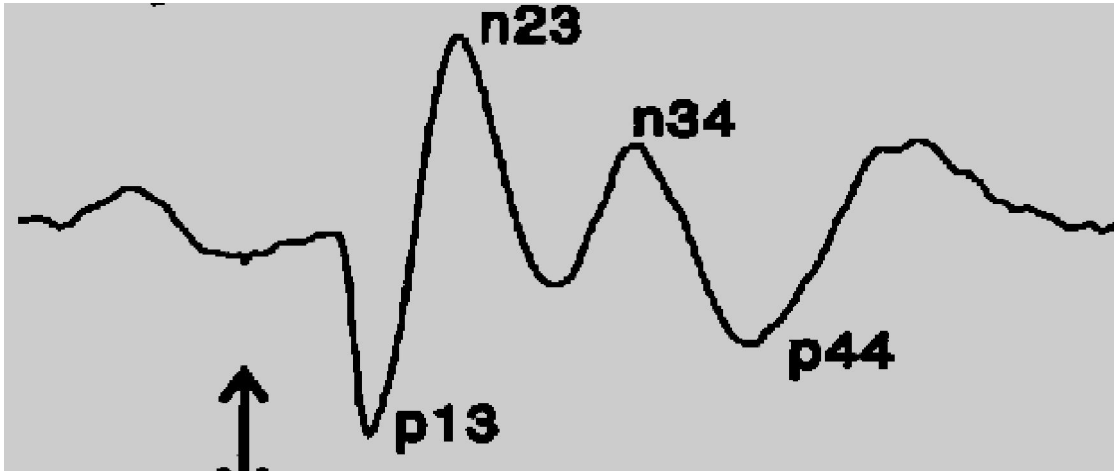
Colebatch ve Halmagyi, 1992 yılında klik-uyarılmış miyojenik potansiyelleri insanlarda rapor etmişlerdir (33). Yine 1994 yılında Colebatch ve ekibi kulaklık aracılığı ile verdikleri klik uyarılarına yerçekimine karşı başı kaldırmakta olan tonik kasılma halindeki ipsilateral sternokleidomastoid kasanın (SKM) inhibitör karakterli ve bifazik yapıda bir yanıt elde etmişler ve bunu vestibülökollik refleks (VOR) olarak adlandırmışlardır (33,34). Robertson ve Ireland 1995 yılında VEMP cevabı refleks yolunun sakkülden başlayarak inferior vestibüler sinir yoluyla lateral vestibüler nükleusa ve lateral vestibulospinal traktus aracılığıyla SKM 'ye ulaştığını belirtmişlerdir (33).

VEMP diğer uyarılmış potansiyel tekniklerinden kısmen farklı elektrofizyolojik değerlendirme yöntemlerinden biridir. Literatürde multiple skleroz, akustik tümör, vestibüler nörit, Meniere hastalığı, "Superior Canal Dehiscence Syndrom" gibi bazı klinik patolojik durumlarda ölçüm tekniği olarak kullanılabilmesine dair yayınlar mevcuttur (35).

Bazı nörofizyolojik çalışmalara göre sakkül orijinli olduğu öne sürülen VEMP, kasılmış sternokleidomastoid kasının yüksek şiddetli uyarıcıya cevap

olarak elektrotlar aracılığı ile kaydedilen kısa latanslı elektromiyogram kaydıdır (36,37). Yüksek şiddetli işitsel uyarı verilerek kasılı haldeki sternokleidomastoid kasında oluşan yanıtın cilt üzerinden yüzeysel elektrotlarla kaydedilmesi ile oluşur. Normal VEMP cevapları bifazik (pozitif-negatif) dalgalarla karakterizedir. İlk pozitif-negatif kompleks genellikle p13-n23 (veya p1-n1) olarak tanımlanır. Bu erken latanslı cevapların katılımcıların çok büyük bir kısmında ortaya çıktığı bildirilmiştir (33,39). Bu cevapları n34-p44 gibi ek potansiyeller takip edebilir, fakat bunlar tüm normal katılımcılarda ortaya çıkmaz (39,40). Bu potansiyellerden p13-n23 dalga kompleksi tek taraflı uyarılarla ipsilateral olarak ortaya çıkarken n34-p44 kompleksi tek taraflı uyarılarla bilateral olarak ortaya çıkar (40). Çoğu normal olguda da ortaya çıkan bu ilk bileşenin ardından negatif başlayan, daha geç latanslı ikinci bileşenin (n34-p44) koklear kökenli olduğu düşünülmektedir.

İkinci dalga kompleksinin tutarsızlığından dolayı VEMP incelemesinde dikkat ilk dalga kompleksine çevrilmiştir (41). Monoaural ve binaural akustik uyarı ile elde yapılan çalışmalarda vestibüler uyarılmış potansiyellerin p13-n23 latans değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (42,44).



Şekil 1: Vestibüler uyarımlı (evoked) myojenik potansiyelin bileşenleri

VEMP cevabı yüksek ses şiddetleriyle ortaya çıkmaktadır (45). Ortalama 90-100 dB klik ya da tone-burst uyarılarla optimal cevap alınmaktadır (40). Düşük frekans tone-burst uyarımlarla, özellikle de 300-500 Hz tone-burstlerle

daha iyi cevap alınmaktadır. Tone-burst uyarıyla yapılan çalışmalarda ideal çıkış iniş süresinin 1 ms, plato zamanının ise 2 ms olduğu tespit edilmiştir (46).

Cevap amplitüdüleri birkaç mikrovolttan birkaç yüz mikrovolta kadar değişkenlik göstermektedir. Bunun tersine cevap latansları daha güvenilirdir. Amplitüddeki bu değişkenlik kas gerilimine, uyarı şiddetine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Lee ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptığı bir çalışmada 60 yaş üstü bireylerde VEMP cevap amplitüdülerinde düşüş, latanslarında ise uzama gözlemlendiği ve bu yaş grubu için ayrı bir standart oluşturulması gerektiği belirtilmiştir (47). Yaş olarak 20-60 yıl arası vakalarda ise p13-n23 latans ve amplitüdülerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır. Cevaplar arasında sağ-sol farkı bulunmamaktadır (47).

Vestibüler Mekanizmanın Anatomisi ve Fizyolojisi:

Kulak işitme ve dengeyi sağlayan bir organdır. Dış, orta ve iç kulak gibi birbirleriyle bağlantılı olan üç kısımdan oluşmaktadır. Dış kulak, orta kulak ve iç kulaktaki koklea, işitme ile ilgili iken, iç kulaktaki semisirküler kanallar, utrikül ve sakkül ise denge ile ilgilidir.

Vestibüler sistemin temel fonksiyonu denge ile ilgilidir. Denge başlıca görsel, vestibüler ve proprioseptif sistemlerin koordinasyonu ile sağlanır (48). Santral sinir sistemi, periferik organlardan gelen bilgileri algılar, değerlendirir ve sonra gerekli reflekslerle dengeyi sağlar.

Vestibüler organ temporal kemiğin petröz kısmı içinde kemik labirent ve vestibülle sarılıdır. Vestibüler uç organlar, üç semisirküler kanal, utrikül ve sakkülden oluşur. Her bir labirent için beş adet özel bölgenin varlığından söz edilir ve reseptör organcıklar olarak adlandırılır. Bunlar semisirküler kanalların ampulla olarak adlandırılan genişlemiş son kısımları ve otolitik organların (utrikulus, sakkulus) da makulalarında yerleşiktir. Beş tane vestibüler uç organ, koklear ile birlikte perilenf ile dolu kemik labirentin (perilenfatik boşluk) içindeki endolenf ile dolu membranöz labirentin (endolenfatik boşluk) içinde dururlar.

Semisirkuler kanallar her bir labirint için üçer tanedir ve vestibulun arka-alt kısmında yerleşik bulunurlar. İki tane dikey semisirküler kanal vardır, anterior (süperior) ve posterior kanallar ve bir tane de yatay (lateral) kanal olarak bilinmektedir. Semisirkuler kanalların ampulla adını alan genişlemiş son kısımlarında crista ampullaris denen bir tümsek bulunur. Burada hücre uzantılarının gömülü olduğu ‘kupula’ adlı jelatinöz madde ise ampulla tavanına dek uzanan bir çeşit tıkaç gibi düşünülebilir. Bu kanalların içinde endolenf adı verilen visköz bir sıvı vardır ve her 3 planı temsil edecek şekilde birbirleriyle dik açı oluşturan düzlemler üzerinde bulunurlar ve açısız hareketi algılamada yardımcı olurlar (49). Kanallar kinetik dengeyi sağlarken, utrikül ve sakkul statik dengeyi sağlar.

Utrikulus ve sakkulus vestibulum’da bulunur. Utrikulus daha büyüktür. Utrikül ve sakkulun içinde çapı 2 mm kadar olan makula adı verilen küçük bir duyu alanı bulunur. Utriküldeki makula, alt yüzde horizontal düzlem üzerinde; sakkuldeki makula ise medial çeperde, dikey plandadır. Otolit organlarında crista ampullaris’in yapısal analogu makuladır ve burada kupulanın yerini otolitik membran almıştır. Utrikülde makula yatay düzlemde yerleşmişken, sakkülde ise dikey düzlemedir. Bu şekilde her iki makula birbirlerine dikey konumda bulunur (50).

Otolitik membranın üzerinde ‘otoconia’ olarak adlandırılan kalsiyum karbonat kristallerinden oluşmuş bir tabaka vardır. Bu tabaka kendisini çevreleyen endolenfe göre üç kat daha yoğun kıvamlıdır ve doğrusal ivmelenme veya baş pozisyonunda yer çekimine göre olan değişimler ile hareket eder dolayısıyla da saçlı hücrelerde uyarım doğuracak bir etkiye neden olurlar. Makulada bulunan binlerce tüy hücresinden jelatinöz tabakanın içine silyalar uzanır. Bu tüy hücreleri vestibüler sinirin duysal aksonlarıyla sinaps yaparlar. Semisirküler kanallar açısız ivmeyi algırlarlar. Baş bir semisirküler kanalın düzleminde hızlandığında kanal içerisindeki endolenfin membranöz kanal hareketinin gerisinde kalmasına neden olur. Endolenf kanal duvarına göre, baş ile ters yönde etkin bir biçimde hareket eder. Kanalın sonunda yer alan ampulla içinde endolenfin uyguladığı basınç, ampullanın enine kesiti boyunca uzanan kupulanın konumunu değiştirir. Böylece kupulanın sapması, stereosililer ve saçlı

hücrelerin tepelerindeki kutikular plaklar arasında bir yüzey gerilimi yaratır. Bütün bu fizyolojik olaylar sonucunda semisirküler kanallar rotatuar hareketlere (angüler akselerasyon-açısal hızlanma ve deselerasyon-yavaşlama) yanıt vermiş olurlar. Utrikül aferent liflerinin bazal ateşlenmesi bu nedenle en iyi yatay düzlem üzerinden doğrusal hızlanmalar tarafından modüle edilir (Ön, ileri veya geri ya da bir taraftan diğer tarafa). Sakkül ise hemen hemen düzdür ve parasagittal yerleşime sahiptir. Dolayısıyla ileri ve geri (nazooksipital ekseninde) ya da yukarı ve aşağı doğrultudaki hızlanmaları algılar (51).

Vestibüler sinir liflerinin çoğu çıkan ve inen yollarla vestibüler çekirdeklerde sonlanırlar.

Vestibüler sistem periferik ve santral olmak üzere 2 bölümde incelenebilir. Periferik bölüm vestibüler sinir, vestibüler ganglion ve vestibüler mekanizmadan oluşur.

Vestibüler sinir, 8. kranial sinir olan vestibulokoklear sinirinin denge ile ilgili olan dalıdır ve her bir labirentin beş duyu organından gelen myelinli periferik ve santral kısımları olan bipolar nöronlardan oluşur. Bu bipolar nöronların ganglion hücreleri internal auditory kanalda bulunan serebellospinal sıvıyla çevrili olarak Scarpa's ganglionunda bulunur. Buradan iki superior ve inferior olmak üzere iki ana demet halinde çıkar. Üst dalı makula utrikuli'ye, anterior, posterior ve lateral kanallara; alt dalı sakkul, anterior ve posterior kanala gider. Merkezi uzantılar ise 4 majör nükleusta ve 3 minör nükleustadır (48). Üç semisirküler kanalın kristalarının dentritleri her iki superior ve inferior vestibüler parçalarda bulunmakla birlikte beyinsapına girişte vestibüler sinirin rostral yarısında yer alır. Utrikülün ve sakkülün makulalarından çıkan sinirler de beyinsapına girişte vestibüler sinirin kaudal yarısında yer alırlar. Bunların sonlanmalarıda farklıdır. Kanal nöronları primer olarak superior ve medial vestibüler nükleusta sonlanırken makular inputlar lateral, medial ve descending nükleuslara gönderilir.

Vestibülo-oküler refleks (VOR): Vestibülo-oküler refleksin (VOR) amacı baş hareketleri sırasında görme alanını sabit tutmaktır. Bu amaçla gözler retinadaki imajı sabitleyebilmek için başın aksi yönde ve aynı hızla hareket ederler. Vestibüler nükleus okulomotor nükleusa direk ve indirek olmak üzere iki yoldan bağlıdır. Direk

yol medyal longitudinal fasikulus (MLF) içinde ilerler ve okulomotor ve abduzens nükleusları ile bağlantıyı sağlar. İndirekt yol ise retiküler formasyon içinde yer alan multisinaptik bir yoldur. Direk yol göz hareketlerinin hızla başlamasını sağlarken, indirekt yol içindeki birçok geri besleme devresi ile gözlerin spontan tonusunu, yapılan hareketlerin ince kontrolünü sağlar. Böylece vestibüler uyarılar göz hareketlerini kontrol edebilir ve denge için gerekli olan baş ve gövde hareket ederken, gözlerin sabit cisimler üzerinde fikse olmasını sağlayarak gözlerin retinadaki imajı sabitleyebilmek için başın aksi yönünde ve aynı hızla hareket etmesini sağlar.

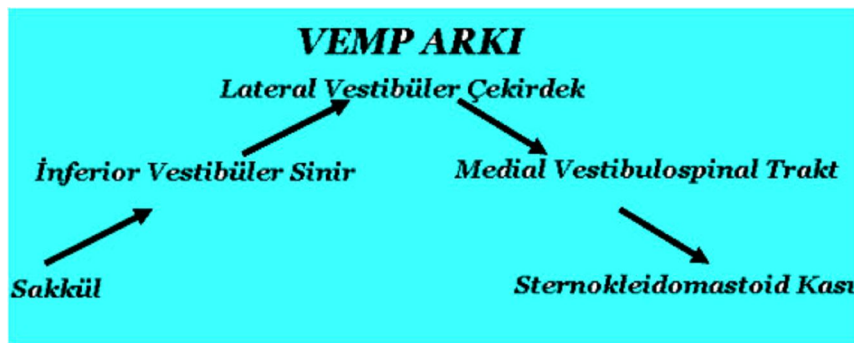
Vestibülospinal refleks (VSR): Vestibüler çekirdekler, karşı tarafın analog vestibüler nükleusları (Komissural bağlantılar), medulla spinalis (Lateral ve Medial vestibülospinal traktus), okulomotor bağlantılar, serebellum (özellikle flokkulonoduler lop), talamus ve onunla bağlantılı olarak korteks ve diğer bağlantılar olarak adlandıracağımız yapılar ile ilişki halindedir. Bu bağlantılardan medulla spinalis ile olanları yer çekimine karşı gövdenin dik durmasını sağlar. Bunu ekstensör kasların tonusunu arttırarak gerçekleştirir. Mediyal vestibülospinal trakt servikal seviyeye uzanırken lateral vestibülospinal trakt ise medulla spinaliste sakral seviyeye kadar iner. Böylece postural stabilitenin sağlanarak düşmenin engellenmesi, başın dengeli hareket etmesi ve beden hareketi sırasında dengenin korunmasını sağlayan bir refleks meydana gelmiş olur. Bu reflekse *vestibülospinal refleks (VSR)* adı verilir (52).

Vestibülo-kolik refleks (VKR): Vestibülokolik refleksin analogudur. Fonksiyonu; başın beklenmeyen bir hareketinde, başın uzaydaki konumunu korumaktır. VOR ve VCR sinerjist çalışmaktadırlar. Vestibüler sistem semisirküler kanallardan kalkan ve ense kaslarına uzanan bir refleksle başı eski pozisyonuna getirir. Amaç VOR gibi retinadaki imajı sabitlemektir (53). Fakat VOR belli sayıda agonist ve antagonist kası kontrol ederken VKR çok sayıda boyun kasını kontrol etmek durumundadır.

Dengeyle ilgili çok önemli bir yapı olan vestibüler sistemi değerlendirmek için elektronistagmografi (ENG), kalorik test gibi çeşitli testler

kullanılmamıştır. Bu testlerdeki uygulama güçlükleri nedeniyle araştırmacılar yeni inceleme metodları bulma arayışına girmişlerdir.

Bu yeni metodlardan biri olan VEMP'lerin VKR'nin bir bulgusu olduğu düşünölmektedir. Ses uyarısı kokleaya ulaştıktan sonra sakkul–inferior vestiböler sinir–lateral vestiböler çekirdek–medial vestibulospinal trakt ile sternokleidomastoid kasta sonlanan bir refleksi meydana getirir (34). Böylece VEMP testi, iç kulaktan beyinsapı düzeyine kadar giden bir nöroanatomik yol hakkında bilgi verir. Test yanıtlarının nörosensoryel tip işitme kaybı olanlarda alınabiliyor olmasına rağmen normal duyabilen ama vestiböler fonksiyonları bozuk kişilerde bozuk olması veya alınamaması testin vestiböler kökenli olduğunu düşöndürmektedir (54). Ses dalgalarının etkisi ile sırası ile timpanik zar-malleus, inkus ve stapes-iç kulaktaki endolenfa titreşir. Sonuçta titreşimli hücrelerde aksiyon potansiyeli oluşturur ve işitme sağlanmış olur. Yüksek şiddetteki sesin vestiböler sisteme bağlantısı ise sakkul sayesinde olur. Ses uyarısı ile sakkuldaki endolenfada uyarılır ve makula üzerinde bulunan silyaları uyarması sonucu oluşan aksiyon potansiyeli ile vestiböler sistem bağlantısı sağlanmış olur. Dolayısıyla sakkul işitme ve denge arasındaki bağlantıyı sağlayan önemli bir yapıdır. Sakkül kaynaklı refleksin afferent yolları inferior vestiböler sinir ile merkezi sinir sistemine ulaşır, efferent yolları ise vestibulospinal trakt ile periferik gider (44,55).



Şekil 2: Şematik VEMP arki

VEMP değerlendirilmesinde normalden yüksek veya düşük amplitüdüler sakkula bozuklukları ya da iletim tipi işitme kaybı olan kişilerde görölebilir. Nadiren santral patolojilerde p13 latansında uzama görölebilir. Fakat

latanslardaki uzamanın en sık sebebi VEMP çekimi sırasında yapılan teknik hatalardır. Ayrıca VEMP çekimi sırasında gözden kaçabilecek önemli bir husus, hastada aynı zamanda hem iletim hem de sensöriyöral işitme kaybının olmasıdır.

VEMP incelemesinde en yaygın ve en iyi yöntem hastanın supin pozisyonda yatması ve başın fleksiyona getirilerek yüzeysel elektrotlarla EMG kaydı yapılmasıdır. SKM kasından kayıt yapıldığında, negatif elektrot kasın 1/3 karın kısmına, pozitif elektrod ise kasın sternuma yapıştığı sternum üst kısmına ve toprak elektrod ise alına yerleştirildiğinde en iyi cevapların alındığı çalışmalarla ortaya konmuştur (56). Baş kayıt yapıldığı sırada desteksiz ve yukarıda kasılı olarak tutulmalıdır. Kayıt tekniğinde VEMP amplitüdü direkt olarak SKM kasının kasılmasına bağlıdır ve gevşediğinde alınamaz (34). Yaşlı ve genel durumu bozuk olan hastalar başta olmak üzere bazı hastalar başlarını kayıt boyunca yukarıda, kasılı halde tutamazlar. Bu durumda testin hasta 30 derecelik eğimli bir düzlemde yatırılarak daha az torak ihtiyaç duyması sağlanarak yapılmasını önerilmekle beraber bu yönteme ait yeterli veri yoktur (56). Bir başka yöntem ise hastanın başını ve çenesini ters tarafa döndürerek SCM kasını kasmasıdır.

Yüksek şiddette (115-120 dB) klik sesi repetitif olarak her bir kulağa 200 ms. süreyle uygulanır. Sesin her iki kulağa ayrı ayrı uygulanması gerekmektedir. Optimum frekans 500-1000 Hz. arasındadır. Referans elektrot sternuma ve toprak elektrot alına yerleştirilmektedir. El bileğine elektrot yerleştirilmesini öneren yazarlarda vardır.

Test sırasında kulaklık yerleşimlerine dikkat edilmelidir çünkü kulaklık yerleşim hataları VEMP kaydı alınamamasına neden olabilir. Her kulakta iki kez kayıt yapılmalıdır. Böylelikle teknik sebeplerden doğan problemler minimuma indirilmiş olur. VEMP ile ilgili sorunların birçoğu teknik hatalardan kaynaklanmaktadır.

VEMP nispeten yeni bir test olup, halen yeterince mevcut güvenilir protokoller ve normotif değerler elde edilememiştir. Testin uygulandığı kişilerde boyun kaslarının aktivasyonunu temin etmek en büyük problemdir.

Mevcut çalışmalarda VEMP p13 latansı yaklaşık olarak 11-13 ms aralığında, n23 latansı 20-22 ms arasında bulunmuştur (37,57).

Servikal VEMP (CVEMP): Servikal ekstensör kasların motor nöronları sakkulustan eksitator bağlantılar, fleksör kasları ise inhibitör bağlantılar almaktadır. Ani düşme gibi bir durumda refleks arkların çalışması ile boyun fleksörlerinin relaksasyonuna cevaben boyun ekstensörleri kasılır ve başın elevasyonu sağlanmış olur. Sakkulanın hava yoluyla sesle uyarımı da benzer etkiler ortaya çıkarır.

Servikal VEMP, SKM kasından yüzeysel elektrotlar ile kaydedilir. Test Colebatch ve ark.ları tarafından geliştirilmiştir (34). Kulaklık yoluyla tek kulaktan güçlü klik ses uyarısı verilir. Çeşitli yöntemler ile SKM tonik kastırılır. VEMP pozitif-negatif pikli bir dalga şeklinde ortaya çıkar.(p13-n23 veya p1-n1) VEMP dalgası derin sensori-nöral işitme kaybında, vestibüler nörektomi ve SKM'nin anestetik bloğundan sonrada korunmaktadır.

VEMP kaydı için önşart sakkular tüysü hücreler ve orta kulak iletim aparatının sağlam olmasıdır. Hava yolu ile sakkula 140-145 dB şiddetinde 0,1 ms süreli klik veya 125-130 dB şiddetinde 500 Hz ton ile uyarılır. Frekansın optimal değeri 5 Hz'dir. Daha hızlı uyarıda amplitüd etkilenebilir. 250 kez ortalama yapılır. Kayıt esnasında SKM'nin uygun kontraksiyonu gereklidir. 60 yaş altında 145 dB'lik uyarıyla p1 latansı $12,1 \pm 1.0$ ms ve amplitüd değeri 20.3 ± 1.7 μ v olarak kaydedilmiştir (33). Yaş ilerledikçe bu değerler değişebilmektedir.

Baş hareketi olmadan da ses ve vibrasyon ile vestibüler uyarı eşiği üzerinde vestibülo-oküler (VOR) refleksi uyarabilir. Şiddetli ses uyarımı ekstra-oküler kaslarda kontraksiyona yol açar. Bir diğer yöntem de, bu fizyolojik olay kullanılarak, en iyi göz altından referans montajla kayıt yapılan ekstra-oküler kaslardan VEMP (OVEMP) tekniğidir.

Çene tonik olarak bilateral kasılı haldeyken, transmastoid direkt stimülasyon yapıldığında masseterden simetrik potansiyeller elde edilir (p11-n15). Masseter kastan VEMP (MVEMP) yöntemi ile vestibüler ve koklear patolojiler hakkında bilgi edinilebilir ve VEMP uygulaması için bir diğer yöntemdir (43,44).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmanın Düzeni:

Ocak 2010–Mart 2010 tarihleri arasında, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji kliniğine baş ağrısı yakınması ile başvuran hastalar arasından, iki nöroloji uzmanı tarafından, IHS kriterlerine göre tanı konulmuş, 31 aurasız ve 21 auralı toplam 52 migren hastası çalışmaya alındı. Hasta grubu ile benzer yaş ve cinsiyette olan, 52 sağlıklı ve gönüllü birey, gelişi güzel örnekleme yöntemiyle seçildi. Kontrol grubu oluşturulurken, IHS kriterlerine göre tanımlanmış herhangi bir baş ağrısı ölçütlerini karşılamayan ve baş ağrısı deneyimlerinin Visual Analog Scale (VAS-görsel analog ölçeği) ile yapılan değerlendirmede puanları 0-1 arasında (VAS 0:ağrı yok, VAS 10:dayanılmaz) bireylerden seçilmesine dikkat edildi.

Çalışma için İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulundan onay alındı. Çalışma Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yürütüldü. Tüm hastalar ve kontrol grubu çalışmada uygulanacak prosedürlerle ilgili ayrıntılı olarak bilgilendirildi ve tüm olgulardan aydınlatılmış yazılı onam alındı.

Olguların çalışmaya alınma kriterleri:

- IHS tanı kriterlerine göre migren tanısı almış olmak
- 18-60 yaş arasında olmak
- Ayda en az bir ve üzeri atak geçiren fakat ayda 15 günden az baş ağrısı olanlar

- Çalışma hakkında bilgi verildikten sonra çalışmaya katılmayı kabul etmek
- Hastaların VEMP incelemesini etkileyebilecek herhangi bir kronik nörolojik veya sistemik hastalığı, klinik veya elektrofizyolojik olarak periferik nöropatisinin olmaması çalışmaya alınma kriteri olarak belirlendi.

Hasta ve kontrol grubundan verilerin toplanması ve değerlendirilmesi

Hasta ve kontrol grubundaki bireylere demografik, tıbbi özgeçmiş ve IHS kriterleri göz önüne alınarak hazırlanmış ayrıntılı baş ağrısı bilgilerini sorgulayan değerlendirme formları (EK-1) dolduruldu. Çalışmaya alınan tüm olgulara, iki nöroloji uzmanı tarafından yapılan sorgulama sonrası, IHS kriterlerine göre migren tanısı yönünden görüş birliğine varılarak tanı konuldu. VAS puanı 0-1 olan bireyler kontrol grubu olarak çalışmaya alındı.

Elektrofizyolojik incelemeler

Elektrofizyolojik incelemeler iyi havalandırılmış, az ışıklandırılmış ve 25°C sabit sıcaklıkta bir odada Medtronic EMG-EP (version 4.3.505.0-Model 190B6) cihazı kullanılarak sağ ve sol SCM'lerden VEMP kaydedilmesi suretiyle yapıldı.

VEMP protokolü

Kayıtlama süresince olguların rahat ancak uyanık olmaları, gözleri açık sabit bir noktaya bakmaları istendi. VEMP kayıtlamasında kulaklık ve işitsel uyarıcı yardımıyla kulağa klik sesi verildi.

İnceleme sırasında denek supin pozisyonda yatırıldı ve başı fleksiyonda tutularak konvansiyonel yüzeysel elektrotlarla SCM kası üzerinden (1/3 lük üst kısmından) EMG kaydı yapıldı. Denekten başını kayıt süresince desteksiz ve

yukarıda kasılı olarak tutması istendi. Referans elektrot sternum üstüne yerleştirildi ve altına da bir toprak elektrot yerleştirildi.

Kulaklıkla monoaural klik uyarı verilerek kayıt yapıldı. İki taraflı yapılan VEMP incelemeleri, her iki tarafta da olmak üzere en az 2 kez tekrarlandı. VEMP 3/sn frekanslı, 0,1 ms süreli stimulyasyonla kaydedildi. Yüksek şiddette (115 dB) klik sesi repetitif olarak her bir kulağa 200 ms. süreyle uygulandı. Frekans 3/Hz'di. Elektrotların impedansları 5 ohm'un altında olacak şekilde ayarlandı. Uyarının frekansı 10 Hz. olarak ayarlandı. Miyojenik potansiyel amplifiye edildi. 10Hz-3KHz aralığında filtrelendi. 250 kez averajlandı. Her kulakta üst üste en az iki kez uyarım verilerek kayıt yapıldı.

p1-n1 dalgasının latans, amplitüd ve eşik değerleri ve taraflar arasındaki farklar kaydedildi. Yüksek intensitede ses kullanıldığı için kulaklık yerleşimlerine kayıt süresince dikkat edildi.

İlk refleks yanıt (p1-n1) yaklaşık 13 ms latanslı pozitif negatif dalgaydı. Potansiyellerin latansları işaretleyici ile başlangıçlarında belirlendi. p1-n1 komponentinin mutlak amplitüdü ölçüldü.

İSTATİSTİK YÖNTEMİ

Veriler, SPSS 11.5 (Statistical Package for the Social Sciences) paket program ile analiz edildi. İki grubun ortalamaları t- testi ile karşılaştırıldı. Non-parametrik verilerin karşılaştırılmasında Fisher exact chi-square testi kullanıldı. Veriler, ortalama ve standart sapmalar (SS) olarak verildi. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Sosyodemografik özellikler

Migren grubu; 40'ı kadın, 12'si erkek toplam 52 hastadan oluşmaktaydı. Migren hastalarının yaş ortalaması $34,7\pm 7,5$ idi. 39 kadın, 13 erkek toplam 52 sağlıklı gönüllü birey kontrol grubunu oluşturmaktaydı. Kontrol grubunun yaş ortalaması ise $34,0\pm 7,3$ idi. Hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet ve yaş ortalaması bakımından herhangi bir fark bulunamadı (Tablo1).

Tablo 1. Migren hastalarının ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı

	Hasta (n:52)	Kontrol (n:52)	p
Cins E/K	12/40	13/39	0,5
Yaş ort. \pm SS (min.-max.)	$34,7\pm 7,5$ (19-46)	$34,0\pm 7,3$ (20-46)	0,6

Gruplar arasında medeni hali, meslek ve eğitim durumu bakımından anlamlı fark yoktu (Tablo 2).

Tablo 2. Migren hastalarının ve kontrol grubunun medeni durumu, mesleki ve eğitim durumu açısından karşılaştırılması

		Hasta (n=52)	Kontrol (n=52)	
		n (%)	n (%)	p
Medeni hali	evli	37 (71,2%)	35 (67,3%)	,910
	bekar	14 (26,9%)	16 (30,8%)	
	dul	1 (1,9%)	1 (1,9%)	
Meslek	ev hanımı	26 (50,0%)	19 (36,5%)	,203
	öğrenci	7 (13,5%)	6 (11,5%)	
	memur	13 (25,0%)	23 (44,2%)	
	çifçi	2 (3,8%)	3 (5,8%)	
	esnaf	4 (7,7%)	1 (1,9%)	
Eğitim durumu	okuma yazma yok	2 (3,8%)	0 (,0%)	,234
	ilk	8 (15,4%)	7 (13,5%)	
	orta	13 (25,0%)	8 (15,4%)	
	lise	10 (19,2%)	8 (15,4%)	
	üniversite	19 (36,5%)	29 (55,8%)	

Migrenli hastaların klinik özellikleri:

Migrenli hastalarda hastalık süresi ortalama 8 yıldır. Hastaların 19'unda (%36,5) ağrı sağ tarafta-unilateral, 24'ünde (%46,2) sol tarafta-unilateral, 9'unda (%17,3) bilateral lokalizasyon göstermekteydi. Hastaların tümünde ağrı zonklayıcı karakterdeydi. Ayrıca tüm hastaların baş ağrısı fiziksel aktiviteden etkileniyor ve hastaların tamamı ağrı nedeniyle günlük aktivitelerinin etkilendiğinden yakınıyordu. Bulantı tüm hastaların yakındığı bir semptomdu. Hastaların 24'ünde (%46,2) ağrıya eşlik eden kusma, 41'inde (%78,8) fotofobi, 47'sinde (%90,4) fonofobi mevcuttu. Hastaların 21'i (%40,4) aura semptomları tarif ediyordu. Hastaların 35'inde (%67,3) aile öyküsü mevcuttu.

Migrenli hastalarda baş ağrısı atak sayısı ayda ortalama 3.83, atak süresi ortalama 27 saat idi. Çalışmaya katılan migrenli hastaların 8'i (%15,4) baş ağrılarını orta, 44'ü (%84,6) ise şiddetli olarak tarif ediyorlardı. Hastaların klinik özellikleri tablo 3 ve 4'te özetlendi.

Tablo 3. Migrenli hastaların klinik özellikleri

		Hasta (n=52)	
		n	%
Ağrının lokalizasyonu	sağ-unilateral	19	36.5
	sol-unilateral	24	46.2
	bilateral	9	17.3
Ağrının karakteri	zonklayıcı	52	100
	sıkıştırıcı/bastırıcı		
Bulantı		52	100
Kusma		24	46.2
Fonofobi		47	90,4
Fotofobi		41	78,8
Aktivite ile artış		52	100
Aura		21	40,4
Aile öyküsü		35	67.3

Tablo 4. Migrenli hastalarda atakların özellikleri

Parametre	Hastalar (n=52)
Atak sıklığı (aylık/atak) (min.-max)	3.83 (1-10)
Atak süresi (saat) (min.-max)	27
Atağın şiddeti	orta 8 (15,4%)
	şiddetli 44 (84,6%)

Migrenli hastaların ve kontrol grubunun VEMP testi bulgularının karşılaştırılması

Migrenli hastalarda ve kontrollerin hepsinde klik uyarı ile yapılan VEMP incelemesinde her iki SKM kasından yanıtlar kaydedildi.

Migren hastalarıyla kontrol grubu VEMP testinin p1 latansının hem sağ hem solda elde edilen ortalama değerleri bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark yoktu (sırası ile p:0,291, p:0,214). Benzer şekilde hem sağ hem soldan elde edilen n1 latansı değerleri yönünden karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (sırası ile p:0,082, p:0,134).

Migrenli hastaların sağ p1 amplitüd değeri, sağ ve sol n1 amplitüd değerleri, sağ ve sol p1-n1 latans farkı değerleri, sağ-sol kulak p1 latans farkı, sağ-sol kulak n1 latans farkı, kontrol grubu değerleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermiyordu. Sol p1 amplitüdü migrenli hastalarda $4,47\pm 3,52$ kontrol grubunda ise $6,15\pm 4,79$ idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0,044). Ayrıca migrenli olgularda solda p1-n1 amplitüd farkı ortalama $9,04\pm 6,13$ iken kontrol grubunda $12,03\pm 7,79$ idi. Bu değer yönünden gruplar karşılaştırıldığında aradaki farkın istatistiksel olarak

anlamli olduğu görüldü (p: 0,032). VEMP değerlerinin gruplar arası karşılaştırması tablo5'te özetlendi.

Tablo 5. Migrenli hastaların ve kontrollerin VEMP değerleri

	hasta (n=52)	kontrol (n=52)	p
sağ n1 latans (ms)	16,18±2,73	17,24±3,37	,082
sol n1 latans (ms)	16,86±2,62	17,61±2,44	,134
sağ p1 latans (ms)	12,23±1,63	12,59±1,88	,291
sol p1 latans (ms)	12,14±1,62	12,55±1,72	,214
sağ n1 amplitüd (ms)	4,29±4,20	4,38±4,15	,919
sol n1 amplitüd (ms)	4,57±3,98	5,87±4,72	,133
sağ p1 amplitüd (µv)	5,17±3,62	4,67±4,02	,506
sol p1 amplitüd (µv)	4,47±3,52	6,15±4,79	,044
sağ p1-n1 amplitüd farkı (µv)	9,47±6,68	9,05±6,53	,748
sol p1-n1 amplitüd farkı (µv)	9,04±6,13	12,03±7,79	,032

TARTIŞMA

Migren; ataklarla seyreden ve ataklar arasında semptom göstermeyen, kronik paroksizmal bir bozukluktur (1). Sıklıkla unilateral, zonklayıcı, nörolojik, gastrointestinal ve otonom belirtilerin değişik yoğunlukta eşlik edebildiği baş ağrısı ile karakterizedir. Çocukluk çağında, adolesan veya erken erişkin yaşta başlar, genellikle de ilerleyen yaşlarda atakların sıklığı azalarak devam eder veya tamamen kesilir.

Migren ile ilgili yapılan epidemiyolojik çalışmalar, hastalığın 30-39 yaş grubundaki kadınlarda daha sık görüldüğünü bildirmektedir. Migren, periyodik karakterde, ataklar arası dönemde kişinin tamamen normal olduğu ve eşlik eden bir mortalitesi olmayan bir hastalık olsa da genç ve en üretken dönem olan 30-39 yaşları arasındaki bireyleri en sık etkilemesi nedeniyle kişisel ve toplumsal sonuçları bakımından dikkate alınması gereken bir hastalıktır.

Migren tanısı, baş ağrısı özelliklerinin ve ilişkili diğer belirtilerin retrospektif olarak bildirilmesine ve ikincil nedenlerin dışlanmasına dayanır. Fizik ve nörolojik muayeneler ve laboratuvar bulguları ve gerektiğinde daha ileri tetkikler ikincil nedenlerin dışlanması amacıyla kullanılır.

Migrenli hastalarda patogeneze ilişkili anatomik yapı veya mekanizmalarla hastalığın klinik özellikleri, seyri ve tedavileri üzerindeki olası etkilerini değerlendirmede objektif kriterlere dayalı ölçütler halen kullanılmamaktadır. Migren vasküler ve nöronal mekanizmalardan oluşan kompleks bir patofizyolojiye sahiptir (21). Bugüne kadar yapılan çalışmalardan, migren patofizyolojisini tek başına açıklayabilecek, elde edilen bilgiler ışığında

patofizyolojiyi aynı çatı altında toplayabilecek tek bir hipotez oluşturulamamıştır. Yapılan çalışmalarda migren patofizyolojisinde rol oynayan vasküler ve nöronal mekanizmalarla ilgili pek çok teori öne sürülmüştür. Tarihsel olarak yeni çalışmalar, migren atağının başlamasında ve sonlanmasında beyin sapı ve beyin sapı mekanizmalarının aktive olmasının patogeneizde rolü olabileceğine dikkat çekmektedir. Özellikle genç erişkinlerde görülen ve belirgin hayat kalitesinde düşme ve işgücü kaybına yol açan bu hastalığın patofizyolojisinin net olarak ortaya çıkarılması etkin tedavi için de yol gösterici olacaktır. Bu konuda birçok çalışma yapılmış ve hipotez ortaya atılmıştır. Son yıllarda üzerinde durulan ve dikkat çeken hipotez ise, beyin sapı jeneratörü teorisi. Burada beyinsapı ve hipotalamik jeneratörlerin migren atağını tetikleyici olabileceği öne sürülmektedir. Migren atağı sırasında beyinsapının karşı dorso-lateral bölgesinde kan akımının arttığı gösterilmiştir. Atak tedavisi sonrasında da bir süre daha kan akımı artışının sürmesi söz konusu alanının migren atağının başlamasından sorumlu yapı olabileceği düşünülerek bu bölge "migren beyinsapı jeneratörü" olarak değerlendirilmiştir.

Günümüzde migrenin nörojenik kökenli olduğu, atakların ortaya çıkışının beynin aşırı duyarlılığı (kortikal hipereksitabilite) veya bir başka deyişle uyarılma eşiğinde düşme ile ilişkili olabileceği ve olasılıkla beyin sapındaki bazı yapıların atak sürecini başlattığı öne sürülmektedir (12). Bir başka deyişle farklı tetikleyiciler muhtemel genetik yatkınlık sonucu beyin duyarlılığı artmış kişilerde bu eşiğin aşılmasına neden olarak migren dönemlerini başlattığı, bu arada beyin sapı mekanizmalarının aktive edilmesi ile birlikte ağrının ortaya çıktığı ve bu sürecin sonundada giderek eşiğin yükselmesiyle atağın sonlanabileceği ileri sürülmektedir (12).

VEMP; kısmen farklı ve yeni elektrofizyolojik ölçüm yöntemlerinden biridir. Sakkula ve makula, inferior-vestibüler sinir, beyin sapı ve santral bağlantıları ile sakkülokolik refleksi arkını değerlendirir. Böylece VEMP testi, iç kulaktan alt beyinsapı düzeyine kadar uzanan nöroanatomik bölge ile ilgili bilgi vermiş olur. Vestibüler uyarılmış miyogenik potansiyellerin, sakkulusun ses duyarlılığına bağlı olarak elde edilen yanıtlar oldukları düşünülmektedir. Ses uyarısını ile sakkulusun ve/veya inferior vestibüler sinirin uyarılması aynı

tarafındaki SKM kasında inhibitör karakterli bir potansiyel oluşturur ve bu potansiyellerin averajlanması ile uyarılmış (evoked) potansiyeller elde edilir. Normal VEMP potansiyelleri bifazik (pozitif-negatif) dalgalarıdır. İlk pozitif-negatif kompleks genellikle p13-n23 (veya p1-n1) olarak tanımlanır ve bu dalgaların test yapılan kişilerin hemen tamamında çıktığı görülmüştür (33,39). Bu cevapların ardından n34-p44 gibi dalgalar görülebilmekle beraber yapılan çalışmalarda bunların tutarsız oldukları gösterilmiştir ve VEMP testinde dikkatler p1-n1 dalga kompleksine çevrilmiştir (39,40). Dalga komplekslerinin amplitüdüleri birkaç mikrovolttan birkaç yüz mikrovoltta kadar değişebilir. Amplitüdeki bu değişkenlik kas gerilimine, uyarı şiddetine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Aksine cevap latansları daha güvenilir ve tutarlı görünmektedir.

Nisbeten yeni bir test olan ve halen protokolleri net olarak yerleşmemiş olan VEMP testi başlıca superior kanal dehisens sendromu (SCD), vestibular sinir bozuklukları, benign paroksizmal pozisyonel vertigo (BPPV), merkezi vestibüler bozukluklar, Meniere hastalığı ve işitme bozuklukları gibi otolojik hastalıklarda kullanılmaktadır. Ayrıca akustik tümör, vestibüler nörit, Meniere hastalığı ve superior kanal Dehisens Sendromu gibi bazı patolojik durumlarda ölçüm tekniği olarak yerleşmeye başlamıştır (24,58). Bununla birlikte VEMP ile ilgili özellikle beyin sapını etkileyen nörolojik hastalıklarda çalışmalar az sayıda da olsa bulunmaktadır (59,60,61,62,63). Literatürde Multipl skleroz (MS), serebrovasküler hastalıklar (beyin sapı tutulumu) ve migren ile ilgili çalışmalar mevcuttur.

Otolit, özellikle de sakkül, fonksiyonunu ve inferior vestibüler sinirle birlikte sakkülokolik refleks arkını dolayısıyla beyin sapını değerlendiren VEMP testi, beyin sapı jeneratörü teorisiyle beyin sapı orjinli olabileceği öne sürülen migrenin patofizyolojisinin aydınlatılması açısından yol gösterici olabilir.

Çalışmamızda IHS kriterlerine göre tanı konulmuş, 31 aurasız ve 21 auralı migrenli hastaya ve hasta grubu ile benzer yaş ve cinsiyette olan, gelişmiş güzel örnekleme yöntemiyle seçilen, 52 sağlıklı ve gönüllü bireye VEMP incelemesi yapıldı. Her iki gruptaki olgularda p1 ve n1 latansları, p1 ve n1

amplitüdüleri, sağ ve sol taraftan elde edilen p1-n1 latans ve amplitüd farkları değerlendirildi.

Dieterich ve ark. tarafından vestibüler migrenli hastalarda yapılan VEMP çalışmasında; ortalama yaşı 47 olan 63 vestibüler migrenli hasta, yaş ve cinsiyet olarak hasta grubuyla benzer özelliklerde ve ortalama yaşı 46 olan 63 sağlıklı kontrolle karşılaştırılmıştır. Çalışmanın amacı vestibüler migrenli hastalarda sakküler fonksiyonun etkilenip etkilenmediğinin araştırılması olarak belirlenmiştir. Test SKM kasından yüzeysel elektrotlarla kayıt şeklinde uygulanmıştır. Bu çalışmada vestibüler migrenli hastaların 43'ünde (%68) kontrol grubuna göre amplitüdüleri daha düşük olduğu saptanmıştır. Ayrıca p1-n1 amplitüd farkları vestibüler migrenli hastalarda sırasıyla sağ ve solda 1,22 ve 1,21 μV bulunmuştur. Kontrol grubunda ise p1-n1 amplitüd farkları sırasıyla sağ ve sol için 1,79 ve 1,76 μV olarak saptanmıştır. Buna karşılık aynı çalışmada sağ ve sol p1, n1 latanslarında kontrol grubuna göre anlamlı bir fark saptanmamıştır. Sonuç olarak bu çalışmada vestibüler migrenli hastalarda kontrol grubuna göre VEMP amplitüdüleri bilateral anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır. Bu bulgulardan yola çıkarak araştırmacılar, vestibüler migrende beyinsapı patolojisinin yanısıra içkulaktaki özellikle sakkül gibi yapıların da etkilendiği ve vertigo gibi semptomların oluşumuna katkıda bulunabileceğini ileri sürmüşlerdir (61).

Young ve ark. tarafından baziller migrenli, ortalama yaşı 40 olan 20 hastada SKM kasından yüzeysel elektrotlarla yapılan VEMP çalışmasında, kontrol grubu değerleri p1 latansı için $14,9 \pm 2,1$ ms, n1 latansı için $20,3 \pm 1,3$ ve p1-n1 amplitüd farkı için ise $100,1 \pm 19,4$ μV olarak belirlenmiş ve p1 latansı için $19,1$ (ort ± 2) ms'den fazla olan değerler yanıtta gecikme olarak değerlendirilmiştir. Baziller migrenli hastaların yedi tanesinde normal vestibüler uyarılmış potansiyeller kayıt edilememiş, bunların beş tanesinde tek taraflı lezyon, iki tanesinde bilateral lezyon, iki hastada bilateral gecikmiş cevaplar, bir hastada ise bir tarafta cevap yokluğu diğer tarafta ise gecikmiş yanıt saptanmıştır. Kalan 10 (%50) hastada ise bilateral normal yanıtlar elde edilmiştir. Sonuç olarak baziller migrenli hastaların %50'sinde unilateral veya bilateral anormal VEMP değerleri saptanmıştır. Baziller migrenli hastaların

yarısında görülen anormal VEMP değerlerinin, atak sırasındaki alt beyinsapı hipoperfüzyonuna bağlı olarak oluştuğu ve tedavi sonrası yapılan kontrol VEMP incelemesinde bu hastalarda normal VEMP değerleri saptandığı bildirilmiştir (63).

Dieterich ve Baier tarafından vestibüler migrenli ve Menierli hastalarda yapılan VEMP çalışmasında bu iki hastalığın ortak periferal vestibüler disfonksiyona bağlı olabileceği ve VEMP testi ile bu iki hastalık arasında elektrofizyolojik olarak bir bağlantı olup olmadığının bulunması amaçlanmıştır. Ortalama yaşı 47 olan 63 vestibüler migrenli hasta ve ortalama yaşı 52 olan Menierli 16 hasta, yaş ve cinsiyet olarak hasta grubuyla benzer özellikteki kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Menierli 16 hastanın p1-n1 amplitüd farkları sağda 0,885 μv (ort \pm 0,151 μv), solda 1,105 μv (ort \pm 0,141 μv) olarak, vestibüler migrenli 63 hastanın ise sağda 1,222 μv (ort \pm 0,088 μv), solda 1,206 μv (ort \pm 0,089 μv) olarak kaydedilmiştir. Kontrol grubunda ise p1-n1 amplitüd farkı sağda 1,794 μv (ort \pm 0,091 μv), solda 1,775 μv (ort \pm 0,089 μv) olarak bulunmuştur. Dolayısıyla hem vestibüler migrenli hem de Menierli hastalarda bilateral olarak amplitüdlere düşük olduğu saptanmış ve bu değerler bakımından gruplar kontrol grubuyla karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Menier ve vestibüler migrenli hastalar arasında ise anlamlı bir fark bulunmamıştır. Buna karşılık p1 ve n1 latanslarında vestibüler migren, Menier ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Sonuç olarak araştırıcılar, bu iki hastalıkta sakkülün etkilendiğini ve her iki hastalığın patogenezi için labirint ile ilişkili olası patolojik bir durum olabileceğini ileri sürmüşlerdir (62).

Bizim alışmamızda ise yaş ve cinsiyet olarak benzer 52 migrenli hasta ve 52 kontrol grubuna SKM kasından yüzeyel elektrot kaydı ile VEMP incelemesi yapılmış; p1 ve n1 latansları, p1 ve n1 amplitüdlere, hem sağda hem solda ölçülen p1-n1 latans ve amplitüd farkları değerlendirilmiştir. Migrenli hastalar ile kontrol grubu arasında sağ ve sol p1, n1 latanslarında, sağ ve sol n1 amplitüdlere, sağ p1 amplitüdünde ve sağ p1-n1 amplitüd farkında istatistiksel olarak anlamlı bir bulgu saptanamadı. Yalnızca sol p1 amplitüdünde (hasta: 4,47 \pm 3,52, kontrol: 6,15 \pm 4,79. p:0,044) ve sol p1-n1 amplitüd farkında (hasta:

9,04±6,13, kontrol: 12,03±7,79. p: ,032) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu.

VEMP testiyle yapılan ve otolit fonksiyonunu değerlendiren çalışmalar gözden geçirildiğinde; p1 ve n1 latanslarındaki uzamaların başlıca anlamlı bulgu olduğu ve latans uzamalarının bu gruptaki hastalarda daha fazla önem arzettiği görülmektedir. Buna karşılık migren ile ilişkili az sayıdaki çalışmada; p1-n1 latans değerlerinin normal fakat amplitüd değerlerindeki düşmenin anlamlı saptandığı görülmektedir (61,62). Bu çalışmalarda asıl dikkat çekici nokta çalışmaya dahil edilen hastaların klasik migren değil, baziller ve vestibüler migrenli hastalar olmasıdır. Üstelik bu çalışmalarda saptanan amplitüd düşmeleri bilateraldir ayrıca hem p1 hem n1 amplitüdlерinin her ikisinde de düşme olduğu saptanmıştır. Dolayısıyla bizim çalışmamızda saptanan tek taraflı, sadece p1 ve p1-n1 amplitüd farkındaki (sol) düşüklüğünün, klasik migren patofizyolojisiyle ilişkisi açısından anlamlı olup olmadığı sorusu akla gelmektedir. Literatürde klasik migrenli hastalarda yapılmış çalışma bulunmaması nedeniyle bu bulgumuzu karşılaştırma olanağı bulamadık.

Migren patofizyolojisiyle ilgili çalışmalar bütün halinde gözden geçirildiğinde bulgular; bu hastalarda özellikle üst beyin sapının etkilendiğini düşündürmektedir. Buna karşılık VEMP, sakkuladan başlayıp, inferior vestibüler sinir, vestibüler nükleus, medial vestibulospinal demet, aksesör nükleus, 11. kranial sinir ve sternokleidomastoid (SKM) kasında sonlanan nöronal bir yolun çalışmasını yani nöroanatomik olarak başlıca alt beyin sapını değerlendirmektedir. Beyin sapını besleyen baziller arter ve dallarının sulama alanında hipoperfüzyon/reversibl iskeminin baziller migren patofizyolojisinde rol oynadığı bilinmektedir. Bu nedenle baziller migrenli hastalarda VEMP'te saptanan anormallikler patofizyolojiyle rahatlıkla ilişkilendirilebilir.

Çalışmamızın sonuçları özellikle migrenin en sık görülen alt tipi olan aurasız migrenin yanı sıra diğer alt tiplerinde alt beyin sapındaki nöroanatomik yapıların patogenezele olası ilişkisini ve varsa bu ilişkinin mekanizmalarını ortaya koymak amacıyla VEMP testi ve/veya diğer nörofizyolojik / nöroradyolojik inceleme yöntemleri kullanılarak, daha fazla sayıda hastayı kapsayacak şekilde yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşündürmüştür.

SONUÇ

Migren; toplumda sık görülen özellikle genç erişkin kadınları etkileyen kronik paroksizmal bir bozukluktur. Klinik olarak genellikle unilateral, zonklayıcı, nörolojik, gastrointestinal ve otonom belirtilerin değişik yoğunlukta eşlik edebildiği baş ağrısı ile karakterizedir.

Çalışmaya IHS kriterlerine göre değerlendirilen 21'i auralı, 31'i ise aurasız toplam 52 migrenli hasta ve kontrol amaçlı sağlıklı 52 birey alındı. Migrenli hastaların yaş ortalaması $34,7\pm 7,5$, kontrol grubunun ise $34,0\pm 7,3$ idi. Hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet ve yaş ortalaması bakımından herhangi bir fark yoktu.

Hem migrenli hemde kontrol grubuna VEMP incelemesi yapıldı. Kontrol grubuyla migren hastaları arasında VEMP latans ve amplitüd ölçüm sonuçları karşılaştırıldı. Migrenli hastalarda sol p1 amplitüdü ve sol p1-n1 amplitüd farkının kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu saptandı

Migren patofizyolojisiyle ilgili çalışmalar bu hastalarda özellikle üst beyin sapının etkilendiğini düşündürmektedir. Buna karşılık VEMP testi, sakkuladan başlayıp sternokleidomastoid (SCM) kasında sonlanan nöronal bir yolun çalışmasını yani nöroanatomik olarak başlıca alt beyin sapını değerlendirmektedir.

Çalışmamızın sonuçları özellikle migrenin en sık görülen alt tipi olan aurasız migrenin yanı sıra diğer alt tiplerinde alt beyinsapındaki nöroanatomik yapıların patogenezele olası ilişkisini ve varsa bu ilişkinin mekanizmalarını ortaya koymak amacıyla VEMP testi ve / veya diğer nörofizyolojik / nöroradyolojik inceleme yöntemleri kullanılarak, daha fazla sayıda hastayı kapsayacak şekilde yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşündürmüştür.

ÖZET

Migren 30-39 yaş grubunda en sık görülen, kadın baskınlığı olan, zonklayıcı karakterde, 4-72 saat kadar süren, uni veya bilateral olabilen, bulantı, kusma, fotofobi, fonofobi gibi bulguların eşlik edebildiği, hareketle genellikle şiddetlenen, ciddi anlamda iş gücü kaybına yol açan, tekrarlayıcı, primer bir baş ağrısıdır. Baş ağrısı atakları öncesinde 5-60 dakika sürebilen, pozitif veya negatif görsel ve duysal semptomlar ve konuşma bozukluğu şeklinde ortaya çıkan aura hastaların bir bölümünde görülebilir. Migren tanısı klinik olarak konulur ve yapılan radyolojik ve laboratuvar tetkikleri ancak sekonder nedenleri ekarte etmek için yararlıdır. Migren patogenezi hakkında bugüne kadar birçok hipotez ortaya atılmıştır. Bunlardan son yıllarda en dikkat çekici olanı beyinsapı jeneratörü teorisi'dir. Bu teori; migren atağının başlamasında ve sonlanmasında beyin sapındaki nöroanatomik yapıların ve beyin sapındaki nörotransmitterlerle ilgili mekanizmaların aktive olmasının patogeneizde rolü olabileceğine dikkat çekmektedir.

Bu çalışma, İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Nöroloji Kliniği'nde IHS kriterlerine göre kesin migren tanısı alan 52 hasta ve 52 sağlıklı kontrol grubunda prospektif olarak yapıldı. VEMP çalışmasıyla elde ettiğimiz ölçüm sonuçları migren tanısı almış hastalar ile kontrol grubunda karşılaştırıldı.

Migrenli hastalarda sol p1 amplitüdünde ve sol p1-n1 amplitüd farkında anlamlı düşüklük saptandı. Buna karşılık, n1 amplitüd değerleri, p1 ve n1 latans değerleri, sağ-sol kulak p1 latans farkı, sağ-sol kulak n1 latans farkı, sağ-sol kulak p1-n1 amplitüd farkı değerleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark göstermiyordu.

Tek taraflı olarak saptanan p1 amplitüdündeki ve p1-n1 amplitüd farkındaki kısalmanın migrenli hastalarda daha önce yapılan VEMP çalışmaları göz önüne alındığında anlamlı olmadığı düşünöldü.

Sonuç olarak; VEMP testinin migrendeki kullanımını ve anlamlılığını destekleyecek geniş hasta gruplarıyla birçok çalışmaya ihtiyaç vardır.

ABSTRACT

Migraine is a primary type recurrent headache, which is most prevalent between ages 30-39 and is more common among women. A migraine induced headache is pulsating, lasts between 4 to 72 hours, could either be unilateral or bilateral and is potentially accompanied by other symptoms, such as nausea, vomiting, photophobia and phonophobia. It is usually provoked by movement and causes considerable loss of work productivity.

Prior to the headache attacks, some patients may experience a 5 to 60 minute long aura in the form of positive or negative visual or auditory phenomena and slurred speech. Migraine is diagnosed clinically and any radiology or laboratory tests performed are only useful to eliminate secondary causes. There has been several hypotheses to date regarding the pathogenesis of migraine. The most interesting one that came out in recent years is the brainstem generator theory. According to this theory, structures on brain stem contribute to the formation of migraine related headaches, therefore in case of a migraine the brain stem is said to be affected.

This study has been performed prospectively with 52 patients with a definitive diagnosis of migraine in accordance with the IHS criteria. and a control group 52 healthy individuals at the Neurology Clinic of Inonu University, Turgut Ozal Medical Center. Results of VEMP testing were compared between the patient and control groups. The purpose is to evaluate its contribution to pathogenesis. A significant decrease was determined for left p1

amplitude and left p1, n1 latency values in migraine patients. Other than that, there was no statistically meaningful difference with the control group for n1 amplitude values, p1,n1 latency values, right-left ear n1 latency values and right-left ear amplitude difference.

Considering the results of previous VEMP studies, it was decided that the one sided finding of a decrease in p1 amplitude and p1-n1 amplitude difference was not meaningful.

As a result, further studies are needed with larger groups of patients to support the use and increase the meaningfulness of VEMP testing in migraine cases.

KAYNAKLAR

1. Speirings ELH. (2002) Migren Sorular ve Yanıtlar. (MA. Akalın, G. Erkol, Çev.). İstanbul: Deomed Medikal Yayıncılık (2001).
- 2..Rowland P: Meritt's neurology; (Baslo B, çev). İstanbul, Güneş Tıp Kitabevi, 2008.
3. Silberstein SD., Lipton RB., Dalessio DJ., in Wolff's Headache and Other Head Pain 7th Edition 2001, Oxford University Press
4. Alpay, K. (2009). Yiyeceklerin Migren Ataklarının Tetiklenmesindeki Rolünün Değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul
5. Tamgaç, A. (2002). Migren ve Gerilim Baş Ağrısı Hastalarında, Depresyon, Anksiyete Bozuklukları ve Kişilik Örüntüsü Açısından Kontrol Grubu ile Karşılaştırmalı Bir Çalışma. Uzmanlık tezi, Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul
6. Sacks O. Migren. (D. Toksöz, E. Yücesoy, Çev.). İstanbul: İletişim Yayınları (2002)
7. Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M ve ark. Epidemiology of headache in a general population-a prevalence study. J.Clin. Epidemiology 1991;44:1147-1157
8. Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD ve ark. Prevalance of migraine headache in the United States. JAMA 1992;267:64-69
9. Erdine S. Ağrı 1.Baskı, Abdi İbrahim İlaç Firması Yayını, İstanbul, 2000
10. Breslau N, Rasmussen BK. The impact of migraine, epidemiology, risk factors, and comorbidities. Neurology 2001;56;Suppl 1:4-12
11. Siva A. Başağrısı epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi, Türkiye Klinikleri J Neurol 2003;1(2):94-8
12. Siva A., Hancı M. (2002). Baş, Boyun, Bel Ağrıları. İstanbul. Deomed Medikal Yayıncılık
13. Henri P., Michel P., Brochet B. ve ark. A nationwide survey of migraine in France: prevalence and clinical features in adults. Cephalalgia 1992;12:229-232
14. Radat F. Psychopathology and headache. Rev. Neurol. 2000;156 Suppl 4:62-67

15. Rasmussen BK. Epidemiology of headache. *Cephalalgia* 1995;15:45-68
16. Wong TV., Wong KS., Yu TS ve ark. Prevalance of migraine of other headaches in Hong Kong. *Neuroepidemiology* 1995;14:82-91
17. Abduljabbar M., Ogunniyi A., al Balla ve ark. Prevalance of primary headache syndrome in adults in the Qassim region of Saudi Arabia. *Headache* 1996;36:385-388
18. Tekle-Hamanot R., Seraw B., Forsgren R. ve ark. Migraine, chronic tension-type headache, and cluster headache in Ethiopian rural community. *Cephalalgia* 1995;15:482-488
19. Sakai F. ve Igarashi H. Epidemiology of migraine in Japan. *Cephalalgia* 1997;17:15-22
20. Alders EEA., Hentzen A., Tan CT. A community-based prevalance study on headache in Malaysia. *Headache* 1996;36:379-384
21. Dalkara T., Zervas NT., Moskowitz MA. From spreading depression to the trigeminovascular system. *Neurol Sci* 2006; 27: Suppl2: 86-90.
22. Weiller C., May A., Limmroth V., Jüptner M., Kaube H., Schayck RV., Coenen HH., Diener HC. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med*, 1995. Jul;1(7): p. 658-60.
23. Welch KM., Nagesh V., Aurora SK., Gelman N. Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine: cause or the burden of illness? *Headache*, 2001. Jul-Aug;41(7): p. 629-37.
24. Ropper AH., Brown RH. (2006). *Principles of neurology.* (M. Emre, Çev.). İstanbul: Güneş Kitabevi.
25. Young WB., William B. and Silberstein SD., Stephen D. *Migraine and Other Headaches.* St. Paul, Minn: AAN Press,2004.
26. Society 5. Headache Classification Committee of the International Headache, Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgia, and facial pain. *Cephalalgia*, 1988. 8: p. 1-96.
27. Cutrer FM., Huerter K. Migraine Aura. *Neurologist* 2007; 13, 3:118-125
- 28) Ref.kö6: Silberstein SD., Young WB. Migraine aura and prodrome. *Semin Neurol*, 1995. Jun;15(2): p. 175-82.

29. Manzoni GC., Farina S., Lanfranchi M., Solari A. Classic migraine clinical findings in 164 patients. *Eur Neurol*, 1985. 24(3): p. 163-9.
30. Jensen K., Tfelt-Hansen P., Lauritzen M., Olesen J. Classic migraine. A prospective recording of symptoms. *Acta Neurol Scand*, 1986. Apr;73(4): p.359-62.
31. Selby G., Lance JW. Observations on 500 cases of migraine and allied vascular headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1960. Feb;23: p. 23-32
32. Zhou G., Cox LC. Vestibular Evoked myogenic Potentials: History And Overview. *American Journal Of Audiology*. 2004; 13(2) :135-143.
33. Colebatch JG., Halmagyi GM., Skuse NF. Myogenic Potentials Generated By A Click-Evoked Vestibulocolic Reflex. *Journal Of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1994; 57: 190-197.
34. Rosengren SM., Welgampola MS., Colebatch JG. Vestibular evoked myogenic potentials: Past, present and future. *Clinical Neurophysiology* 2009
34. Colebatch JG., Halmagyi GM., Vestibular Evoked Potentials In Human Neck Muscles Before And After Unilateral Vestibular Deafferentation. *Neurology*. 1992 Aug;42 (8):1635-6;
35. Picciotti PM., Fiorita A., Di NW., Calo L., Scarano E., Paludetti G.: Vestibular evoked myogenic potentials in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007;71:29-33.
36. Sartucci F., Logi F.: Vestibular-evoked myogenic potentials: a method to assess vestibulo-spinal conduction in multiple sclerosis patients. *Brain Res Bull* 2002;59:59-63.
37. Akin FW., Murnane OD., Proffitt TM. The Effects of Click and Tone-Burst Stimulus Parameters on the Vestibular Evoked Myogenic Potential (VEMP); *J Am Acad Audiol*. 2003 Nov;14(9):500-9; quiz 534-5;
38. Zhou G., Cox LC. Vestibular Evoked Myogenic Potentials: History and Overview. 2004; 13: 135-143
39. Murofushi T., Matsuzaki M., Chih-Hsiu W. (1999). Shorttone Burst-Evoked Myogenic Potentials On The Sternocleidomastoidmuscle: Are These Potentials Also Of Vestibular Origin? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999; 125:660-664.

40. Driscoll C., Bekessy A., Bui V., Fox D., Harvey MC., Mackenzie D. Vestibular Evoked Myogenic Potentials: Clinical Implications Of A Normative Investigation. The Australian And New Zealand Journal Of Audiology.2007; 29(2): 98-112
41. Viart CF., Dubreuil C., Duclaux R. Vestibular Evoked Myogenic Potentials in Humans: A Review Acta Otolaryngol (Stockh.) 1999; 119: 6-15
42. Wang SJ., Young YH.: Vestibular evoked myogenic potentials using simultaneous binaural acoustic stimulation. Hear Res 2003;185:43-48.
43. İskendiova, Baş, E. (2008). Vestibüler Uyarılmış Miyojenik Potansiyellerin Standardizasyonu. Uzmanlık tezi. Marmara Üniversitesi,İstanbul.
44. Güleç, Uyaroğlu, F. (2009). Klik Uyaranla Oluşturulan Vestibüler Myojenik Potansiyeller (K-VEMP)'in Doğası ve Klinik Uygulamalardaki Yeri. Uzmanlık tezi. Ege üniversitesi.İzmir
45. Welgampola MS., Colebatch JG. Characteristics Of Tone Burst- Evoked Myogenic Potentials in The Sternocleidomastoid Muscles. Otolology & Neurotology. 2001; 22: 796-802.
46. Young TH. Vestibular Evoked Myogenic Potentials: Optimal Stimulation And Clinical Application Journal Of Biomedical Science. 2006; 13:745-751
47. Lee SK., Cha CI., Jung TS., Park DC., Yeo SG. Age-Related Differences in Parameters Of Vestibular Evoked Myogenic Potentials Acta Otolaryngologica. 2008; 128: 66-72
48. Guyton AC., Hall JE. Textbook of Medical Physiology (Gökhan N, Çavuşoğlu H. Çev.). 11th Ed. Philadelphia, Pennsylvania, Elsevier Saunders Company, 2006, 471-482.
49. Merchant SN., Velazquez-Villasenor L., Tsuji K., Glynn RJ., Wall C., Rauch SD.: Temporal bone studies of the human peripheral vestibular system. Normative vestibular hair cell data. Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl 2000;181:3-13.
50. Akyıldız N. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi II. 1. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi;2002.

51. Ballenger JJ., Snow JB. Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi. (Çev. Ed. Şenocak D). 15. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti.;2000
52. Zileli T., Baysal A. Klinik Nöroanatomi ve Nörofizyoloji (Winans SS, GilmanS). Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınları, 1985: 87-131.
53. Akın SM. Vestibuler Sistemin Fonksiyonel Anatomisi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Baş Ağrıları - Baş Dönmeleri Sempozyumu, 10-11 Aralık 1998, İstanbul, s. 133-145
54. Li MW., Houlden D., Tomlinson RD. Click evoked responses in sternocleidomastoid muscles: characteristics in normal subjects. J Vestib Res 1999;9:327-34
55. Versino M., Ranza L., Colnaghi S., Alloni R., Callieco R., Romani A., Bergamaschi R., Pichiecchio A., Bastianello S., Cosi V: The N3 potential compared to sound and galvanic vestibular evoked myogenic potential in healthy subjects and in multiple sclerosis patients. J Vestib Res 2007;17:39-46.
56. Sheykhholeslami K., Murofushi T., Kaga K. The Effect Of Sternocleidomastoid Electrode Location On Vestibular Evoked Myogenic Potential. Auris Nasus Larynx. 2001; 28: 41-43.
57. Chang CH., Yang TL., Wang CT., Young YH. Measuring neck structures in relation to vestibular evoked myogenic potentials. Clinical Neurophysiology 2007;118:1105-1109
58. Simon, JH., Holtas, SL., Schiffer, RB., Rudick, RA., Herndon, RM., Kido, DK., Utz, R. (1986). Corpus Callosum and Periventricular Lesions in Multiple Sclerosis: Detection with MR. Radiology. Volume; 160, 363-367;
59. VDN , Stanley., JH,Nancy. (2001).Multiple Sclerosis in Clinical Practice. Publisher: Demos Medical Publishing,
60. Jacobs, L., Simon, JH., (1995). Neuroimaging of MS and related disorders. (17)., 479-502
61. Baier B., Stieber N., Dieterich M. Vestibular-evoked myogenic potentials in vestibular migraine. J Neurol. 2009 Sep;256(9):1447-54. Epub 2009 Apr 18

62. Baier B., Dieterich M. Vestibular-evoked myogenic potentials in 'vestibular migraine' and Menier's disease: a sign of an electrophysiological link? *Ann N Y Acad Sci.* 2009 May;1164:324-7
63. Liao LJ., Young YH. Vestibular evoked myogenic potentials in basilar artery migraine. *Laryngoscope.* 2004 Jul;114(7):1305-9.

EKLER

Ek-1

BAŞ AĞRISI DEĞERLENDİRME FORMU

YAŞ :

CİNS :

DOMİNANS :

MESLEK :

MEDENİ DURUM :

EĞİTİM DURUMU :

YAKINMA :

ÖYKÜ :

BAŞLAMA ZAMANI :

TARAF :

NİTELİK :

SÜRE :

SIKLIK :

ŞİDDET :

**BAŞ HAREKETİ VE MİNİMAL FİZİKSEL AKTİVİTE İLE
ARTIŞ:**

BULANTI :

KUSMA :

FOTOFOBİ :

FONOFOBİ :

AURA :

ÖNTANI :

ÖNERİLER :