

T. C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

Prof. Dr. Süleyman İLHAN
Anabilim Dalı Başkanı

MİGRENLİ HASTALARDA VERTİGO,
GERÇEK VERTİGO ÖZELLİĞİ TAŞIMAYAN BAŞ DÖNMESİ
VE MİGRENÖZ VERTİGO PREVALANSI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Esra ERUYAR

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Emine GENÇ

Konya- 2010

İÇİNDEKİLER.....	i
KISALTMALAR.....	iii
TABLO DİZİNİ.....	v
ŞEKİL DİZİNİ.....	vii
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Migrenin tanımı ve tarihçesi	3
2.2. Migrenin epidemiyolojisi	4
2.3. Migrenin tanısı.....	6
2.3.1. Migrenin klinik özellikleri	6
2.3.2. Migren tetikleyicileri.....	9
2.3.3.Migren sınıflaması- Migrende tanı ölçütleri	11
2.3.3.1. Aurasız migren	13
2.3.3.2. Auralı migren.....	14
2.3.3.3. Sıklıkla migren öncülü çocukluk çağı periyodik sendromları	17
2.3.3.4. Retinal migren	17
2.3.3.5. Migren komplikasyonları	17
2.4. Migrenin genetiği ve patofizyolojisi.....	18
2.4.1. Migrenin genetiği.....	18
2.4.2. Migrenin fizyopatolojisi	19
2.5. Migrenin tedavisi.....	23
2.5.1. Atak tedavisi	24
2.5.2. Koruyucu tedavi	30
2.6. Migren varyantları.....	35

2.6.1. Sporadik hemiplejik migren.....	36
2.6.2. Ailesel hemiplejik migren (AHM).....	36
2.6.3. Epizodik ataksi Tip 2 (EA2)	37
2.7. Migrenin komorbiditesi	37
2.8. Migren ve vertigo	38
2.8.1. Migrenli olgularda dengesizlik hissi ve baş dönmesi	39
2.8.2. Migrenöz vertigo.....	39
2.8.3. Migren ve BPPV	44
2.8.4. Migren ve Meniere hastalığı.....	45
2.8.5. Migren ve familial vestibülopati	46
2.8.6. Migren ve hareket hastalığı.....	46
3. OLGULAR ve YÖNTEM.....	49
4. BULGULAR	52
5. TARTIŞMA	71
6. ÖZET	80
7. ABSTRACT	81
8. KAYNAKLAR.....	82
9. TEŞEKKÜR.....	93
10.EKLER.....	94

KISALTMALAR

5- HT	: 5- Hidroksi Triptamin
ASA	: Asetilsalisilik Asit
AHM	: Ailesel Hemiplejik Migren
BKA	: Beyin Kan Akımı
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BPPV	: Benign Paroksizmal Pozisyonel Vertigo
CGRP	: Kalsitonin Geni İlişkili Peptit
DHE	: Dihidroergotamin
EA2	: Epizodik Ataksi Tip- 2
GTBA	: Gerilim Tipi Baş Ağrısı
ICD II	: International Classification Of Headache Disorders II
IHS	: Uluslararası Baş Ağrısı Komitesi
KMV	: Kesin migrenöz vertigo
MAO- A	: Monoaminoksidaz- A
MELAS	: Mitokondriyal Ensefalopati Laktik Asidoz Stroke
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MÖ	: Milattan Önce
MS	: Milattan Sonra
MV	: Migrenöz Vertigo
NMDA	: N- Metil- D- Aspartat
NSAI	: Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaçlar
SC	: Subkutan
sd	: Serbestlik Değeri

- SNRI** : Selektif Noradrenalin Reuptake İnhibitörü
- SS** : Standart Sapma
- SSRI** : Selektif Serotonin Reuptake İnhibitörü
- TCA** : Trisiklik Antidepresan
- YVM** : Yaşamları boyunca vertigo ya da vertigo özelliği taşımayan baş dönmesi semptomları deneyimleyen migrenli hastalar
- YVK** : Yaşamları boyunca vertigo ya da vertigo özelliği taşımayan baş dönmesi semptomları deneyimleyen kontrol grubu

TABLO DİZİNİ

Tablo A. Migrende başlıca prodromal belirtiler

Tablo B. Uluslararası Baş Ağrısı derneğinin 2004 migren sınıflaması

Tablo C. Migren atak tedavisinde kullanılan ajanlar

Tablo 1. Migren ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı

Tablo 2. Migren ve kontrol grubunun yaş ortalamasının dağılımı

Tablo 3. Migren ve kontrol grubunun eğitim düzeylerinin dağılımı

Tablo 4. Migren ve kontrol grubunun medeni durumlarının dağılımı

Tablo 5. Migren ve kontrol grubunda ailede migren öyküsü dağılımı

Tablo 6. Ailede migren öyküsü olan migren ve kontrol grubunda cinsiyet dağılımı

Tablo 7. Aurasız ve auralı migren hastalarının dağılımı

Tablo 8. Auralı migren hastalarında aura tiplerinin dağılımı

Tablo 9. Migren hastalarında baş ağrısı şiddetinin dağılımı

Tablo 10. Migrenli hastalarda bir ayda migren baş ağrısının ortalama sıklığının dağılımı

Tablo 11. Migren hastalarında baş ağrısı sürelerinin dağılımı

Tablo 12. Migren ve kontrol grubunda vertijinöz semptomların oranlarının dağılımı

Tablo 13. Vertijinöz semptomları olan migren ve kontrol grubunda cinsiyet dağılımı

Tablo 14. Vertijinöz semptomları olan migren ve kontrol grubunun yaş ortalaması

Tablo 15. Vertijinöz semptomların auralı ve aurasız migren hastalarındaki dağılımı

Tablo 16. Vertijinöz semptomları olan migrenli hastalarda vestibüler semptomların baş ağrısı ile birlikteliğinin dağılımı

Tablo 17. Migren ve kontrol hastalarında vertijinöz semptomların açığa çıkışı

Tablo 18. Migren ve kontrol gruplarında vertijinöz atak sıklığı

Tablo 19. Migren ve kontrol gruplarında vertijinöz semptomların başlangıç zamanı

Tablo 20. Migren ve kontrol gruplarında vertijinöz semptomların ortalama başlangıç ayı ve ortanca değerlerinin dağılımı

Tablo 21. Migrenli hastalarda vertijinöz semptomların meydana geldiği dönemler

Tablo 22. Migren ve kontrol grubunda vertijinöz semptomların dağılımı

Tablo 23. Vertigosu olan migren ve kontrol gruplarında vertigo semptomlarının sürelerinin dağılımı

Tablo 24. Migren ve kontrol gruplarında taşıt tutmasının dağılımı

Tablo 25. Migren ve kontrol gruplarında işitme kaybı ve tinnitus oranları

Tablo 26. Migren ve kontrol hastalarında vertigonun tesadüfi birlikteliği

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Migren ve kontrol hastalarında ailede migren öyküsü

Şekil 2. Ailede migren öyküsü olan migren ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı

Şekil 3. Migren tiplerinin oranları

Şekil 4. Migren hastalarında GTBA birlikteliği

Şekil 5. Migren ve kontrol hastalarında vertijinöz semptomların dağılımı

Şekil 6. Vertijinöz semptomları olan migren ve kontrol grubunda cinsiyet dağılımı

Şekil 7. Vertijinöz semptomların auralı ve aurasız migren hastalarındaki dağılımı

Şekil 8. Migrenli hastalarda vertijinöz semptom ve baş ağrısı birlikteliği

Şekil 9. Migrenli hastalarda vertijinöz semptomların açığa çıkışı

Şekil 10. Migren ve kontrol gruplarında vertijinöz atak sıklığı

Şekil 11. Migren ve kontrol gruplarında vertijinöz semptomların başlangıç zamanı

Şekil 12. Migrenli hastalarda vertijinöz semptomların meydana geldiği dönemler

Şekil 13. Kesin MV tanısı olan hastaların cinsiyet dağılımı

Şekil 14. Migren ve kontrol gruplarında taşıt tutmasının dağılımı

Şekil 15. Migren ve kontrol gruplarında işitme kaybı ve tinnütus

Şekil 16. Migren ve kontrol hastalarında vertigonun tesadüfi birlikteliği

1. GİRİŞ

Migren genel popülasyonda çok yaygın görülen, kronik nörovasküler bir hastalıktır. Otonomik sinir sistemi disfonksiyonu ve olguların yaklaşık 1/3'ünde görülen aura semptomları yeti yitimine yol açabilen bu baş ağrısının tipik özellikleri olarak bilinmektedir (1). Nörolojik hastalıklar içerisinde yetişkinlerde yaşam boyu prevalansı kadınlarda %33, erkeklerde ise % 13 olarak bildirilmektedir (2). Migren genetik olarak da multifaktöriyel bir hastalıktır ve çok sayıda geçiş formu tanımlanmıştır.

Migren epizodik baş ağrısı ve vertigo, gerçek vertigo özeliği taşımayan baş dönmesi gibi nörolojik bulgularla karakterize yaygın bir klinik sendromdur (3,4). Migren ve vertigo arasındaki ilişki yıllar öncesine dayanır. Migrenle ilişkili vertigo epizodik vertigonun en önemli nedenlerinden biridir (3). Migrenöz vertigolu (MV) hastaların semptomları Meniere hastalığı, benign paroksizmal pozisyonel vertigo (BPPV) klinik tanıları ile örtüşebilir. MV'nin altta yatan patofizyolojisi halen net değildir ve biyolojik belirteçlerin eksikliği tanıyı zorlaştırmaktadır. MV için Uluslararası tanı kriterleri yoktur. Tekrarlayan vertigolu hastalarda migren önemli bir nedendir bu nedenle hastalarda baş ağrısı sorgulanmalıdır (3).

Araştırmalar migrenlilerde vertigo ve gerçek vertigo özeliği taşımayan baş dönmesi yakınmalarının sıklıkla baş ağrısı sırasında görüldüğünü ancak aura fazında veya baş ağrısından sonra da görülebileceğini göstermiştir (5). Epizodik dengesizlik hissi ise baş ağrısı nöbetleri dışında, tümüyle bağımsız olarak da gözlenebilir. Baş dönmesi nöbetleri daha çok baş ağrısız dönemde, tipik olarak ani başlangıçlı, çoğu kez tetikleyici faktör olmadan gelmektedir. Hastaların tanımlamaları değişken olabilmektedir. Önemli bir kısmı hareket halüsinasyonu tanımlar. Harekete duyarlılık, taşıt tutmalarında yaşananlara benzer hisler, başın içinde sallantı, yüzüyormuş gibi olma hislerini ifade edebilirler (6).

Hastaların çoğunun öz geçmişinde çocuklukta taşıt tutması, migren varyantı olarak kabul edilen periyodik kusma atakları, abdominal migren, çocukluk çağının benign paroksizmal vertigosu bulunmaktadır. Bir migren nöbetini ışık, ses, ve koku gibi tetikleyiciler dışında

seyahat etme, yani gözler ve labirent aracılığıyla santral sinir sisteminin uyarılması da davet edebilir. Aurasız migrenli grubun büyük bir bölümünde semptom vermeyecek kadar vestibüler işlev bozukluğuna rastlanmaktadır. Auralı migreni olan grupta daha ciddi düzeye vardığı görülen bozukluğun semptomları belirgin olabilmektedir. Migrenli hastalarda hafif vestibüler uyarımla bile bulantı-kusma olabileceği beklenir. Bu vestibüler sistemin bütünüyle duyarlılığında artma nedeniyle olabileceği gibi belki de asimetrik vestibüler duyarlılık nedeniyle vertigo ve bulantı kusma yakınmaları kolayca ortaya çıkabilmektedir. Migrendeki kohleo-vestibüler semptomlar da nedenleriyle yeterince açıklanabilmiş değildir.

Kohleo-vestibüler semptomları açıklamaya yönelik literatürde olası mekanizmalar öne sürülmüştür. Familial migrenli bazı hastalardaki kanalopati bulguları, ekstrasellüler potasyum artışı, membran depolarizasyonu mekanizması ile normal uyarılabilirliği bozarak gerek baş ağrısının gerek vestibülokoklear bulguların kolayca ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir (7,8). Serotoninerjik "dorsal rafe nükleusu" ile dorsal pontin "loqus ceruleus"un modülasyonundaki bozukluk, vestibüler nöroepitel üzerindeki efferent kolinerjik etkinin bozulması bu bulgulara yol açabilir (9,10). Kalsitonin geniyle ilintili peptid, P maddesi ve Nörokinin A'nın asimetrik salınımı hem baş ağrısının sıklıkla bir yarıda oluşumunu açıklayabileceği gibi hem de vestibüler sistemin bir yarısının diğerinden farklı uyarılabilirliğini de açıklayabilir (6). Tekrarlayan vazospazmın iç kulakta oluşturduğu hasarla kimi hastalarda vertigo ve koklear bulguların ortaya çıkabileceği akla gelmektedir (11,12). Bozulmuş trigeminal uyarımın iç kulakta permeabiliteyi bozarak fonofobi, tinnitus, işitme kaybı ve vertigo ortaya çıkarabileceği de ileri sürülmektedir (13).

Neden ne olursa olsun migrenli hastalarda kohleo-vestibüler yakınmaların sıklığı açıktır. Bu sıklığa ilişkin oranlar değişik araştırmalarda çok farklıdır. Bu çalışmanın amacı; migrenli hastalarda vertigo, gerçek vertigo özelliği taşımayan baş dönmesi ve migrenöz vertigo sıklığını belirlemek ayrıca vertigonun özellikleri ve baş ağrısı ile ilişkisini ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Migrenin tanımı ve tarihçesi

Migren sözcüğü yarım baş ağrısı anlamındadır ve Fransızca kökenlidir (13,14,15). Migren sık görülen, yeti yitimine neden olan bir birincil baş ağrısıdır. Dünya Sağlık Örgütü tarafından yeti yitimine neden olan hastalıklar arasında 19. sıraya yerleştirilmiştir (16). Çeşitli nörolojik, gastrointestinal ve otonomik değişikliklerle karakterizedir. Tıbbi ve popüler literatürde baş ağrısı tetikleyicileri, rahatlatan faktörler ve migren bileşenlerini oluşturan baş ağrısı, aura, prodrom, bulantı, kusma, iyileşme ve ailevi eğilim gibi özellikleri tanımlanmıştır (17). Baş ağrısına dair kaynaklar milattan önce (MÖ) 3000 yılına kadar uzanabilmektedir. Yayınlanmış en eski kaynak migren baş ağrısını tanımlayan bir Sümer epik şiiridir (18). Yazılı kaynaklara göre Hipokrat MÖ 400 yılında migren baş ağrısı öncesinde vizüel aura semptomlarını tanımlamış ve bu hastaların kusma sonrası rahatladıklarını belirtmiştir. Kapadokya'da yaşayan Aretaeus (MS 2.yy.) sıklıkla başın bir tarafında hissedilen, bulantı ile birlikte olan ve ağrısız dönemlerin takip ettiği bir baş ağrısı tanımlamıştır. Bu klasik tanım ile Aretaeus migrenin kâşifi olarak kabul edilmektedir (19). Migren terimi ilk kez MS yaklaşık 200 yılında Galen tarafından Yunanca hemigrania kelimesinden türetilmiştir (8). 1778'de Fothergill migrenin tipik görsel aurasını tanımlarken ilk kez 'fortifikasyon spektrumları' terimini kullanmıştır. Fortifikasyon teriminin kullanılmasının nedeni; görsel auranın burçlardan oluşan bir kale ile çevrili bir kasabayı andırmasıdır. James Ware (1814) baş ağrısının eşlik etmediği görsel aura atakları tanımlamış ve bunları 'muscae volitantes' olarak adlandırmıştır (20). Liveing 1873'te migren hakkında "Megrim, Hasta Edici Baş Ağrısı ve İlişkili Bazı Bozukluklar Üzerine" adlı kitabında migrenin nöral teorisini ortaya koymuştur. 1900 yılında Deyl, Spitzer baş ağrısının etiolojisine yönelik bazı hipotezler öne sürmüştür (14,21). 1925 yılında Rothlin ağır ve dirençli migreni olan bir olguyu ergotamin tartaratın cilt altı enjeksiyonuyla başarılı

bir şekilde tedavi etmiştir. 1938'de John Graham ve Harold Wolff ergotaminin kan damarlarını daraltarak etkili olduğunu göstermiş ve bunu migrenin damarsal fizyopatolojisi lehine bir kanıt olarak kullanmışlardır. Dihidroergotamin (DHE) 1943 yılında Stoll ve Hoffmann tarafından sentezlenmiş ve migren tedavisinde kullanılmıştır. Migren tedavisinde modern yaklaşım Pat Humphrey ve arkadaşları tarafından sumatriptanın geliştirilmesi ile başlamıştır (22,23). 1944 yılında Lauritzen nörojenik teoriyi sunmuştur. 1988 yılından önce baş ağrısı sınıflama sistemlerinin (1962 Ad-Hoc Komitesi) belli kuralları ve isimlendirme bütünlüğü yoktu. 1988 yılında Uluslararası Baş Ağrısı Topluluğu (IHS) baş ağrısı tanısında standart olacak ve özellikle klinik araştırmalarda kullanılacak bir sınıflama sistemi oluşturmuştur (24). IHS kriterleri yaygın uluslararası destek bulmuştur.

2.2. Migrenin epidemiyolojisi

Epidemiyolojik çalışmalar baş ağrılarının kapsamı ve dağılımı ile toplum ve bireyler üzerindeki etkilerini tanımlamakla beraber sıklıkla prevalans veya insidans odaklanmaktadır. **Prevalans**; belli bir toplum nüfusunda belli bir süre içinde bir hastalığı taşıyan kişilerin, **İnsidans** ise; belli bir toplum nüfusunda belli bir süre içinde bir hastalığa yeni yakalanmış olan kişilerin oranı olarak tanımlanmaktadır. Prevalans ortalama insidans ile ortalama hastalık süresinin çarpımı sonucu hesaplanır. Çalışmada süre uzadıkça prevalansın artması beklenmektedir (25). Yaşam boyu prevalans ise; incelenen toplumda hayatın herhangi bir döneminde bir hastalığın tanısını alanların yüzdesidir.

Migren büyük olasılıkla ilk üç dekatta başlar. Çocukluk çağında eşit olan kadın /erkek oranı, puberte sonrası kadınlarda daha yüksektir, doğurganlık çağındaki kadınlarda prevalansın %15'i geçtiği bulunmuştur (26). Her iki cins için en yüksek prevalans 35-45 yaşlar arasındadır. Yaşla birlikte atakların sıklık ve şiddeti azalır. Her iki cinste migren tipik olarak 55 yaş sonrası iyileşme eğilimi gösterir (27). Migren genel nüfusta

erkeklerde % 3.5, kadınlarda % 7.4 olarak saptanmıştır. Migren prevalansı erkeklerde yaklaşık % 6, kadınlarda ise % 15-17, yaşam boyu prevalans ise erkeklerde %8, kadınlarda %25 olarak saptanmıştır (14,28,29). Ülkemizde gerçekleştirilmiş olan bir baş ağrısı epidemiyolojisi çalışmasında 15-55 yaş grubunda migren prevalansı %16.4 olarak bulunmuş olup, bu oran kadınlar için % 21.8, erkekler için %10.9'dur (29). Prevalans yaklaşık 40 yaşına kadar artar, daha sonra azalmaya başlamaktadır. Sonuç olarak; cinsiyete göre dağılım (kadınlardaki migren prevalansının erkeklerdeki prevalansa oranı) yaşa bağlı olarak değişmektedir. Adet görme ile ilişkili olarak ortaya çıkan siklik hormonal değişiklikler migren prevalans oranlarının bazı yönlerinden sorumlu olarak düşünülmektedir. Bununla beraber, sadece hormonal faktörlerin bütün bu cinsiyet farkından sorumlu olamayacağı ileri sürülmektedir; çünkü migren prevalansı, artık siklik hormonal faktörlerin rolünün çoktan bitmiş olacağı 70'li yaşlarda bile, kadınlarda belirgin olarak daha yüksektir (30).

Stewart ve arkadaşlarının yaptığı insidans çalışmasında erkeklerde auralı migren insidansı 5 yaş civarında 6.6/1000 kişi-yılı ile tepeye ulaşırken, aurasız migren insidansının 10-11 yaşları arasında 10/1000 kişi-yılı ile tepe yaptığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada kadınlarda auralı migren insidansı 12-13 yaşları arasında tepe yaparken (14.1/1000 kişi-yılı), aurasız migren insidansı 14-17 yaşları arasında (18,9/1000 kişi-yılı) tepe yapmaktadır (14).

Bazı çalışmalarda eğitim ve sosyo-ekonomik düzeyi düşük olan kişilerde migren prevalansı daha yüksek bulunurken, sosyoekonomik durum arasında herhangi bir ilişkinin saptanmadığı çalışmalar da mevcuttur (31,32).

2.3.Migrenin tanısı

2.3.1.Migrenin klinik özellikleri

Migren, ağrı süresi 4-72 saat arasında değişen, ataklar halinde gelen, idiyopatik ve tekrarlayıcı bir baş ağrısı sendromudur. Ağrı hastaların 2/3'sinde tek taraflı, 1/3'ünde iki taraflı ya da başın tümündedir. Sürekli başın bir tarafını tutabileceği gibi, ataklarda taraf değiştirebilir, aynı atak sırasında bir taraftan diğer tarafa geçebilir. Migrenlilerin % 60 kadarında baş ağrısı atakları ayda bir veya daha seyrek olurken, % 10 olguda ayda 5 veya daha fazladır. Ataklar arasında hasta tamamen normaldir. Atağa geçici fokal nörolojik semptomlar eşlik edebilir. Ağrı süresinde saçlı derideki damarlar genişlemiş ve hassas olabilir, kan basıncı bir miktar yükselebilir, deri soluk ve soğuk görülebilir, pupil asimetrisi saptanabilir, özellikle ağrının olduğu tarafta pupil daha geniştir. Oftalmoplejik migrende pitoz, dilate pupil, yukarı ve mediale bakış kısıtlılığı, 6. kranial sinir tutulumuna bağlı lateral deviasyon ve trigeminal oftalmik dal alanında duysal bozukluk olabilir. Komplike migrende orta derecede motor güçsüzlük tespit edilebilir (14,15).

Fizik ve nörolojik muayene, laboratuvar inceleme sonuçları genellikle normal bulunur ve daha çok sekonder baş ağrısı nedenlerini dışlamada kullanılmaktadır. Tipik bir migren atağı çoğunlukla yalnızca baş ağrısı ile sınırlı değildir (14).

Blau bir migren atağı için beş dönem tanımlamıştır (33):

1. Prodromal Dönem: Baş ağrısından saatler, hatta bazen günler öncesinden başlayabilen semptomlardan hipotalamus, korteks ve limbik sistem aktivasyonunun sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu bulgular daha çok hipotalamus kaynaklı gibi görünmektedir (34). Hipotalamusun suprakiazmatik nükleusu sirkadiyen ritmleri düzenleyen iki ana merkezden biridir ve migrenin çok önemli bir özelliği olan periyodikliğinden sorumlu olduğu düşünülmektedir (35).

Migren hastalarının % 20'si ile % 60'ında baş ağrısından önceki saatler veya günler içinde öncü fenomenler görülmektedir. Bu dönemde iştah değişikliği (acıma, susama), duyu durum değişikliği (depresyon, öfori, huzursuzluk), bilişsel fonksiyonlarda değişiklikler görülebilir (6,14,29,34). En sık gözlenen öncü belirtiler; yorgunluk-bitkinlik hissi (% 72), konsantrasyon güçlüğü (% 51) ve ense sertliği (% 50) olarak tanımlanabilir. Başlıca prodromal semptomlar Tablo A'da sunulmaktadır (14).

Tablo A. Migrende başlıca prodromal belirtiler

Ruhsal belirtiler	Nörolojik belirtiler	Genel sistemik belirtiler
Huzursuzluk	Fotofobi	Ensedede gerginlik hissi
Uykuya meyil	Fonofobi	Yiyeceklere karşı aşırı istek
Depresyon	Konsantrasyon güçlüğü	Üşüme hissi
Hiperaktivite	Esneme	İştahsızlık
Öfori	Aşırı uyku	Beceriksizlik
Aşırı konuşma	Disfazi	Diyare ve konstipasyon
Yerinde duramama		Susama
		Sık idrara çıkma
		Sıvı retansiyonu

2. Aura: Sıklıkla baş ağrısı atağından önce ortaya çıkan, beş dakikadan uzun, 60 dakikadan kısa süren ve tamamen düzelen, takiben hemen veya 60 dakika içerisinde baş ağrısının görüldüğü evredir (24). Baş ağrısından sıklıkla önce olan bu evre hasta tarafından prodrom evresine göre daha net ifade edilir. Aura ağrının hemen öncesinde veya ağrıya aynı zamanda başlar. Nadiren ağrının başlamasından sonra aura başlayabilir. Aura sonrasında aurasız migrendekine benzer baş ağrısı başlar. Seyrek olarak aurayı takip eden

baş ağrısı migrenöz özellikler taşımayabilir veya aurayı takiben hiç baş ağrısı görülmeyebilir (36). Aura görsel, duysal veya motor fenomenler şeklinde olabilir ve bazen dil veya beyin sapı işlevlerini de etkileyebilmektedir. Hastalarda bazen tek bir aura tipinden daha fazla aura belirtileri de bildirilmektedir. Aura sırasında bir belirtiden diğerine geçiş görülebilir.

Aura bulguları çoğunlukla görseldir (hemianopi, fotopsi, skotom, zik zak çizgiler gibi). Parestezi ikinci sıklıkta görülen auradır. Auralı migreni olanların 1/3'ünde görülür. Uyuşukluk elden başlar, kola, yüze, dudak ve dile ilerler. Bacak bazen etkilenir. Duysal auralar nadiren tek başlarına görülürler, genellikle vizüel aurayı takip ederler. Motor semptomlar hastaların % 18 kadarında görülür ve sıklıkla beraberinde duysal semptomlar vardır. Hastaların % 17-20'sinde afazik aura olduğu bildirilmiştir (29,37).

3. Baş ağrısı: Baş ağrısının özellikleri ataktan atağa ve kişiden kişiye farklılık gösterir. Hastaların % 85'inde ağrı zonklayıcı karakterde, çoğunlukla tek taraflı, % 30 olguda başlangıçtan itibaren iki taraflı, günün her saatinde ve çoğunlukla sabah saatlerinde ortaya çıkar, şakak ve göze yayılım gösterir. Alın, başın arka tarafı ve kulağın hemen arkası ağrının diğer lokalizasyonlarıdır. Hastaların %20 kadarında ağrı hep aynı taraftadır. Orta ve en yüksek şiddette, tipik olarak fiziksel aktiviteyle artış gösteren, bulantı, kusma, fotofobi, fonofobi ve osmofobinin eşlik edebildiği 4-72 saat süreli bir ağrıdır. Ağrı yavaş yavaş başlayıp, başlangıçtan sonraki 2-12 saat içinde maksimum şiddete ulaşarak atağa dönüşüp, sonra da yavaş yavaş azalarak geçmektedir. Bazı hastalarda başlangıç ve/veya bitiş daha hızlı olabilir. Ağrı tamamen geçtikten sonra genellikle tekrarlar. Ağrısız dönem 24 saatten kısa sürdüğünde, araştırmacılar bunu genellikle ağrının aynı ve tek atak içinde aşırı dalgalanması olarak kabul etmektedirler (28,29,36).

Hastaların yine % 90'ında bulantı olmasına rağmen, ancak yaklaşık üçte birinde kusma görülmektedir (14,38). Fotofobi ve fonofobi, prodrom evresinde veya şiddetli ağrının

başlangıcından sonra görülebilmektedir (28,29). Baş ağrısı sırasında görülebilecek diğer sistemik belirtiler arasında bulanık görme, burun tıkanıklığı, iştahsızlık, açlık, tenezm, diyare, karın ağrıları, poliüri ve ardından da atak sonrasında idrar miktarında azalma, solukluk, daha seyrek olarak kızarıklık, sıcak veya soğuk hissetme ve terleme yer alabilmektedir. Kafa derisinde hassasiyet, yüzde ve göz altlarında lokalize ödem ve konsantrasyon bozukluğu; daha seyrek olarak bellek bozukluğu görülebilmektedir. Depresif semptomlar, yorgunluk, kaygı, sinirlilik ve huzursuzluk ayrıca; baş dönmesi olabilir ve bu durum gerçek vertigodan çok başta boşluk hissi ve bayılacakmış gibi hissetme şeklinde tanımlanmaktadır (14,37).

4-5. Rezolüsyon ve postdromal dönem: Ağrıyı takip eden dönemdir. Bu evre saatler veya gün boyu sürebilir. Çoğu hastada yorgunluk, bitkinlik, konsantrasyon güçlüğü olurken, bazı hastalarda ataktan sonra yenilenmişlik hissi ve öfori olabilir (14). Baş ağrısının olmadığı bu evrede hasta postdrom belirtileri nedeniyle hala normal günlük fonksiyonlarına dönemeyebilir (6,14,28,29).

2.3.2.Migren tetikleyicileri

Migren atakları nedensiz ortaya çıkabildiği gibi, çoğunlukla iç ve dış tetikleyicileri vardır. Bazı migrenlilerde tek bir tetikleyici varken bazılarında birkaç tetikleyici söz konusudur. Her migrenli, tetikleyicilere aynı derecede duyarlı olmayabilir. Migreni en sık olarak tetikleyenler stres, adet, az veya fazla uyku, öğün atlamak, yorgunluk, hava değişikliği (basınç, nem, rüzgar), alkol, koku, parlak ışık, sigara dumanı, yüksek rakım, öksürük ve bazı gıdalardır (6,14). Bununla birlikte bu tetikleyicilerin çoğu migren dışı baş ağrılarında da (gerilim tipi baş ağrısı gibi) benzer tetikleyici özelliğe sahip olup; koku, sigara dumanı, hava değişikliği ve parlak ışığın migrene özgü olduğu söylenebilir. Gıdalar migrenlilerin küçük bir kısmında tetikleyicidirler ve bunlar içinde peynir, alkol (özellikle

kırmızı şarap), nitratlı besinler sayılabilir. Kadın seks hormonlarıyla migren arasında bir ilişki söz konusudur. Migren çocuklukta ve ileri yaşlarda sıklığı cinsiyet farkı gözetmezken kadınların doğurgan olduğu yaşlar boyunca görülme sıklığı erkeklerden yüksek olarak devam eder. Menstrüasyon, oral kontraseptifler, hormon replasman tedavisi, gebelik ve postpartum dönemde ortaya çıkan hormon değişiklikleri migrenin seyrinde değişimlere neden olabilir. Gebelik veya oral kontraseptiflerle olduğu gibi, yüksek östrojen düzeyleri ile tetiklenen migren ise sıklıkla auralı migrendir. Oral kontraseptif kullanımı migreni iyileştirebilir, kötüleştirebilir veya etkilemeyebilir. Menopozla birlikte migren ataklarının şiddeti ve sıklığı çocuklukla azalır veya migren tümüyle kaybolur. Gebelikte migrenlilerin % 70 kadarının migren atakları ikinci ve üçüncü trimesterde azalır veya kaybolur. Migren öyküsü olan kadınların % 58'inde postpartum dönem içinde migren atakları tekrar başlar (14,39).

Migrenli kişilerde taşıt tutması topluma göre çok daha sık görülür (40). Allerjik olaylar, bronşiyal astım ve epilepsi de topluma göre daha yüksek oranda bildirilmektedir. Özellikle, bronşiyal astım öyküsü profilaktik tedavide beta bloker kullanımından kaçınmak için uyarıcıdır.

Migren; ortaya çıkışında genetik ve çevresel faktörlerin birlikte rol oynadığı bir hastalıktır. Migrenlilerin % 70'inin yakın aile bireylerinde bir veya birkaç kişide migren tipi baş ağrısı atakları bulunabilmektedir. Auralı migrenlilerin birinci derece akrabalarında auralı migren olma olasılığı topluma göre 3.8 kat fazla, aurasız migrenlilerin birinci derece akrabalarında ise aurasız migren olasılığı 1.9 kat fazladır (41). Hastaların birinci dereceden akrabalarında benzer baş ağrıları bulunur. Bu oran kadınlarda daha yüksektir (% 41) (42). Ebeveyninden birinde migren olması % 45, ikisinde de olması % 70 oranında çocuklarında migren gelişme riski oluşturur (14,28,29,36,37). Bununla birlikte genetik tek belirleyici olmayıp, tek yumurta ikizlerinin biri migrenli iken diğeri olmayabilir. Motor auralı bir

migren türü olan familyal hemiplejik migren olgularının yaklaşık yarısında CACNA1A gen mutasyonu saptanmıştır. Ayrıca aynı mutasyon, familyal hemiplejik migrenli olguların yalnızca auralı veya aurasız migreni olan yakınlarında da saptanmıştır (7).

2.3.3. Migren sınıflaması - Migrende tanı ölçütleri

Baş ağrısı bozukluklarının sınıflaması ilk olarak A.B.D. Ulusal Sağlık Enstitüsü Ad Hoc Komitesi tarafından 1962'de yapılmıştır. Hem klinik pratikte hem bilimsel araştırmalarda baş ağrısı bozukluklarının sınıflandırılmasını daha iyileştirmek için Uluslararası Baş Ağrısı Komitesi (IHS) tarafından 1988'de uzun çalışmaların sonucunda geniş bir grup baş ağrısı bozukluğu için yeni tanı kriterleri yayınlamıştır. 2004 yılında bu sınıflamanın ikinci revizyonu yapılmıştır (International Classification of Headache Disorders II- ICDII) . Böylece çeşitli baş ağrısı tiplerinde bütün dünyada bir terminoloji bütünlüğü sağlanmış ve tutarlı tanı kriterleri oluşmuştur. ICD-II' ye göre migren altı alt tipe ayrılmaktadır (Tablo B) (14,15,28,29,36,43).

IHS 2004 sınıflaması, önceki sınıflamada olduğu gibi tüm baş ağrısı bozukluklarını primer ve sekonder baş ağrıları olarak ikiye ayırmaktadır. Primer baş ağrıları dört kategoriye ayrılır. Bunlar migren, gerilim-tipi baş ağrısı, küme baş ağrısı ile diğer trigeminal otonomik sefaljiler ve diğer primer baş ağrılarıdır. Primer baş ağrıları için geçerli olan kriterler klinik olarak tanımlanmıştır ve birkaç istisna (ailesel hemiplejik migren) dışında etiyoloji değil, baş ağrısı özellikleri üzerine kurulmuştur. 1988 kriterleri ile karşılaştırıldığında auralı migren alt grubunda değişiklikler yapılmıştır. Oftalmoplejik migren kriterleri bölüm 13'e taşınmış (kraniyal nevraljiler ve santral nedenli yüz ağrıları) ve kronik migren kriterleri eklenmiştir. Eğer bir hasta birden fazla migren tipi için tüm kriterleri karşılıyorsa, her bir tipin tanısı ayrı yapılmalıdır (14,28,29,36,39,43).

Tablo B. Uluslararası Baş Ağrısı Derneğinin 2004 Migren sınıflaması

1.1. Aurasız migren

1.2. Auralı migren

1.2.1. Migren baş ağrılı özgün aura

1.2.2. Non-migren baş ağrılı özgün aura

1.2.3. Baş ağrısız özgün aura

1.2.4. Ailesel hemiplejik migren (AHM)

1.2.5. Sporadik hemiplejik migren

1.2.6. Baziler-tip migren

1.3. Sıklıkla migren öncülü olan çocukluk çağının periyodik sendromları

1.3.1. Siklik kusma atakları

1.3.2. Abdominal migren

1.3.3. Çocukluk çağının iyi huylu paroksizmal vertigosu

1.4. Retinal migren

1.5. Migren komplikasyonları

1.5.1. Kronik migren

1.5.2. Migren statusu

1.5.3. İnfarktsız ısrarlı aura

1.5.4. Migrenöz infarkt

1.5.5. Migrenin uyardığı epileptik nöbet

1.6. Olası migren

1.6.1. Olası aurasız migren

1.6.2. Olası auralı migren

1.6.3. Olası kronik migren

2.3.3.1. Aurasız migren (Adi Migren, Hemikraniya Simpleks)

Aurasız migren tüm migrenlilerin yaklaşık % 90'ını oluşturur (14,15,37,43). Aurasız migren, migrenin en sık alt türüdür ve auralı migrenden daha fazla yeti yitimine neden olur.

Aurasız Migren Tanı ölçütleri:

A. B-D kriterlerini karşılayan en az 5 atak

B. 4-72 saat süren baş ağrısı atakları (tedavi edilmemiş veya başarısız tedavi edilmiş)

C. Baş ağrısı izleyen özelliklerden en az ikisine sahiptir:

1. Tek taraflı yerleşim

2. Zonklayıcı nitelik

3. Orta veya şiddetli ağrı

4. Günlük fiziksel aktivite ile artış

D. Baş ağrısı sırasında aşağıdakilerden en az birisi:

1. Bulantı ve/veya kusma

2. Fotofobi ve fonofobi

E. Baş ağrısı başka bir hastalığa bağlı olmamalıdır.

Ölçütler içerisinde yer alan en az beş atak geçirmiş olma zorunluluğu, beyin tümörlerinden sinüzite ve glokoma kadar pek çok organik hastalığın migreni taklit eden baş ağrılarına yol açabilmesinden kaynaklanmaktadır. Aurasız migren ile sık olmayan epizodik gerilim tipi baş ağrısını ayırmak zor olabilir. Bu nedenle en az beş atak gereklidir. Aurasız migren diğer ölçütlerini karşılayan fakat beş ataktan daha az atağı olanlar olası aurasız migren olarak adlandırılır (14).

2.3.3.2. Auralı migren (Klasik Migren, Oftalmik, Hemiparestezik, Hemiplejik ya da Afazik Migren)

Migren aurası tipik olarak baş ağrısı ile birlikte ilerleyen veya baş ağrısına eşlik eden, ancak baş ağrısı yokluğunda da meydana gelebilen fokal nörolojik özelliklerle karakterizedir. Migrenlilerin yaklaşık % 10'unda aura görülür. Auralı migren hastaları zaman zaman aurasız migren atakları da geçirebilir. Auralı migren atakları, aurasız migren ataklarına göre daha kısa sürelidir (14,15,43).

Auralı migrende görülen baş ağrısı ve ilişkili diğer belirtiler aurasız migrendekine çok benzemektedir. Aura sıklıkla 20–30 dakika sürer ve tipik olarak baş ağrısından önce olur, nadiren sadece baş ağrısı sırasında görülebilmektedir. Geçici iskemik atağın tersine, migren aurası yavaş yavaş ortaya çıkar ve hem pozitif (örneğin ışık parlamaları ve karıncalanmalar gibi) hem de negatif (örneğin skotom ve uyuşma gibi) belirtiler gösterir. Aura tipik ve hep aynı özellikleri gösteriyorsa, arkadan gelen baş ağrısı yukarıda tanımlanan migrenöz özellikleri göstermese de auralı migren tanısı kesin olarak konulabilir. Tipik migren aurası, küme baş ağrısı gibi diğer baş ağrısı tipleri ile birlikte de görülebilir. Auranın fokal belirti ve bulguları baş ağrısı fazının sonrasında devam edebilir.

Auralı migren tanı ölçütleri:

A. B-D kriterlerine uyan en az iki atak

B. Motor güçsüzlük olmaksızın aşağıdakilerden en az birini içeren auranın olması:

1. Tamamen düzelen pozitif (titreyen ışıklar, lekeler veya çizgiler) ve/veya negatif (görme kaybı) görsel semptomlar

2. Tamamen düzelen pozitif (iğnelenme, karıncalanma) ve/veya negatif (uyuşma) duysal semptomlar.

3. Tamamen düzelen disfazik konuşma

C. Aşağıdakilerden en az ikisinin bulunması:

1. Homonim görsel veya unilateral sensoryal semptomlar

2. En azından bir semptomunun kademeli olarak 5 dakika veya daha uzun sürede gelişmesi

3. Söz konusu semptomun 5 ila 60 dakika arasında sürmesi

D. Aurasız migren tanı kriterlerine uyan, aura esnasında veya aurayı takip eden 60 dakika içerisinde başlayan baş ağrısı.

E. Bu tablo başka bir hastalığa bağlı olmamalıdır.

2.3.3.2.1. Migren baş ağrılı özgün aura

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

2.3.3.2.2. Non-migren başağrılı özgün aura

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

2.3.3.2.3. Baş ağrısız Özgün Aura

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

2.3.3.2.4. Ailesel hemiplejik migren

Motor kayıp ile giden auralı migren ve en az bir ya da ikinci dereceden akrabasında motor kayıp ile birlikte görsel, duysal ve konuşma bozukluğunun en az birinin yer aldığı

auralı migren öyküsü olması ve benzer atakların iki kez yaşanmış olması tanı ölçütlerini oluşturmaktadır. Ailesel hemiplejik migrende (AHM) ataklarda bilinç bozukluğu, konfüzyon, ateş, BOS'da pleositoz bulunabilir. % 50'sinde süregen ilerleyici serebellar ataksi migren ataklarından bağımsız olarak görülebilir. AHM sıklıkla baziler tipte belirti verir.

2.3.3.2.5. Sporadik hemiplejik migren

Sporadik formunda yukarıda tanımlanan özellikler aile öyküsü olmaksızın en az iki kez yaşanmış olmalıdır. Diğer nedenler dışlanmalıdır (43).

2.3.3.2.6. Baziler tip migren

Önceleri baziler arter migreni, Bickerstaff migreni ve son olarak da baziler migren olarak adlandırılmaktadır. Aura genellikle bir saatten kısa sürer ve sıklıkla ardından baş ağrısı ortaya çıkar. Baziler migren diyebilmek için, motor zaaf olmaksızın her iki oksipital hemisferden ve/veya beyin sapından kaynaklanan aura belirtilerinin (dizartri, vertigo, tinnitus, işitme kaybı, diplopi, her iki gözde temporal ve nazal görme alanlarını içeren görsel belirtiler, ataksi, bilinç düzeyinde bozulma, eş zamanlı iki yanlı paresteziler) en az ikisini içeren migren atağı olmalıdır. Tek özelliği klinik olarak beyin sapına lokalize edilen aurasıdır. Olguların çoğunda aura 5-60 dakika sürmekle birlikte 3 güne kadar uzayabilir. Benzer atakların en az iki defa tanımlanmış olması gerekmektedir ve diğer nedenler dışlanmalıdır.

Baziler migrende vertigonun periferik veya santral vestibüler yapılarının etkilenmesi sonucu ortaya çıkabileceği düşünülmüş ancak eşlik eden santral tipte göz hareket bozuklukları nedeniyle vestibüler nükleusları da içeren beyin sapı disfonksiyonu olası neden olarak kabul edilmiştir. Ancak olguların bir kısmında saptanan tek taraflı kanal

parezisi ve sıkça tanımlanan hipoakuzi, tinnitus gibi işitme semptomları periferik labirent etkilenmesi ile uyumlu bulunmuştur (44).

2.3.3.3. Sıklıkla migren öncülü olan çocukluk çağı periyodik sendromları

Her üç sendromun da özelliği ataklar arası dönemin tamamı ile normal olduğu stereotipik olarak tekrarlayan kusma, abdominal ağrı veya vertigo ile karakterizedir. Ataklara diğer vazomotor semptomlar eşlik edebilir.

2.3.3.4. Retinal migren

En az iki defa tekrarlayan, migren baş ağrısı ile birlikte tek gözde ortaya çıkabilen parlak ve dalgalanma şeklinde ışıklar, görme kaybı şeklinde gözde görsel bulguların varlığı ve bu semptomların hiçbir organik nedenle ilintili olmaması retinal migren tanı ölçütlerini oluşturmaktadır.

2.3.3.5. Migren komplikasyonları

Kronik Migren; ilaç aşırı kullanımı olmaksızın ayda 15 ya da daha fazla gün olan ve toplam üç aydan fazla olan migren baş ağrısıdır (14).

Status Migrenosus; 72 saatten uzun süren ve disabiliteye yol açan migren atağının olması olarak tanımlanmaktadır.

İnfarktsız ısrarlı aura; bir haftadan uzun süren aura belirtilerinin olması, radyolojik olarak infarkt delilinin olmamasıdır.

Migrenöz infarkt; bir veya daha fazla aura semptomu 7 gün içinde tümüyle düzelmemişse ve radyolojik olarak iskemik infarkt izlenmişse tanı migrenöz infarktdır (14,15). 60 dakikanın üzerinde seyreden auralı tek atağın dışında tüm ağrıları auralı migrene uymaktadır.

Migrenin uyardığı epileptik nöbet; migren aurası tarafından tetiklenen, migren aurası sırasında ya da sonraki bir saat içinde gelişen nöbet için bu tanımlama yapılmaktadır (migralepsi) (16).

2.4. Migrenin genetiği ve patofizyolojisi

Migren santral sinir sisteminin değişik uyaranlara verdiği bir santral yanıt olarak düşünülebilir. Hastaların bu ataklar için düşük bir eşiği vardır. Bu eşik genetik olarak belirlenmektedir. Ayrıca birçok faktör bu eşik üzerinde etkilidir. Örneğin dış uyaranlar, hormonlar, ilaçlar gibi.

2.4.1. Migrenin genetiği:

Uzun yıllardır pek çok çalışma ile migrenin ailesel geçiş özellikleri, ikizler arasında migren birlikteliği ve migrenin belli kromozom bölgelerine bağlantı gösterip göstermediği incelenmiştir (45). Kontrollü çalışmalar migrenli bireylerin akrabaları arasında ailesel migren riskinin artmış olduğunu göstermektedir. Eski çalışmalarda rölatif risk 1.5 ila 19.3 arasında bildirilmiştir (50). Yakın tarihli topluma dayalı migren aile çalışmasında; Russell ve Olesen IHS (1988) kriterlerini kullanmışlar ve auralı migrenli bireylerin birinci dereceden akrabalarında auralı migren riskinin 4 kat, aurasız migreni bulunan bireylerin birinci dereceden akrabalarında ise aurasız migren bulunma riskinin 1.9 kat daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (41).

Ailesel migren çalışmaları da migrenin ailesel kümelenmesini kuvvetle desteklemektedir. Bunun yanında klinik temelli ikiz çalışmaları tutarlı bir biçimde monozigot ikizlerde migren birlikteliğinin dizigot ikizlere oranla daha sık görüldüğünü ortaya koymuştur; bu da genetik faktörlerin etiyolojik rolünü desteklemektedir (28,29). Çalışmaların çoğunda migren prevalansında gözlenen değişkenliğin yaklaşık yarısının

genetik faktörlerin pozitif etkisine bağlanabileceği düşünülmüştür; bu bulgu topluma dayalı ailesel kümelenme çalışmalarından hesaplanan rakamlarla da benzerlik göstermektedir. İkiz çalışmaları migrende hem genetik faktörlerin hem de risk faktörlerinin önemini desteklemektedir (46,47).

Auranın bir parçası olarak hemiplejinin görüldüğü nadir otozomal dominant bir hastalık olan **Familiyal Hemiplejik Migren (FHM)** de bağlantılı analiz çalışmaları yapılmış ve FHM1'in kromozom 19'da CACNA1A geninde anormal mutasyonları ve FHM2'nin kromozom 1q21–23' te ATP1A2 geninde mutasyon varlığı gösterilmiştir. FHM1' deki CACNA1A anormal mutasyonu P/Q kalsiyum kanalındadır. CACNA1A geninin mutasyonları ayrıca serebellar vermis atrofiyle birlikte görülen **epizodik ataksi tip 2** ve **tip 6 spinoserebellar ataksi** ile ilişkilendirilmiştir. Bu otozomal dominant geçişli ve görece stereotipik bozuklukta bile gözlenen genetik heterojenite, daha sık görülen migren tiplerinin de olası heterojenitesi hakkında fikir yürütmeyi zorlaştırmaktadır. Sonuçta P/Q kalsiyum kanalına spesifik antagonistler geliştirilebilmesi açısından bulgular gelecekte tedavide önem kazanacaktır (45,46). Genetik yatkınlığı olan kişilerde iç ve dış uyaranların tetikleme ve normalde duyusal girdiyi düzenleyen beyin sapı mekanizmalarının fonksiyon bozukluğu sonucunda migren ağrısının ortaya çıktığı düşünülmektedir.

2.4.2. Migrenin fizyopatolojisi

Migren ağrısında uzun süre vasküler teori kabul görmüş, ancak son yıllarda bu teoriden uzaklaşarak integre nörovasküler teori benimsenmiştir. Vasküler teoriye göre; migren aurası intraserebral vazokonstriksiyondan, ardından ortaya çıkan baş ağrısı ise karotis arterindeki reaktif vazodilatasyondan kaynaklanmaktadır. Ancak vasküler teori bazı soruları tam açıklamamaktadır. Örneğin; migren tedavisinde kullanılan bazı ilaçların damarlar üzerine hiç etkisi yoktur ve hastaların çoğunluğu aurasız migrenlidir.

Nörovasküler teoriye göre; migren baş ağrısında nöral aktivasyona ikincil olarak vasküler değişikliklerin olduğu kabul edilmektedir (14,28). Büyük serebral arterler, piadaki damarlar, geniş venöz sinüsler ve dura mater ağrıya duyarlı yapılardır. Ağrı duyusu trigeminal innervasyonu başlıca trigeminal gangliyon ve arka çukurda üst servikal dorsal köklerden kaynaklanan miyelinsiz liflerden oluşan bir pleksus tarafından sağlanır. Şakaklardaki karakteristik ağrı yüzeysel temporal arterin frontal dalındaki vazodilatasyona bağlıdır (28,29,36). Trigeminal innervasyondan yoksun olan beyin parankiminde ağrı duyusu bulunmamaktadır (14,28). Serebral damarları innerve eden lifler, trigeminal gangliyon içinde substans P, kalsitonin geni ile ilişkili peptid (CGRP) ve nörokinin-A bulunan nöronlardan oluşur.

Ekstrakraniyal arterlerin vazodilatasyonu ile sinir lifi aktive olur, trigeminal gangliyonun substans P, nörokinin A ve CGRP salgınlması (14,28,29,36). Bu maddelerin salgınımı, vazodilatasyon sonucu plazma ekstravazasyonuna ve steril nörojenik inflamasyona yol açar. Nörojenik inflamasyonla plazma proteinleri dura matere sızar. Gerek sumatriptan, gerek dihidroergotamin ve gerekse de yeni geliştirilen triptan türevlerinin kullanılması ile ortaya çıkan bu albümin sızıntısı önlenmektedir. Bu steril inflamasyonla sinir uçları duyarlanmış olur ve normalde ağrı uyandırmayan damar pulsasyonuna bile cevap verir hale gelir (14).

Ağrı duyusu, trigeminal nükleus kaudalisten çıkarak beyin sapında orta hatta çaprazlaşıp talamusa aktarılır (kuintotalamik traktus). Talamusta vasküler ağrının işlenmesi, ventroposteromedial talamus, posterior kompleksin medial nükleusunda ve intralaminar talamusta gerçekleşir. Daha sonra somatosensoriyel korteks ve singülat kortekse ulaşır. Ağrıya eşlik eden affektif ve emosyonel durumlardan ise parabrakiyal nükleus, talamusun intralaminar nükleusu, amigdala ve insular korteksi içine alan farklı bir yolağın aktivasyonu sorumludur (14).

Migren atağı sırasında eksternal juguler ven kanında CGRP miktarı artarken substans P miktarı artmamaktadır. Bu veriler auralı ve aurasız migrende trigeminovasküler nöronların aktivasyonunu açıkça göstermektedir. İnsanlarda baş ağrısı sırasında sumatriptan verilmesi ile ağrının gerilemesine paralel olarak CGRP düzeyleri azalmaktadır; deney hayvanlarında da trigeminal ganglion stimülasyonu sırasında da benzer gözlemler elde edilmiştir (48,49).

Migren atakları sırasında serotonin metaboliti olan 5-hidroksi indol asetik asitin idrarla atılımı artmaktadır. Ayrıca migren atağında trombositlerdeki 5-hidroksi triptamin (5-HT) düzeyi hızla düşmektedir. 5-HT düzeyinin azalması migren atağını başlatabilirken, intravenöz 5-HT ile akut migren atağı sonlandırılabilir. Bunlardan en fazla etkili olanlar 5-HT 1B/1D alt tipleridir (14). Enkefalin endojen bir opioid olup sinir sisteminde ağrı sinyallerinin iletilmesini engeller ve migren atağı sırasında enkefalin miktarı azalmıştır (28,29,36).

Migrende beyin sapı aktivasyonu ile birlikte, ponsta bulunan lokus seruleusun aktivasyonu sonucu kan beyin bariyerinin geçirgenliği etkilenmiş olabilir. Bu konu ile ilgili klinik ve görüntüleme çalışmaları yapılmaktadır (14). Migren patogenezinde beyin sapı mekanizmalarının önemi her zaman için vurgulanmaktadır. Beyin sapı yapılarının migren atakları sırasında aktive olduğu Pozitron Emisyon Tomografi ve fonksiyonel MRG çalışmalarıyla gösterilmiştir. Buna dayanarak beyin sapının migrenin “jeneratörü” olabileceği öne sürülmüştür (28). Trigeminoasküler noziseptif uyarıların düzenlenmesinde lokus seruleus ve dorsal rafe çekirdekleri gibi aminojirik beyin sapı çekirdeklerinin önemli rol oynadığı görüntüleme çalışmalarıyla gösterilmiştir (50). Bu yapılardan mezansafalon dorsal rafe çekirdeğinin uyarılması deney hayvanlarında beyin kan akımını (BKA) artırırken, lokus seruleusun uyarılması BKA’ını özellikle en belirgin şekilde oksipital kortekste azaltır ve eş zamanlı olarak ekstraserebral damarlarda vazodilatasyona yol açar (14). Trigeminoasküler sistemin etkilemesiyle de ağrının ortaya

çıkabileceği düşünülmektedir. Ancak başka bazı ağrılı durumlarda da aynı beyin sapı bölgesinde aktivasyonun gözlenmesi, söz konusu bölgenin migrene özgü olmadığını düşündürmüştür. Saptanan beyin sapı aktivasyonunun sıklıkla ağrının modülasyonundan sorumlu olabileceği düşünülmektedir (28).

Sumatriptan baş ağrısını ve ilişkili belirtileri giderirken beyindeki bölgesel kan akımı artışını da geriletmiş, ancak beyin sapındaki bölgesel kan akımı artışının devam ettiği gözlenmiştir. Baş ağrısının geçmesine rağmen beyin sapındaki bölgesel kan akımı artışının devam etmesi, bu aktivasyonun endojen anti-nosiseptif sistemdeki aktivite artışının dışında veya en azından ona ek olarak başka faktörlere de bağlı olabileceğini ve beyin sapındaki merkezin migren atağının bütünlüğünü sağlıyor olabileceğini düşündürmektedir (14). Ayrıca aktivasyonun sürmesi sumatriptan ile belirtilerin giderilmesine rağmen, neden baş ağrısının tekrarlayabildiğini açıklamaktadır.

Auranın patofizyolojisi

Klinik gözlemler, nörolojik görüntüleme çalışmaları ve kan akım ölçümleri migren aurasının açıkca serebral korteksten kaynaklandığını göstermektedir. Bunun yanında hastaların çoğu hiçbir zaman aura yaşamazlar. Işıldayan skotom (görme alanını kat eden ışık çakmaları) gibi görsel bozukluklar, paresteziler veya diğer fokal nörolojik bulgular gözlenebilmektedir. Migren aurası; korteks boyunca yaklaşık 2–3 mm/dak hızla ilerleyen beyin kan akımı azalması (oligemi) ile ilişkilidir. Kan akımındaki değişiklikler genellikle oksipital bölgeden başlar, ancak sıklıkla oksipital polün biraz önündedir. Ardından beyin kan akımındaki azalma alanı genişleyerek bütün hemisferi dahi içine alabilir. Yayılan oligemi damarsal alanlarla bir ilişki göstermez ve vazokonstriksiyona bağlı olması pek muhtemel değildir (51). Migren skotomunun ve yayılan depresyonun ilerleme hızları benzerdir; bu da bu olayların ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Auralı migren,

glutamat ve muhtemelen **aspartat** gibi eksitatör aminoasitleri içine alan bir nöronal hipereksitabilite hali ile ilişkilendirilmektedir (52). Beyin **magnezyum** konsantrasyonunda azalma hem yayılan depresyondan hem de nöronal aşırı duyarlılaşmadan sorumlu olabilecek N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörünün cevaplılığını arttırabilir (53). Baş ağrısı henüz kortikal kan akımı hala azken başlayabilir ve iki yanlı akım değişiklikleri ortaya çıkarabilir; bu da ağrının vasküler değişiklikten kaynaklanabilmesi olasılığını çok azaltmaktadır. Günümüzde auranın iskemiden değil nöronlardaki işlev bozukluğundan kaynaklandığı düşünülmektedir, iskemi enderdir (14).

2.5. Migrenin Tedavisi

Etkin migren tedavisi öncelikle doğru tanı konması ve hastaya gerekli bilgilerin verilmesi ile başlamaktadır. Rastlantısal veya komorbid hastalık varsa tedavi ona göre planlanmalıdır ve en rahatsız edici belirtilere öncelikle müdahale edilmelidir. Farmakolojik tedaviler dışındaki tedavi yaklaşımları arasında gevşeme, ‘biofeedback’ ve düzenli bir yaşam sürme, yeterli uyku alma, egzersiz yapma ve sigarayı bırakma gibi davranışsal girişimler yer almaktadır (54). ‘Biofeedback’ hastaları kognitif davranışsal tedaviye dahil eden yararlı bir yöntemdir. Özellikle çocuklarda, gebe kadınlarda ve stresin tetikleyici olduğu hastalarda yararlıdır. Her ne kadar davranışsal girişimler önemli ise de, hastaların çoğunda asıl tedaviyi ilaçlar oluşturur.

Migrenin farmakolojik tedavisi akut (sonlandırıcı) veya önleyici (profilaktik) olabilir. Akut tedavi baş ağrısı başladıktan sonra geri çevirmeyi veya baş ağrısının ilerlemesini durdurmayı amaçlar. Önleyici tedavi ise, o anda baş ağrısı olmasa bile beklenen atakların sıklığını ve şiddetini azaltmayı amaçlamaktadır. Hastaların çoğunda, önleyici tedavi almakta bile olsalar atakların çoğunda akut tedavi verilmesi uygundur (Tablo C).

Tablo C. Migren atak tedavisinde kullanılan ajanlar

Nonspesifik farmakolojik ajanlar

Parasetamol, NSAI ajanlar, Opiatlar

Spesifik ajanlar

Ergot Deriveleri (ergotamin, dihidroergotamin)

Triptanlar (Sumatriptan, Zolmitriptan, Eletriptan, Rizatriptan,
Naratriptan, Frovatriptan, Almotriptan)

Yardımcı ilaçlar

Benzodiyazepinler, Antiemetikler

2.5.1. Atak tedavisi

Tedavi atağa göre ve atağı yaşayan kişiye göre biçimlendirilmelidir. Hasta başlıca atağın şiddeti ve yarattığı kısıtlılık açısından kategorize edilmeli ve ilaç etkinliği, güvenliği ve yan etkileri göz önünde bulundurularak o atak için en yararlı olabilecek ilaçlarla tedavi edilmelidir. İlacın formülasyonu ve uygulama yolu atağın şiddetine, ne kadar hızlı ilerlediğine, hastanın tercihlerine, ağır bulantı ve kusmanın varlığı veya yokluğuna ve hızlı rahatlamanın gerekliliğine göre belirlenmelidir. Ataklar seyrek olduğunda veya hasta uyumu sorun olduğunda akut baş ağrısı ilaçları en iyi yaklaşımdır. Bir ilacın yetersiz olduğuna karar verilmeden önce en az iki atak tedavi edilmelidir. Dozun yeterli olduğundan ve herhangi başka bir faktörün araya girmediğinden emin olunmalıdır. Cevap yetersizse veya çok yavaş ortaya çıkıyorsa, baş ağrısı tekrar ediyorsa uygun dozda uygun denemede sonuçlar tutarsızsa veya yan etkiler rahatsız edici ise ilacın değiştirilmesi

düşünülmelidir. Tepki (rebound) baş ağrılarının ortaya çıkmasına izin vermemek için akut tedavinin haftada iki, en fazla üç kezden sık verilmemesi gerekir (14).

2.5.1.1. Nonspesifik farmakolojik ajanlar: Basit ve kombine şekilde analjezik ya da NSAI:

Hafif-orta şiddette baş ağrısı olan hastalara basit analjezikler önerilmektedir. Çoğu hastada atak sırasında alınan basit analjezikler migren atağını geçirebilir. Atağın hissedildiği dönemde ilaç alınması alınan ilacın etkin olabilmesi için etkin dozda alınmış olması gerekmektedir. Bu grup içerisinde yer alan ibuprofen 400–800 mg, asetil salisilik asit 1000 mg, naproksen 500- 1000 mg, asetaminofen 1000 mg dozlarında kullanılması önerilmektedir. Bu ilaçlar tek başına ya da kombine olarak kullanılabilirler. Beraberinde antiemetik ya da gastrik motiliteyi artırıcı ilaçların kullanımı atağı geçirmeye yardımcı olmaktadır. Ancak migren atağının şiddeti ve ilaçlara yanıtının her atakta farklı olabileceği unutulmamalıdır. Kullanılan ilaçların yan etkileri dikkate alınmalı ve aşırı kullanımdan kaçınılmalıdır. Haftada 2–3'den fazla kullanım koruyucu tedaviye yönelim açısından uyarıcı olmalıdır (55).

Asetilsalisilik asit (ASA) ile yapılan plasebo kontrollü, çift kör randomize, çok merkezli bir çalışmada tek doz 1000 mg efervesan tablet verilmesi ile 2. saatte yanıtılık %55 (plasebo %36,8) bulunurken, 2. saatte tam iyilik ise %29 (plasebo %16,7) bulunmuştur (56). NSAID'ler ve diğer opiat olmayan analjeziklere ait 33 kontrollü çalışmanın incelendiği metaanalizde aspirin, ibuprofen, tolfenamik asit ve naproksen sodyumun migren ağrısını gidermede plaseboya üstünlüğü ortaya konmuştur (14). Üç çalışmada asetaminofen, aspirin ve kafein kombinasyonunun migrenlilerde baş ağrısının giderilmesinde plaseboya göre anlamlı derecede üstün olduğu gösterilmiştir (57). Hastaların yaklaşık %66'sında orta şiddette migren ağrısı, yaklaşık %33'ünde ise şiddetli

migren ağrısı bu ilaçlarla tedavi edilmiştir. Aşırı ilaç kullanımını önleme amacıyla basit analjezikler ayda 15 tablet, kombine analjezikler ayda 10 tabletle sınırlandırılır.

2.5.1.2. Barbitürat hipnotikler:

Diğer migren ilaçlarının yetersiz kaldığı durumlarda kullanılabilen ilaçlardır. İlaç aşırı kullanımı, yoksunluk gibi kaygılar nedeniyle kullanımı sınırlı tutulmalıdır. Tek bir atakta hasta bir ya da iki tablet almalıdır ve atak başına alınan ilaç sayısı altı tableti geçmemelidir. En sık görülen yan etki sedasyon ve baş dönmesidir (26,55).

2.5.1.3. Opiyoidler:

Diğer ilaçlar baş ağrısında yeterli değil ise basit analjeziklerle kombine olarak **kodein** kullanılabilir. Ayrıca propoksifen, butorfanol, meperidin, morfin, hidromorfin, oksikodon gibi güçlü narkotik analjezikler sınırlı olarak kullanılabilir. Haftada ortalama 2 kezden fazla kullanılmamalıdır. İstenmeyen yan etkisi sedasyondur (26,55).

2.5.1.4. Spesifik ajanlar: Ergot ve Dihidroergotamin;

Ergot ve ergot derivesi olan dihidroergotamin (DHE) orta ve şiddetli migren ataklarında kullanılmaktadır. Ergotaminin rektal ve oral formları, DHE'nin ise oral, sublingual, nazal, subkutan ve intravenöz formları vardır. Ergotamin 2 mg/gün, DHE im ya da iv formları maksimum 3 mg/gün, intranasal formları ise 4 mg/gün olarak uygulanmaktadır (26). Migren tedavisinde ergotaminin etkinliğini destekleyen veriler pek tutarlı değildir. Tek bir atakta hasta 24 saatte en fazla altı tane 1 mgr'lık tablet veya supozitivar alabilir. Kullanım haftada iki doz gününü geçmemelidir. DHE'nin ergotamine oranla daha az yan etkisi vardır, baş ağrısı tekrarlama oranı %20 den düşüktür ve bulantıya veya tepki baş ağrısına yol açma oranı daha düşüktür. Tedaviye dirençli baş ağrılarında

tekrarlayıcı iv DHE uygulaması akut semptomatik tedavinin ana noktasını oluşturur (14). Bir karşılaştırmalı çalışmada triptanların ergo alkaloidlerine göre daha etkin olduğu gösterilmiş ancak ergo preparatları daha uzun yarı ömrü olması ve daha düşük rekürrens göstermesi açısından avantajlı bulunmuştur (58,59). En sık görülen yan etkileri bulantı, kusma, parestezi ve ergotizmdir. Kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklarda, Raynaud hastalığı, arteriyel hipertansiyon, böbrek yetmezliği, periferik damar hastalığı, gebelik ve laktasyonda kullanımı kontrendikedir. Bütün hastalara özellikle de kardiyak risk faktörü bulunanlarda ilk DHE dozundan önce bile elektrokardiyogram yapılması önerilmektedir (14).

2.5.1.5. Triptanlar:

5-HT_{1B/1D} agonisti olan triptanlar kontrendikasyon göstermeyen orta-şiddetli migren atağı tedavisi için seçilecek ilaçlardır (60). Triptanlar migren baş ağrısının tedavisinde hem güvenli hem de etkin ajanlardır. Ergot derivelerine göre birçok avantajları vardır. En önemlisi iyi planlanmış kontrollü çalışmalarla etkinlikleri gösterilmiştir. En önemli dezavantajları fiyatlarının yüksek ve kardiyovasküler hastalık durumunda kullanımlarının sınırlı oluşudur (61,62). Kranial vasküler yapılarda seçici olarak konstriksiyon yapmaları nedeniyle dilate kranial arterleri normal tonuslarına geri döndürmeleri, perivasküler alanda CGRP gibi vazoaaktif peptidlerin salınımını ve nörojenik inflamasyonu azaltmaları, santral trigeminal sistem üzerindeki inhibitör etkileri temel etki mekanizmalarını oluşturur (63). Hastaların sadece %50-60'ı triptan tedavisine yanıt verirler (64). Bugüne kadar migren atağının aura fazında verilmelerini destekleyecek herhangi bir veri yoktur. Bir triptana yanıt vermeyen olgularda bir başka triptan çeşidinin yararlı olabileceği gösterilmiştir. Eğer bir triptan zaman içinde etkinliğini kaybederse (takiflaksi) bir başka triptan verilmesi önerilir. Hastada gözlenen 3 ataktan 2 ya da 3'ünde iyi sonuç alınırsa

etkili olduğuna karar verilir (14). Rutin klinik kullanımda sumatriptan, naratriptan, eletriptan, rizatriptan, frovatriptan, zolmitriptan ve almotriptan olmak üzere 6 triptan vardır.

Sumatriptan; bu grup içerisinde ilk piyasaya sürülen ajan olarak bilinmektedir. Oral, nazal ve enjektabl (sc) formları vardır. Subkutan formu 6 mg, nazal sprey formu 20 mg, tablet formu 25, 50,100 mg olarak piyasada bulunmaktadır (61,62). Subkutan sumatriptan en hızlı etkili olan ve ilaç alımından 2 saat sonra rahatlama sağlama (%80) gibi en önemli etkinlik parametresi olan triptandır. Etkisi yaklaşık 10 dakikada ortaya çıkar. En yüksek rekürrens hızı da sumatriptanda gözlenir. Karacigerde MAO-A ile metabolize olduğundan MAO inhibitörü kullanan hastalarda sumatriptan oral ya da nazal sprey kullanımı görece kontrendikedir. Sumatriptan baş ağrısını, bulantıyı, fotofobi ve fonofobiği giderir (14). Hastaların % 80'inde ilk sc dozundan sonra, % 60'ında ise ilk oral dozdan sonra rahatlama olur ve hastaların üçte birinde baş ağrısı tekrar başlar. Bu tekrarlar ikinci bir sumatriptan dozuna ya da basit ya da kombine analjeziklere yanıt verir. Sumatriptanın yan etkileri arasında injeksiyon bölgesinde ağrı, karıncalanma, kızarma, yanma hissi ve sıcak basmaları sayılabilir. Baş dönmesi, ağırlık hissi, ense ağrısı ve disfori de görülebilir. Bu yan etkiler sıklıkla 45 dakika içinde geriler ve kaybolur (14,65,66,67).

Zolmitriptan; 2.5 ve 5 mg 'lık oral tablet ve ağızda eriyen tabletler halinde bulunur. Zolmitriptanın baş ağrısının giderilmesinde 2–4. saatlerde tam rahatlama sağlaması plaseboya göre anlamlı derecede daha etkin olduğu gösterilmiştir (14,68,69,70).Yapılan çalışmalarda zolmitriptan plasebo ile karşılaştırıldığında fotofobi, fonofobi ve bulantı sıklığını azaltmıştır.

Eletriptan; 40 mg tabletleri vardır, birinci saatte baş ağrısında düzelmeyi sağlamaktadır. Eletriptan ile 1. saatte baş ağrısı % 43 olarak bildirilmektedir. Baş ağrısında tekrar oranı sumatriptana göre daha düşük olarak tanımlanmaktadır.

Naratriptan; 2.5 mg tablet formu ile naratriptanın en büyük avantajı yarı ömrünün diğerlerine oranla uzun olmasıdır. Bu özellik baş ağrısında tekrar oranın düşük olmasını sağlamaktadır. Naratriptan dışında tümü, yüksek emilim oranlarına sahip olmaları nedeniyle hızlı etkinlik gösterir. Ancak naratriptan diğer triptanlara göre düşük yan etki oranlarına sahiptir. Yan etki görülme sıklığı plaseboya eşittir (14).

Rizatriptan; oral emilimi çok hızlıdır. 10 mg 'lık dozlarda 2 saatte rahatlama oranı plaseboya göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Özellikle bulantısı olan olgularda yararlı olduğu belirtilmektedir. Ağızda eriyen formu bulunmaktadır ancak bu formun emilimi transbukkal değil gastrointestinal olmaktadır. Rizatriptanın propranolol ile önemli oranda etkileşimi söz konusudur bu nedenle doz yarı yarıya azaltılmalıdır.

Almotriptan; 6.25 ve 12.5 mg'lık dozlarda, Ferrari ve arkadaşları tarafından yapılan bir metaanalizde almotriptanın tolerabilite profili sumatriptandan üstün, naratriptana yakın olarak saptanmıştır (14).

Frovatriptan ise; 2.5 mg tabletler halinde piyasaya verilmiştir. Frovatriptan diğer triptanlara göre daha uzun yarı ömrü ve daha düşük baş ağrısı rekürrens hızına sahiptir (71).

Triptanların en tipik problemleri baş ağrısı rekürrensini (%15-40) görülmesidir ve bu rekürrens triptanlarda ve NSAID'lerde, ergotamine göre daha yaygın olarak gözlenir (72). İnjektion bölgesinde ağrı, kızarma, sıcaklık hissi, sıcak basmaları, baş dönmesi, ense ağrısı, disfori görülebilir. Triptanların; iskemik kalp hastalığı, Prinzmetal anjina, kontrolsüz hipertansiyon, vertebrobaziler yetmezliği olan ve komplike migrenli (hemiplejik migren, baziler migren, oftalmolojik migren gibi) hastalarda kullanımları kontrendikedir.

2.5.1.6. Yardımcı ilaçlar:

Bulantı, kusma atak sırasında ağrı kadar rahatsız edici olabilir. Midede staz olması mide içeriğinin boşalmasında gecikme oral alınan ilaçların etkinliğini azaltır. Antiemetik ve oral

ilaçların emilmesinde prokinetik olarak metoklopramid veya domperidon kullanılmaktadır. Klorpromazin ve droperidol parenteral nöroleptiktir. Klorpromazin yan etki olarak hipotansiyon yapabilir bu nedenle öncesinde hasta hidrate edilmelidir. Migren durumunda ya da dirençli migren olgularının kontrolünde bu grup ilaçlarla başarı elde edilmiştir (14). Kortikostreoidler; oral ya da parenteral olarak kısa süreli uygulamada önerilmektedir. İv metilprednizolon ya da günde iki kez verilen oral 1.5–4 mg dekzametazon yararlı bulunmuştur (26,62). Kortikosteroidlerin migrende hangi yolla etki gösterdikleri açık değildir.

2.5.2. Migrende koruyucu tedavi:

Baş ağrısı atak sıklığını, süresini veya şiddetini azaltmak için önleyici tedaviler kullanılır. Önleyici tedavi ya hemen atağın öncesinde verilebilir (etkisizleştirme tedavisi), ya da kısa veya uzun vadeli olabilir. Hastada ağır fonksiyon kaybı (üç gün ya da daha uzun süren ataklar), akut tedavi almasına engel durum (başarısızlık, kontrendikasyon, intolerans gibi), nadir görülen hemiplejik migren, uzamış aura ve migrenöz infarkt olması durumunda ya da ataklar migrene spesifik ajanlarla (ergot, triptan gibi) kontrol altında, ancak sık kullanım gerekiyorsa koruyucu tedaviye başvurulur (28,61).

Profilaksi için, ana kullanım alanları birbirinden çok farklı birçok ilaç kullanılmaktadır. Bununla birlikte tüm ilaçlar için geçerli olan kurallar şunlardır; düşük doz ile ilaç kullanımına başlanmalı, yeterli süre kullanılmalı, etkin olup olmadığına en az 8 hafta sonra karar verilmeli, etkin bulunduğu en az 6 ay kullanılmalı, profilaksi ile baş ağrısı sıklığında %50 veya daha fazla azalma olduğunda tedavi etkin sayılmalıdır (28). Tedavi süresince ara değerlendirmeler yapılmalı, tedavi sırasında aşırı akut tedaviden kaçınılmalı, gebelikte dikkatli olunmalı, hastanın ilacı dikkatli kullanması sağlanmalı, komorbid durumlara dikkat edilmelidir.

Genellikle migren hastalarında diğer endikasyonlardan daha az doz gereksinimi duyulmaktadır. Bir ilacın etkisiz olduğuna karar vermeden önce tahammül edilen en yüksek dozlara çıkılmalıdır. Ayrıca o sırada farklı amaçlar için kullanılan ilaçların baş ağrısı yan etkisi olup olmadığına dikkat edilmelidir (26,54). Eğer önleyici tedavi gerekli ise, kullanılacak ilaç yan etki profilleri ve olası komorbidite durumları göz önüne alınarak seçilmelidir (14).

2.5.2.1. Betaadrenerjik blokaj yapan ilaçlar

Propranolol (40-240 mgr/gün), timolol (20 mgr'a kadar), atenolol (50-150 mgr/gün), metoprolol (50-200 mgr/gün), nadolol (40-160 mgr/gün) baş ağrısı koruyucu tedavisinde kullanılan başlıca beta blokerler arasındadır (14). Migrendeki etki mekanizmaları tam açıklığa kavuşmamıştır ancak büyük olasılıkla etkileri beta-1 reseptör aracılı mekanizmalar üzerinden olmaktadır. Beta reseptör bloğu presinaptik beta reseptörlerce yapılan norepinefrin salınımının inhibisyonu ile sonuçlanır. Bunun yanı sıra süperior servikal gangliyondaki norepinefrin sentezinde hız kısıtlayıcı rolü olan tirozin hidroksilaz aktivitesinde gecikmiş azalmaya neden olurlar. Beta blokerlerin etkileri olasılıkla santraldir ve santral beta reseptör inhibisyonu, hepsi bağlanmasa da çoğunluğunun 5-HT reseptörleri ile etkileşmesi ve serotonin sisteminin çapraz düzenlenmesi gibi mekanizmalar ile oluşturulduğu düşünülmektedir (73).

Migren profilaksisinde en yaygın olarak kullanılan beta blokerlerin atak sıklığında %50 veya daha fazla azalma oluşturması, olguların %60-80'inde görülür. Başlıca yan etkileri; bulantı, baş dönmesi, uykusuzluk, depresyon, yorgunluk olarak bildirilmektedir. Hipertansiyon, taşikardi, esansiyel tremoru ve koroner arter hastalığı varlığında monoterapi ile hem baş ağrısı hem de komorbid hastalık üzerine etkili olunabilir (14). AV blok, KKY, Raynaud hastalığı, astım ve diabetes mellitusta kullanılmamalıdır (62). Beta blokerle uzun

süre ve düzenli şekilde tedavi gören hastalarda ilacın ani kesilmesi kan basıncı yükselmesi, taşikardi, tremor, terleme, baş ağrısı gibi semptomlarla karakterize ‘kesilme sendromu’na yol açabilir (74).

Propranolol sık kullanılsa da uzun yarı ömrü ve olumlu yan etki profili nedeni ile nadolol ve atenolol tercih edilir. Yapılan klinik çalışmalar ve bu çalışmalara dayandırılan meta-analizler propranolol’ün migrenin proflaktik tedavisinde etkin olduğunu göstermektedir (75,76). Yine metoprolol ile yapılan çalışmalar da bu ilacın migren proflaksisindeki etkinliğini kanıtlamıştır (77,78). Propranolol ve metoprololün migrende etkinliğini araştıran iki ayrı çalışmada da iki ilacın da migrende etkin olduğu üstünlük açısından aralarında fark bulunmadığı bildirilmiştir (79,80). Daha az sayıda çalışmaya sahip bisoprolol, atenolol ve timolol içerisinde en fazla etkinliğe sahip timolol’dür. Atenolol ile ilgili küçük bir hasta grubu üzerinde yapılan çalışmada güven aralığının geniş olması dikkat çekicidir (52,53,61).

2.5.2.2. Amitriptilin ve diğer antidepresanlar:

Migren proflaksisinde, çok yaygın kullanılan bu grup etkinliğini pek çok karşılaştırmalı çalışmada kanıtlamıştır (61). Serotonin ve noradrenalin geri alımını inhibe ederek etki gösterir. En sık kullanılan trisiklik antidepresanlar amitriptilin, nortriptilin, doksepin ve protriptilindir. Migrenin önlenmesinde etkin olduğuna dair oldukça tutarlı kanıtlar bulunan tek antidepresan amitriptilindir. Yararları antidepresan etkilerinden bağımsızdır. Akşamları alınan 10–150 mg dozunda amitriptilin, imipramin veya desipramin sık migren ataklarında yarar sağlayabilmektedir. Sersemlik, ağız kuruluğu, görmede bulanıklık, aşırı terleme, iştah artması gibi yan etkilere yol açabilir, nadiren de kardiyak toksisite ve ortostatik hipotansiyon yapabilir. Yaşlılarda konfüzyon ve deliryuma neden olabilir.

Küçük bir çalışmada fluoksetin plaseboya göre anlamlı şekilde üstün bulunmuştur, ancak diğer bir çalışmada bu doğrulanmamıştır. Günlük kronik baş ağrısında ise fluoksetinin etkisi kanıtlanmıştır (14,28,61). Klomipramin ve sertralinin plasebo kontrollü çalışmalarında etkili olmadığı belirtilmiştir. Selektif noradrenalin geri alım inhibitörü (SNRI) olan venlafaksin etkili olabildiğine dair gözlemsel veriler mevcuttur (14,72,81,82). Etkin dozu 150 mgr/gün'dür. Duloksetinin etkinliğini araştırmak için yapılan retrospektif bir çalışmada duloksetin minimal etkinlik göstermiştir. Ancak komorbid anksiyetesi olan hastalarda daha iyi yanıtlar gözlenmesi böyle hastalarda duloksetin tercihi için belirleyici olabilir. Etkin dozu 30-60 mgr/gün 'dür. En sık yan etkisi bulantı olup 30 mgr ile başlanıp 1 hafta sonra 60 mgr'a çıkılarak bu yan etki azaltılabilir (83). Serotonin geri alım inhibitörlerinde (SSRI) yan etki olarak anksiyete, uykusuzluk, sersemlik, titreme, terleme, anoreksi, bulantı, diyare, asteni, cinsel işlev bozuklukları görülebilir (14). Antidepresanlar özellikle komorbid olarak kaygı bozukluğu, uykusuzluk ve depresyon bulunan hastalarda yararlıdır.

Dirençli vakalarda TCA ile kombine kullanılabilir. Ancak kombinasyon durumunda TCA plazma düzeyleri belirgin yükselebileceği için TCA doz ayarlaması yapılmalıdır. Ayrıca serotonin sendromu açısından hastalar yakın takip edilmelidir (84).

2.5.2.3. Kalsiyum kanal blokerleri;

Migren profilaksisindeki etki mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. 5-HT salınımının, nörovasküler inflamasyonun ve kortikal yayılan depresyonun başlangıç veya yayılımının inhibisyonu muhtemel etki mekanizmaları olabilir (81). Komorbid hipertansiyonu olan hastalarda beta blokerlerin sakıncalı olduğu durumlarda, uzamış auralı migreni, migrenöz enfarktı bulunan hastalarda tercih edilirler (14,28). Nonspesifik bir kalsiyum kanal blokeri olan flunarizin migren proflaksisinde etkin olduğu birkaç

çalışmada gösterilmiştir (77,85). Günlük dozu akşam verilen 5-10 mgr'dır. Yan etkileri; hipotansiyon, kilo alımı, sommolans, ağız kuruluğu, depresyon ve sekonder parkinsonizmdir (14).

Verapamil ile yapılan 3 çalışmanın ikisinde plaseboya oranla etkin olduğu gösterilmiş ancak yüksek terk oranı sonuçların değerlendirilmesini kısıtlamıştır. Verapamil, migren profilaksisi için günde tek doz halinde 180-240 mg dozunda kullanılır, auralı migren frekansını azaltır, ancak aurasız migrende benzer etki göstermez. En sık görülen yan etkisi kabızlık ve su retansiyonudur (14).

2.5.2.4. Antiepileptik ilaçlar:

Migrenin epilepsi, kaygı bozukluğu, manik depresif hastalıklarla birlikte olduğu durumlarda ve beta-bloker kullanımının sakıncalı olduğu durumlarda tercih edilirler. Migren profilaksisinde beş değişik antikonvülzan ile yürütülen dokuz kontrollü çalışma incelenmiştir. Bunların beşinde sodyum valproat'ın etkinliği tutarlı bir biçimde gösterilmiştir. En sık bildirilen yan etkiler bulantı, infeksiyon, saç dökülmesi, tremor, asteni, dispepsi ve uykuya eğilimdir. Düşük dozda etkin olduğu saptanmıştır. En ciddi yan etkiler ise hepatotoksite ve pankreatittir (14).

Randomize, plasebo kontrollü, çift kör bir çalışmada migren ataklarının sıklığını azaltmada Gabapentin'in (1800-2400 mgr) plaseboya üstün olduğu gösterilmiştir (86). Cevap oranı gabapentin için %36 iken, plaseboda %14 olarak bulunmuştur. En sık yan etkiler baş dönmesi, fenalık hissi ve uykuya eğilimdir. Topiramate Shuaib ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada migren atakları olan ve topiramate kullanan (25-100 mgr/gün) 37 hastanın 3-9 aylık takip süresi boyunca hastaların 11'inde (%30) baş ağrısı sıklığında anlamlı azalma bildirilmiştir (14). Edward ve ark, topiramatin önleyici tedavi olarak verildiği plasebo kontrollü ve çift kör bir çalışmaya alınan 30 migren hastasının 18 hafta

sonrasında cevap oranı topiramata alanlarda %46.7, placebo alanlarda %6.7 bulunmuştur (14). Potter ve ark, migren profilaksisinde topiramatin etkinliğini ve güvenilirliğini incelemişlerdir. Aylık baş ağrısı sıklığında ortalama azalma yüzdesi topiramata %33 iken, placebo ile %8 olarak bulunmuştur (14). Topiramata gece tek dozla 15-25 mgr başlanmalıdır ve haftada bir artırılarak 100-200 mgr/gün düzeyine kadar çıkılabilir. Yan etkiler arasında kilo kaybı, pareteziler ve kognitif işlev bozukluğu vardır ve bunlar dozun yavaş artırılması ile aşılabılır. Böbrek taşı öyküsü olanlarda topiramata dikkatle verilmelidir (14,87). Valproik asit ve fenobarbital dışındaki tüm antiepileptikler oral kontraseptiflerin etkinliğini bozabilirler (14). Lamotrijinle yapılan çalışmalarda, ilacın migrenin atak sıklığını azaltmadığı ancak migren aura sıklığını azaltabileceği gözlenmiştir (88,89).

2.5.2.5. Diğer ilaçlar;

Serotonin antagonistleri (metisajid), Pizotifen, Vit B2 (riboflavin) 400 mg/ gün, koenzim Q 10mg/ gün, feverfew (febrifuga; gümüş düğme bitkisi, papatyagiller ailesinden) 50–82 mg/ gün, östradiol (topik jel), 1.5 mg /gün botoks (tip A), atipik antipsikotikler (ketiapin, risperidon, olanzapin) migren profleksisinde kullanılmakta olan diğer ajanlardır (62).

2.6. Migren varyantları

Çesitli migren varyantları tanımlanmış yukarıda belirtildiği gibi tanı ölçütleri belirlenmiştir. Bu başlık altında üç grup üzerinde durulacaktır.

2.6.1. Sporadik hemiplejik migren

Hemiplejik migren Uluslararası Baş Ağrısı Sınıflamasına göre, sporadik ve ailesel olarak iki alt başlıkta yer almaktadır; her ikisi de tipik olarak çocuklukta başlamakta ve sıklıkla erişkin dönemde sonlanmaktadır. Hemiplejik migrenin başlangıç yaşı tipik migrenden daha erken olabilmektedir. Ataklar sıklıkla minör kafa travması ile tetiklenebilir. Özellikle çocukluk döneminde konfüzyondan komaya kadar değişen oranlarda uyanıklık ve bilinç değişiklikleri hemiplejik migrenin bir özelliği olarak belirtilmektedir (90). Hemipleji auranın bir parçası olabilir ve bir saatten kısa (tipik auralı migren) veya günlerce, haftalarca sürmektedir. Baş ağrısı hemipareziden önce veya hiç bulunmamaktadır. Hemiparezinin başlangıcının ani olması nedeniyle inmeye benzeyebilir. Hemiplejik migren prevalansı tam olarak bilinmemektedir ve olguların % 4'ü ila % 30'unda görülebildiği düşünülmektedir. Hemiplejik migrenin ayırıcı tanısında inme, homosistinüri, fokal nöbetler ve MELAS sendromu araştırılmalıdır.

2.6.2. Ailesel hemiplejik migren (AHM)

Ailesel Hemiplejik Migren otozomal dominant kalıtım gösterir ve penetransı değişkendir. Etkilenmiş ailelerin % 60'ında geni 19p13 kromozomunun kısa koluna lokalize edilmiştir. Ayrıca 1. kromozomda da ikinci bir lokus mevcuttur. Bazı ailelerde ise bu kromozomlara ait bir bağlantı gösterilememiştir. Yani, klinik ve genetik bir heterojenite söz konusudur. Aura değişebilen şiddette motor kayıp ile karakterizedir. Bu sendromda aurasız migren, tipik auralı migren ve uzamış auralı ağır epizotlar (birkaç gün, hatta birkaç hafta), ateş, menenjismus, uyanıklık kusuru (konfüzyondan derin komaya kadar değişebilir) görülebilmektedir. Baş ağrısı hemipareziden önce görülebilir ya da hiç olmayabilir. Herhangi bir seçime tabi tutulmamış AHM ailelerinin % 20'sinde hastalarda nistagmus ve progresif ataksi gibi sabit serebellar belirti ve bulgular tanımlanmıştır (54). Serebellar

ataksi ilk hemiplejik migren atağından önce de bulunabilir ve hemiplejik migren ataklarının şiddetinden ve sıklığından bağımsız bir ilerleme gösterebilir. Bu ailelerin tümünde de 19. kromozoma ait bir bağlantı belirlenmiştir (91).

2.6.3. Epizodik ataksi tip 2 (EA2)

On beş dakika ile saatler, hatta günler arasında değişken sürelerde paroksizmal ataksi atakları ile karakterize otozomal dominant bir hastalıktır. Emosyonel veya fiziksel stresle, alkol ve kahve alımı ile tetiklenebilmektedir. İnteriktal nistagmus ve asetazolamide cevaplılık da söz konusudur. Etkilenen ailelerin %60'ında sorumlu gen 19p13 kromozomun kısa koluna lokalize edilmiş ve klonlanmıştır. Nöronal P/Q tipi kalsiyum kanalının alfa1a subünitesini kodlayan CACNA1A genindeki mutasyonlar hem AHM'den hem de EA2'den sorumlu tutulmaktadır. Bir diğer gen de kromozom 1'de CACNA1A'ya lokalize edilmiştir. Bütün EA2 aileleri kromozom 19'a bağlantılandırılmıştır (92). Bu bulgular migrenin en az bir formunun bir kalsiyum kanalopatisi olduğunu göstermektedir.

2.7. Migrenin komorbiditesi

Migren aralarında inme, epilepsi, depresyon ve kaygı bozukluğunun da bulunduğu birçok nörolojik ve psikiyatrik bozuklukla komorbidite göstermektedir. Migrende komorbidite varlığı; epilepsi, depresyon ve kaygı bozukluğu tanılarında duyulacak kuşkuyu artırmalıdır. Bu birliktelik tedavi seçimi açısından da önem taşımaktadır. Örneğin; migren ve depresyon varlığında verilecek bir antidepresan her iki durumun da tedavisinde yararlı olabilmektedir. Benzer şekilde sodyum valproat hem migren hem de epilepsi ataklarını önleyebilir. Ayrıca komorbidite çalışmaları migrenin temel mekanizmaları için epidemiyolojik ipuçları sağlamaktadır (93).

Lance ve ark'ları çalışmalarında 500 migrenli hastanın %5'inde migren atakları boyunca senkop yaşandığını bildirmişlerdir. Yine başka bir çalışmada senkop ve ortostatik intoleransın kontrol grubu ile kıyaslandığında migrenli hastalarda daha sık olduğu saptanmıştır (94,95).

2.8 Migren ve Vertigo

Migren ve vertigo arasındaki ilişki 150 yıl öncesinde 60 migrenli hastanın 6'sında spontan akut vertigo atağının çıkması ile tanınmıştır (96). Bu kavram geniş ve çok sayıda çalışmaların yapılması ile Uluslararası Baş Ağrısı Sınıflamasına vestibüler migren olarak dahil edilmiştir. Son yıllarda migren ve vertigo arasındaki ilişkinin gösterilmesiyle Migrenöz Vertigo' nun (MV) spesifik formlarının varlığı çok sayıda literatür referansı ile dikkatleri çekmiştir. Migren deneyimi olan çoğu hasta bir veya birden çok defa dengesizlik hissinin farklı türlerini yaşamıştır. Bu bozukluklar dengesizlik, sersemlik gibi vestibüler orijini kesin olmayan veya hareket hastalığı, pozisyonel vertigo ve epizodik akut vertigo gibi vestibüler orijini kesin olan semptomları içerir ve bu iki kategori birbiri ile örtüşür. Baş ağrısı olmayan ve gerilim tipi baş ağrısı olan kontrollere göre migrenli hastalarda vertigo 2-3 kez daha sık görülür (40,97,98).

Migrenin yaşam boyu prevalansı %16, vertigonun %7'dir. Popülasyonun yalnızca %1,1'i ise migren ve vertigoyu birlikte tanımlamışlardır. Bazı çalışmalar ise migren ve vertigo arasındaki birlikteliği %3,2 gibi yüksek oranda bildirmektedir (97). Bu ilişkinin artması çeşitli şekillerde açıklanmaktadır; birincisi kadınlarda vertigo ve migrenin her ikisinin yaygın olması komorbiditeyi artırmaktadır. İkincisi vertigonun çeşitli spesifik formları (BPPV, Meniere hastalığı, taşıt tuması) tipik olarak migrenle ilişkilidir ve güçlü bir etiyolojik bağlantı olduğunu düşündürmektedir. Son olarak hastalar migren ve

vertigonun birlikte olduğu bir durum yaşayabilirler ki bu da yeni bir hastalık olan MV olarak tanımlanmıştır.

Vertigo nöbetleri baş ağrısına eşlik edebildiği gibi ağrı olmayan dönemlerde de ortaya çıkabilir. Bir çalışmada baş dönmesi ile gelen iki yüz hasta ile ortopedik yakınmaları ile gelen iki yüz hasta karşılaştırılmış, migren prevalansı baş dönmesi olan grupta diğer gruba göre 1.6 kat fazla bulunmuştur (99). Ortopedik yakınmaları olan olguların %24'ünde, baş dönmesi olan olguların %38'inde migren bulunmuştur. Özellikle sınıflanamayan olgular ve idiyopatik vertigo olgularında migrenin daha sık olduğu üzerinde durulmuştur. Bir başka çalışmada migrenli hastaların %27'sinde vertigo yakınması saptanırken, bu oran gerilim tipi baş ağrısı olgularında %8 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak elde edilen veriler eşliğinde migrenin vertigo ile olan birlikteliğinin şans eseri olmaktan daha sık olduğunu söylemek mümkündür.

2.8.1 Migrenli Olgularda Dengesizlik Hissi ve Baş Dönmesi

Baş dönmesi ile migren arasındaki ilişki pek çok çalışma sonrasında migreni baş dönmesinin ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken önemli nedenlerden biri konumuna sokmuştur. Klasifiye edilememiş veya idiyopatik vertigolu hastalarda migren prevalansının arttığının gözlenmesi pek çok araştırmaya konu olmuştur ve 'migrenle ilintili baş dönmesi', 'migrenöz vertigo', 'vestibüler migren', 'migrenle ilişkili vestibülopati' gibi isimler farklı terimlerle de olsa literatürde yerini almıştır. Ancak ağırlıklı olarak tercih edilen migrenöz vertigo (MV) terimidir (100,101,102).

2.8.2. Migrenöz vertigo

Migrenöz vertigo doğrudan migrenin neden olduğu vertigo ataklarıdır. 'Vestibüler migren', 'migrenle ilişkili dizziness' ve 'benign rekürren vertigo' gibi isimlerle de anılır.

Uluslararası Baş Ağrısı Sınıflanmasında yetişkinlerde vertigo, baziler-tip migren hariç migren semptomu olarak kabul edilmez. Baziler-tip migren tanısı için migren baş ağrısını takip eden 5 ila 60 dakika arasında süren en az iki posterior sirkülasyon semptomu olmalıdır. MV'li hastaların %10'dan azı bu kriterleri karşılamaktadır ki; bu MV'li çoğu hastanın geçerli kriterler ile sınıflandırılmaması şeklinde yorumlanmaktadır (99,103,104,105). Migren gibi MV tanısında da spesifik belirteç yoktur ve klinik bilgiler yardımı ile tanı konulur. Neuhauser ve ark.'nın (2001) önermiş olduğu aşağıdaki kriterlere göre kesin ve muhtemel MV olarak iki kategoride tanı kriterleri bildirilmiştir (99).

Migrenöz vertigo Tanı Kriterleri

I- Kesin Migrenöz Vertigo

1. Tekrarlayan, en az orta şiddette, epizodik vestibüler semptomlar
2. IHS kriterlerini taşıyan migren tanısı
3. En az iki vertijinöz atak sırasında eşlik eden en az bir migren semptomu
4. Diğer nedenlerin uygun inceleme yöntemleri ile dışlanması

II- Olası Migrenöz Vertigo

1. Tekrarlayan en az orta şiddette, epizodik vestibüler semptomlar
2. Aşağıdakilerden biri
 - a) IHS kriterlerini karşılayan migren tanısı
 - b) En az iki vertijinöz atak sırasında migrenöz semptomlar
 - c) Vertigo ataklarının %50'sinden önce migren uyaran durumlar
 - d) Vertigo ataklarının %50'sinden fazlasında migren ilaçlarına yanıt
3. Diğer nedenlerin uygun inceleme yöntemleri ile dışlanması

Bu tanı kriterleri kullanılarak kesin MV sıklığı araştırılmış ve gerçek vertigo özelliği taşımayan baş dönmesi tarif eden 200 hastanın %7'sine, migreni olan 200 hastanın da %9'una kesin MV tanısı konulmuştur (99). Toplum temelli bir çalışmada (n:4869 yetişkin) telefon görüşmesi ile tarama yapılmış ve kesin MV'nin yaşam boyu prevalansı %0.98 olarak bildirilmiştir (106). İlginçtir ki aynı grupta migren ve vertigo birlikteliği olan hastalar grubun %3.2'den azını oluşturuyordu; bunlar muhtemel MV ve migrene eşlik eden diğer vestibüler bozukluklara sahip olabilirlerdi, bu nedenle migren ve vertigosu olan tüm hastalara MV tanısı konulmadan önce nörootolojik değerlendirme yapılması gereklidir.

Migrenöz vertigo ile ilişkili çeşitli patogenetik açıklamalar yapılmıştır; esas olarak çoğu olguda vertigo migren ile geçici olarak ilişkilidir. Yayılan kortikal depresyon parietoinsüler vestibüler korteksi içine alarak vertigoyu oluşturuyor olabilir (107). Vertigo migrenöz baş ağrısı ile geçici olarak ilgili olduğu zaman bazı yazarlar; belli nöropeptitlerin salınımı (Substans P, Nörokinin A, CGRP) ile fonksiyonel vestibüler dengesizlik oluşturarak krize neden olabilir derken, diğer yazarlar ise; vertigo ve kohlear semptomlar arasındaki ilişkiyi retinal migrende retinal vazospazma benzer şekilde internal odituvar arterde oluşan vazospazm ile ilişkilendirmişlerdir ve vestibüler nükleusların ateşlenmesi üzerine direk etki ederek ve migren oluşmasında önemli bir substrat olması nedeni ile serotoninin rolü olabileceği üzerinde durulmuştur (108,109).

Migrenöz vertigo her yaşta ortaya çıkabilir (38,103,105). Kadınlarda erkeklere oranla 1.5-5 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (110). Dieterich ve Brandt, migrenle ilintili epizodik baş dönmelerinin erkeklerde 4, kadınlarda ise 3 ile 5.dekatlarda pik yapan bir platoya sahip olduğunu ancak migrenlilerde vestibüler semptomların yaşamın herhangi bir yılında başlayabileceğini bildirmiştir (104). Ailesel geçiş nadir değildir, erkeklerde azalmış penetrans otozomal dominant kalıtıma dayalı olabilmektedir (111). Çoğu hastada migren

baş ağrıları MV'den önce başlar ve bazı olgularda migrenöz vertigo ortaya çıktığında migren ataklarının uzun süredir yatışmış olduğu görülebilir. Migrenöz vertigonun auralı migren olgularından çok aurasız migren olgularında görüldüğü gözlenmektedir (104,112). Prevalans çalışmaları ise yeterli değildir. Vestibüler semptomlar tipik migren ataklarında aura fazında, baş ağrısı fazında veya baş ağrısını takiben varolabilir. Yapılan bir çalışmada; ataklar sırasında yaşanan vestibüler semptomların atak aralarında yaşananlara göre daha yavaş bir başlangıç ve daha uzun süreli olma eğiliminde olduğu vurgulanmıştır (113).

Olgular tipik olarak spontan veya pozisyonel vertigo tanımlar. Önceleri spontan olan ataklar daha sonra pozisyonel vertigo ataklarına dönüşebilir. Olguların %40-70'inde BPPV dışı pozisyonel vertigo tanımlanmıştır. BPPV'den migrenöz pozisyonel vertigoyu ayıran faktörlerin arasında; kısa süreli semptomatik epizodlar ve sık rekürrens, erken yaşlarda ortaya çıkması, pozisyonel vertigolu epizodlar esnasında migrenöz semptomların varlığı ve atipik pozisyonel nistagmus sayılabilir (114). Başka bir çalışma MV' li hastaların %67 sinde spontan rotasyonel vertigo ve %24'ünde pozisyonel vertigo göstermiştir (106).

Atakların süresi ve sıklığı değişebilir. Vertigo süresi saniyelerden saatlere, hatta günlere uzayabilir ve bazı hastalarda günlük olarak oluşabilir (99,114) Ataklar düzensiz aralıklarla tekrarlar. Bu aralıklar günler, aylar veya yıllar olabilir. Olguların %10-30'unda vertigo süresi tipik migren aura süresi olan 5-60 dakikadır. Daha kısa süreli ataklar olguların %20-30'unda saatler, günler süren ataklar ise %20-50'sinde bildirilmiştir (104,110). MV, IHS'nin aura kriterlerini karşılamadığı gibi baş ağrısıyla olan geçici ilişkiyi de karşılamaz. Çalışmalar MV'li hastalar arasında vertigonun, %24-45 civarında migren baş ağrısı ile düzenli olarak ilişkili bulunduğunu, %48' inde vertigonun baş ağrısı ile veya baş ağrısı olmadan olduğunu ve % 2 hastada baş ağrısı ve vertigonun hiç birlikte olmadığını göstermiştir (99). Bulantı, dengesizlik eşlik edebilir. Baş dönmesi ile eş zamanlı yada bağımsız tinnitus, işitme bozukluğu gibi işitsel şikayetlerin olduğu da bildirilmiştir (113).

İşitme kaybı genellikle hafif ve geçicidir, progresyon olmaması ile Meniere hastalığından ayrılması önemlidir (103,105,113). Psikiyatrik komorbidite; BPPV'de %22 iken MV'de %65 olarak bulunmuştur (115,116).

Bazı hastalarda MV atakları akut veya profilaktik tedavi gerektirecek şekilde ciddi, sık ve uzundur. Maalasef randomize plasebo kontrollü çalışmalarda tedavi için net bir bilgi yoktur. Bazı çalışmalar propranolol, metoprolol, trisiklik antidepresanlar, pizotifen ve flunarizini içeren migren profilaksi ilaçlarının etkili olabileceği bildirilir. Migren profilaksisinde normalde kullanılmayan karbonik anhidraz inhibitörlerinden asetazolamid veya diklorfenamid profilakside başarıyla kullanılmıştır. Akut MV tedavisinde migren atak tedavisinde kullanılan triptanlar ve prometazin, dimenhidrat ve meklizin gibi vestibüler süpresanlar kullanılabilir (94,114,117,118). Retrospektif bir çalışmada triptanların baş ağrısı üzerine olan etkisi ile vertigo üzerine olan etkisi arasında korelasyon bulunmuştur (94,119). Tedavide nonfarmakolojik yaklaşımlar da ihmal edilmemelidir bazı hastalarda ilaçlardan daha etkili olabileceği unutulmamalıdır. Ayrıntılı açıklama migrenöz ataklar esnasındaki gereksiz korkuyu giderir. Tetikleyicilerden kaçınma, düzenli uyku ve yemek yeme ve düzenli egzersizin migren profilaksisindeki yeri önemlidir ve seçilmiş hastalarda vestibüler rehabilitasyon faydalıdır (94,120).

Özet olarak; MV ortaya çıkışı değişken olduğu gibi ağrı ile ilişkisi de belirgin değildir. Migren semptomları ile birlikte vertigo varlığı tanıyı düşündürmelidir. Bu olgularda semptomsuz dönemde yapılan nörolojik ve otolojik testler genellikle normaldir. Atak döneminde yapılan testlerde ise olguların %20'sinde periferik vestibüler tutuluş, %50 civarında ise santral tutuluşla uyumlu bulgulardan söz edilmektedir (121). MV'li hastaların %10-20'sinde kalorik stimulasyonla tek taraflı hipoeksitabilite, nörooftalmolojik ve nörootolojik değerlendirmelerde beyin sapı veya serebellar bulgular yokken hafif santral okülomotor defisit gösterilmiştir (38,120). MV'nin akut fazı boyunca hastalarda spontan

aşağıya vuran, yukarıya vuran veya sadece torsiyonel nistagmus ve/veya geçici pozisyonel nistagmus saptanabilir (121,122).

Migrende olduğu gibi migrenöz vertigoda tanı koydurucu spesifik bir test yoktur. Tanı temel olarak öykü ile konur. Çalışmalar MV'nin tanısının, sadece vertigonun tüm diğer olası nedenlerinin dışlandığı vakalarda konulabileceğini göstermiştir (99).

2.8.3 Migren ve Benign Paroksizmal Pozisyonel Vertigo (BPPV)

Benign Paroksizmal Pozisyonel Vertigo baş dönmesi kliniklerine başvuran migrenli hastalarda sık rastlanan vestibüler bir semptomdur. İdiyopatik BPPV'li hastalarda migren, travma veya cerrahiye sekonder gelişen BPPV'ye göre 3 kat daha sıktır (128). Ayrıca aynı yaş ve cinsiyetteki kontrol grubuna göre idiyopatik BPPV'li hastalarda migren 2 kat daha sık görülmüştür (124). Genetik faktörler ve labirentin vasküler hasarının bu her iki durumun altta yatan patogenetik mekanizmasından sorumlu olabileceği tartışılmaktadır.

İshiyama ve arkadaşlarının 247 BPPV'li hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada migrenli olgularda BPPV'nin genel popülasyona oranla üç kat daha fazla görüldüğü saptanmıştır (123). Bu araştırmada incelenen olgular tipik BPPV öyküsü veren ve Dix Hallpike testinde karakteristik torsiyonel vertikal paroksizmal nistagmus saptanan hastalar olup, migren öyküsü verenlerde BPPV epizotlarının, olmayanlara göre daha erken başladığı ifade edilmiştir. Elli yaşın altında BPPV tanısı olan hastaların yaklaşık yarısı migrenlidir. Labirent arterlerinde migrene bağlı olarak gelişen vazospazmın iç kulakta iskemi yaratarak BPPV'ye zemin hazırlıyor olabileceği ya da bazı familial migren türlerinde rol oynadığı saptanmış iyon kanal genlerdeki mutasyonun hem nöronları hem de tüylü hücreleri etkileyebileceği ve böylelikle aynı genetik zeminde bir birliktelik olabileceği öne sürülmüş mekanizmalardır (125).

2.8.4 Migren ve Meniere Hastalığı

Meniere Hastalığı ve migren arasındaki ilişki ilk kez Meniere'in kendisi tarafından vurgulanmış, diğer bazı yazarların da dikkatini çekmiştir. Oranlar çalışmadan çalışmaya değişmekle birlikte, pek çok yazar Meniere hastalığında artmış migren prevalansı olduğunu bildirmektedir (12,126).

Rassekh ve Harker'in idiyopatik unilateral veya bilateral Meniere hastalığı olan 78 hastada migren prevalansı araştırdıkları çalışmalarında; hastaların %36'sında migren tanısı konulmuş, bunların %45' inde de Meniere hastalığı atakları süresince en az bir defa migren semptomları oluşturdukları görülmüştür. Meniere'li hastalar benzer yaş ve cinsiyetteki kontrol grubu ile karşılaştırıldığında migren bu grupta 2 kat fazla tespit edilmiştir (127). Yine aynı çalışmada; vestibüler Meniere tanısı almış ve zaman içerisindeki izlenimlerinde tanı değişikliği olmayan hastalarda migren prevalansı %81 olarak bulunmuştur. Tek taraflı klasik Meniere'li hastalarda ise saptanan değer %22'dir (126). Bu çalışmada vestibüler Meniere tanısı alan hastalarda gerek tek taraflı klasik Meniere'den gerekse kontrol grubundan farklı olarak anlamlı derecede yüksek migren prevalansı bildirilmiştir. Yazarlar bu çalışmada kullandıkları Amerikan Akademisi Komitesi'nin vestibüler Meniere için belirlediği kriterlerdeki baş dönmesi özelliklerinin (ikiden fazla, 20 dakika ile 24 saat arasında semptomsuz dönemlerle birbirinden ayrılan baş dönmesi atakları) migrenli hastalarda da görülebileceğini, dolayısıyla bu hastaların önemli bir kısmında baş dönmesinin yalnızca migrene bağlı olabileceğini tartışmaktadır. Ancak başlangıçta vestibüler Meniere Hastalığı tanısı almış hastaların bir kısmının (%21) ilerideki takiplerinde işitme problemleri gelişerek klasik Meniere Hastalığı kapsamına girdikleri de belirtilmiştir (125).

Bazı hastalarda ilk değerlendirilmelerde Meniere hastalığı ve MV ayırıcı tanısını yapmakta zorlanılmaktadır. Bu iki sendromun ayırımında Meniere'li hastalarda daima

progresif sensorinöral işitme kaybı ortaya çıkarken, MV'nin nadiren işitme kaybı yaptığı akılda bulundurulmalıdır. Yapılan bir çalışmada; Meniere'li hastalarda migren varlığında erken başlangıçlı yüksek frekansları tutan bilateral işitme kaybı gösterilmiştir (126). Bundan başka Meniere hastalığı hiçbir zaman fotofobi yapmazken bu semptom sıklıkla MV' li hastalar tarafından bildirilmektedir (129). Migren de Meniere hastalığı gelişmesi açısından artmış bir duyarlılığa sahiptir.

2.8.5 Migren ve Familyal Vestibülopati

1994 yılında Baloh ve arkadaşları tarafından tanımlanmış olup, otozomal dominant geçişli, 30-50 yaşında başlayan, önceleri asetazolamide yanıt veren tekrarlayıcı baş dönmesi atakları ile seyreden ancak zaman içerisinde kronik vestibüler kaybın kalıcı olarak yerleştiği, dengesizlik ve baş hareketlerine bağlı osilopsi ile karakterize, işitme azlığının ise görülmediği olguları kapsamaktadır (130). İlginç olarak, tanımlanan tüm olgularda ve hasta ebeveynlerinin tümünde ve aile bireylerinin çoğunda migren türü baş ağrıları aradaki bu ilişkiyi düşündürmektedir.

2.8.6 Migren ve Hareket Hastalığı (Taşıt Tutması)

Hareket hastalığı denge sisteminin uyumunu bozacak şekilde hareket veya algılanan hareket sonrası bulantı, kusma, soğuk terleme gibi karakteristik bazı belirti ve bulgularla ortaya çıkan bir rahatsızlık durumudur. Bireylerde hareket hastalığına eğilim açısından pek çok değişik faktörler rol oynamaktadır. Bazı kişilerde hiç hareket hastalığı olmazken bazılarında zaman zaman, bazılarında da neredeyse her hareketle hareket hastalığı ortaya çıkmaktadır. Pek çok değişik durum hareket hastalığı yaratabilir. Ancak hareket hastalığının ortaya çıkması için mutlaka hareket gerekli değildir. Hareket eden görsel alanlar da hareket hastalığı yaratabilir (131).

Hareket hastalığı oluşmasında en önemli rolü vestibüler sistem oynar. Bunun en önemli kanıtı çift taraflı vestibüler sistem disfonksiyonu olanlarda görülmemesidir. Dengeyi sağlayan iki ana sistem daha vardır. Bunlar görsel sistem ve kas-iskelet kaynaklı proprioseptif sistemdir. Postural kontrol bu üç sistemden gelen bilgilerin entegrasyonu ile sağlanır. Dengenin sağlanması verilerin doğru değerlendirilmesine bağlıdır. MSS'nin belli bir durumda hangi verilere ağırlık verilmesi hangi verilerin göz ardı edilmesi gerektiğine karar vermesi dengenin sağlanmasında ana işlevdir. Bu süreç çok karmaşıktır ve tam değildir. Tam olmamasının sebebi bir sistemden gelen verilerin tamamıyla göz ardı edilmemesinden kaynaklanmaktadır.

Toplumda hareket hastalığına eğilim çok değişkenlik göstermektedir. Kişinin fizyolojik yanıtları hareket hastalığı sırasında uyarıların şiddeti ve süresiyle orantılıdır. Hareket hastalığının erken semptomları olan solukluk ve soğuk terleme artmış sempatik aktivite ile ilişkilidir. Daha geç semptomları olan bulantı ve kusma ise artmış parasempatik aktiviteyi gösterir. Olağan sempatik aktivitenin fazla olduğu kişilerin hareket hastalığına eğilimli olabileceği düşünülmüştür. Bu amaçla tükürük amilaz ve total proteini ölçülerek korelasyon saptanmaya çalışılmıştır.

Kadınlarda hareket hastalığının anlamlı derecede fazla olduğu görülmüş ancak menstrüel siklusla ilişkisi saptanamamıştır. Migren hikayesi olanlarda hareket hastalığı daha sık görülmüş, özellikle migren atakları sırasında ve auralı migreni olanlarda hareket hastalığına eğilim artmıştır (132). Kuritzky ve ark'ları yaptıkları çalışmada 200 migrenli hastanın %50.7'sinde taşıt tutması saptanmıştır (133). İlginç olarak; taşıt tutması MV'li hastalarda rizatriptan kullanımı ile önlenememiş ancak sadece migreni olan hastalarda bu etki görülmemiştir (134).

Psikolojik faktörler de göz ardı edilmemelidir. Anksiyetesi fazla olan kişilerde hareket hastalığı daha fazla görülmektedir. Özellikle açık alan korkusu, yükseklik korkusu olanlarda daha fazladır. Bu kişilerde görsel uyaranlara bağlı korku oluşmaktadır.

3. OLGULAR VE YÖNTEM

Çalışmaya Mayıs 2010- Ekim 2010 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Nöroloji ve Baş Ağrısı Polikliniklerine başvuran 18-65 yaş arası migren tanısı konulmuş 206 hasta ve cinsiyet, yaş, medeni durum ve eğitim düzeyleri benzer olan migren tanısı almamış ve sık baş ağrıları olmayan (ayda 1'den fazla olmayan gerilim tipi baş ağrısı) 218 sağlıklı birey dahil edildi. Çalışma protokolü SÜMTF Etik Kurulu tarafından onaylandı. Hastalara çalışma ile ilgili bilgi verildikten sonra çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan onam formu alındı (EK-1).

Olguların ilk aşamada sosyo-demografik verileri (cinsiyet, yaş, medeni durum, eğitim) kaydedildikten sonra, baş ağrısı özellikleri sorgulandı. Ayrıntılı fizik ve nörolojik muayene yapıldıktan sonra olgulara öykü özellikleri göz önüne alınarak Uluslararası Baş Ağrısı Sınıflaması ölçütlerine göre migren alt tiplerinden uygun tanı konuldu. Migren tanısı konulan hastalara baş ağrısı özellikleri ve migren-vertigo ilişkisini belirlemek amacıyla hazırlanan anket soruları soruldu (EK-2) ve cevaplar kaydedildi. Migren baş ağrısı olan hastalarda; aile öyküsü, öykü süresi, baş ağrısı sıklığı, varsa prodrom ve aura belirtisi, baş ağrısı şiddeti ve süresi, eşlik eden gerilim tipi baş ağrısı varlığı, komorbid hastalıklar, taşıt tutması, tedavi cevabı ve aşırı ilaç kullanımı belirlendi. Migrenli hastaların baş ağrısı özellikleri belirlendikten sonra her iki grup migren atağı ile semptomların zamansal ilişkisi ve semptomların frekansı, semptomların başlangıç zamanı, var olan vertijinöz belirtiler ve gerçek vertigo özelliği taşımayan baş dönmesi için değerlendirildi. Vertigo ve gerçek vertigo özelliği taşımayan baş dönmesinin diğer nedenlerinin düşünüldüğü hastalarda kan tetkikleri ve görüntüleme tetkikleri gibi gereken ileri tanı çalışmaları yapıldı. Her iki grupta hipotansiyon ve aneminin varlığına dair ek bilgi elde edildi ve bu hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Gerçek vertigo özelliği taşımayan baş dönmesinin varlığını araştırırken, çalışma grubu ve kontrol grubundan semptomlarını kendilerinin tanımlamaları özellikle istendi, ortostatik hipotansiyon gibi non-vestibüler gerçek vertigo özelliği taşımayan baş dönmesini taklit eden semptomlar, baziler migren tanısı konulan ve ciddi kafa travması olan hastalar da çalışmaya dahil edilmedi. Vertigo, auralı migren tanısı için bir aura semptomu olarak kabul edilmedi.

Baş dönmesi yakınması bildiren hastalar kendisinin ya da çevresinin lineer ya da rotasyonel hareket halüsinasyonu, devrilme, yuvarlanma gibi duyular tanımladığında gerçek vertigo, baş dönmesini kafasında boşluk hissi, dengesizlik, baygınlık hissi gibi tanımladığında gerçek vertigo özelliğinde olmayan baş dönmesi düşünüldü. Her iki grupta da tanımlanan baş dönmesi semptomları “vertijinöz semptomlar” başlığı altında incelendi.

Yaşamları boyunca vertigo ya da vertigo özelliği taşımayan baş dönmesi semptomları deneyimleyen migrenli hastalar (YVM) ile yaşamları boyunca vertigo ya da vertigo özelliği taşımayan baş dönmesi semptomları deneyimleyen kontrol grubundaki deneklerin (YVK) vertigo özellikleri karşılaştırıldı. Kesin migrenöz vertigo (KMV) tanı kriterlerini tümüyle karşılayan hastalar KMV olarak işaretlendi. KMV tanısı henüz Uluslararası Baş Ağrısı Topluluğu ölçütlerinde yer almamakla birlikte Neuhauser ve ark.’nın (2001) önermiş olduğu aşağıdaki kriterlere göre kondu (114):

1. Tekrarlayan, en az orta şiddette, epizodik vestibüler semptomlar
2. IHS kriterlerini taşıyan migren tanısı
3. En az iki vertijinöz atak sırasında eşlik eden en az bir migren semptomu
4. Diğer nedenlerin uygun inceleme yöntemleri ile dışlanması

Hasta verileri SPSS 17 paket programına kaydedildi. Kategorik verilerde ki-kare testi, sürekli sayısal verilerin karşılaştırılmasında normal dağılıma uygunluk gösterenlerde t-testi,

normal dağılıma uygunluk göstermeyenlerde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sürekli sayısal verilerin özetlenmesinde normal dağılıma uygunluk gösterenlerde aritmetik ortalama \pm standart sapma (SS), normal dağılıma uygunluk göstermeyenlerde ortanca (1.ve 3. çeyreklik) verildi. $p<0.05$ şeklindeki p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 206 migren tanısı alan olgu ile yaş, cinsiyet, eğitim açısından migren olgularına benzer özellik gösteren 218 kontrol olgusu dahil edildi ve karşılaştırmalar yapıldı. Aşağıdaki bulgular elde edildi:

1- Migren ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı Tablo 1’de gösterildi. Migren ve kontrol grubu cinsiyet yönünden karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.525$, ki-kare testi).

Tablo 1. Migren ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı

	CİNSİYET	
	ERKEK n (%)	KADIN n (%)
MİGREN	33 (%16.0)	173 (%84.0)
KONTROL	40 (%18.3)	178 (%81.7)

ki-kare=0.403, sd=1, $p=0.525$

2- Migren ve kontrol grubunun yaş ortalaması Tablo 2’de gösterildi. Migren ve kontrol grubu arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.545$, t testi).

Tablo 2. Migren ve kontrol grubunun yaş ortalamasının dağılımı

	YAŞ ORTALAMASI			
	n	ORTALAMA YAŞ + SS	t değeri	p değeri
MİGREN	206	37.02 ± 10.40	0.606	0.545
KONTROL	218	36.40 ± 10.66		

3- Migren ve kontrol grubunun eğitim düzeyleri Tablo 3'te gösterildi. Migren ve kontrol grubu arasında eğitim düzeyi açısından istatistiksel fark bulunmadı ($p=0.713$, ki-kare testi).

Tablo 3. Migren ve kontrol grubunun eğitim düzeylerinin dağılımı

	EĞİTİM DÜZEYİ				
	n	İLKOKUL VE ALTI N (%)	ORTAOKUL MEZUNU n (%)	LİSE MEZUNU n (%)	ÜNİVERSİTE MEZUNU n (%)
MİGREN	206	106 (%51.5)	21 (%10.2)	40 (%19.4)	39 (%18.9)
KONTROL	218	106 (%48.6)	23 (%10.6)	52 (%23.9)	37 (%17.0)

ki-kare=1.370, sd=3, $p=0.713$

4- Migren ve kontrol grubunun medeni durumu Tablo 4'te gösterildi. Migren ve kontrol grubu arasında medeni durum açısından istatistiksel fark bulunmadı ($p=0.390$, ki-kare testi).

Tablo 4. Migren ve kontrol grubunun medeni durumlarının dağılımı

	MEDENİ DURUM		
	BEKÂR n (%)	EVLİ n (%)	DUL n (%)
MİGREN	35 (%17.0)	159 (%77.2)	12 (%5.8)
KONTROL	48 (%22.0)	160 (%73.4)	10 (%4.6)

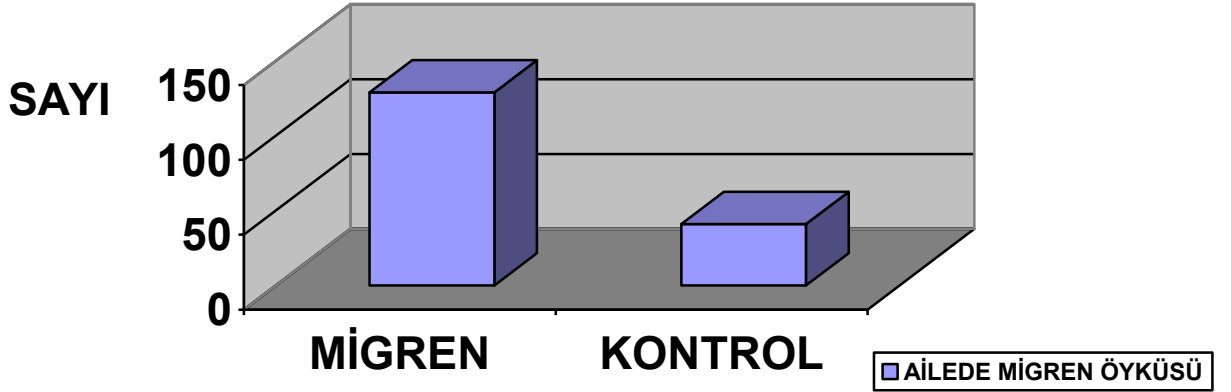
ki-kare=1.883, sd=2, $p=0.390$

5- Migren ve kontrol grubunda ailede migren öyküsü oranları Tablo 5 ve Şekil 1'de gösterildi. Migren ve kontrol grubunda ailede migren öyküsü karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.0001$, ki-kare testi).

Tablo 5. Migren ve kontrol grubunda ailede migren öyküsü dağılımı

	AİLEDE MİGREN ÖYKÜSÜ	
	VAR n (%)	YOK n (%)
MİGREN	129 (%62.6)	77 (%37.4)
KONTROL	41 (%18.8)	177 (%81.2)

ki-kare=84.651, sd=1, p=0.0001

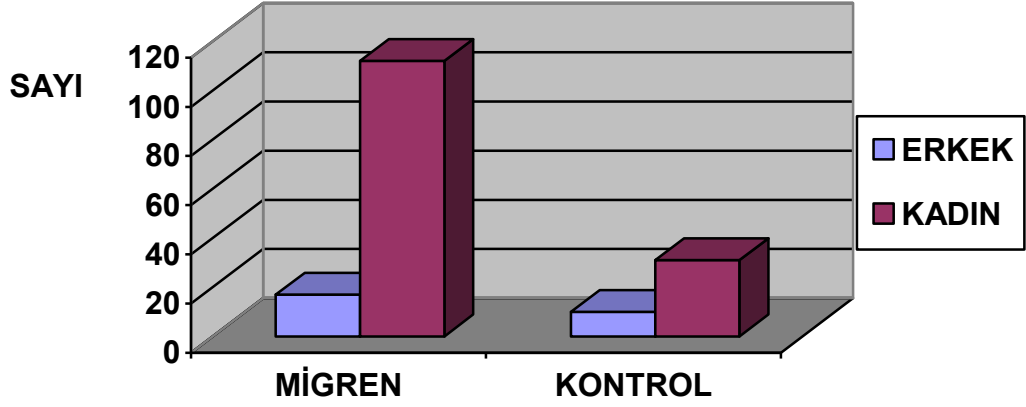


Şekil 1. Migren ve kontrol hastalarında ailede migren öyküsü

6- Migren ve kontrol grubunda ailede migren öyküsü olan hastaların cinsiyet yönünden karşılaştırılması Tablo 6 ve Şekil 2’de gösterildi. Kadınlarda aile öyküsüne daha fazla rastlandı.

Tablo 6. Ailede migren öyküsü olan migren ve kontrol grubunda cinsiyet dağılımı

	AİLEDE MİGREN ÖYKÜSÜ OLANLARDA CİNSİYET DAĞILIMI		
	n	ERKEK n (%)	KADIN n (%)
MİGREN	129	17 (%13.2)	112 (%86.8)
KONTROL	41	10 (%24.4)	31 (%75.6)

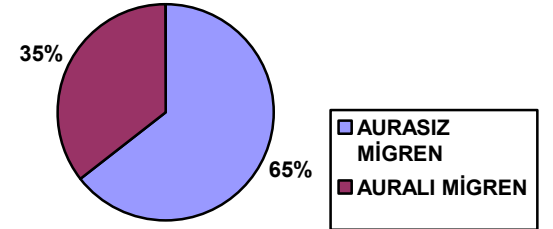


Şekil 2. Ailede migren öyküsü olan migren ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı

7- Aurasız migren ve auralı migren hasta oranları Tablo 7 ve Şekil 3'te gösterildi.

Tablo 7. Aurasız ve auralı migren hastalarının dağılımı

	n	%
AURASIZ MİGREN	133	%64.6
AURALI MİGREN	73	%35.4



Şekil 3. Migren tiplerinin oranları

8- Auralı migreni olan hasta grubunda aura tiplerinin dağılımı Tablo 8'de gösterildi.

Tablo 8. Auralı migren hastalarında aura tiplerinin dağılımı

	n (%)
VİZUEL AURA	70 (%16.5)
PARESTEZİ	21 (%5.0)
KONUŞMA BOZUKLUĞU	3 (%0.7)

9- Migrenli hastalarda baş ağrısı şiddeti Tablo 9’da gösterildi.

Tablo 9. Migren hastalarında baş ağrısı şiddetinin dağılımı

	n (%)
HAFİF	1 (%0.5)
ORTA	86 (%41.7)
ŞİDDETLİ	119 (%57.8)

10- Migren hastalarında bir ayda görülen baş ağrısı ortalama sıklığı Tablo 10’da gösterildi.

Tablo 10. Migrenli hastalarda bir ayda migren baş ağrısının ortalama sıklığının dağılımı

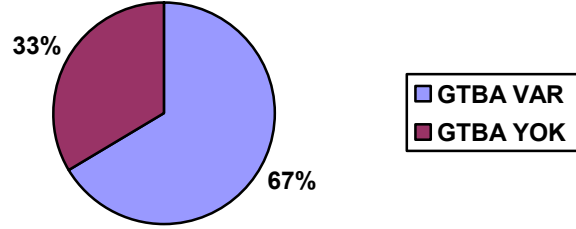
	n (%)
AYDA 3’DEN FAZLA ATAK	110 (%53.4)
AYDA 1-3 ARASI ATAK	79 (%38.3)
AYDA 1’DEN AZ ATAK	17 (%8.3)

11- Migren hastalarında baş ağrısı sürelerinin dağılımı Tablo 11’de gösterildi.

Tablo 11. Migren hastalarında baş ağrısı sürelerinin dağılımı

	n (%)
24 SAATTEN UZUN	133 (%64.6)
12-24 SAAT ARASI	49 (%23.8)
12 SAATTEN KISA	24 (%11.7)

12- Migren baş ağrısı olan hastalarda eşlik eden gerilim tipi baş ağrısı Şekil 4’te gösterildi. Hastaların 137’sinde (%66.5) eşlik eden gerilim tipi baş ağrısı yakınmasına rastlandı.



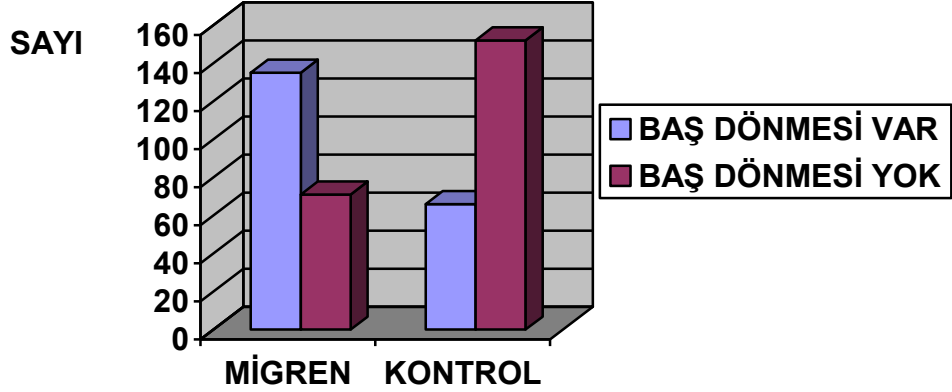
Şekil 4. Migren hastalarında GTBA birlikteliği

13- Migren ve kontrol grubunda vertijinöz semptomların oranları Tablo 12 ve Şekil 5’te gösterildi. Migren ve kontrol gruplarında vertijinöz semptom oranları kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.000$, ki-kare testi).

Tablo 12. Migren ve kontrol grubunda vertijinöz semptomların oranlarının dağılımı

	VERTİJİNÖZ SEMPTOMLAR	
	VAR n (%)	YOK n (%)
MİGREN	135 (%65.5)	71 (%34.5)
KONTROL	66 (%30.3)	152 (%65.5)

ki-kare=52.811, sd=1, p=0.000



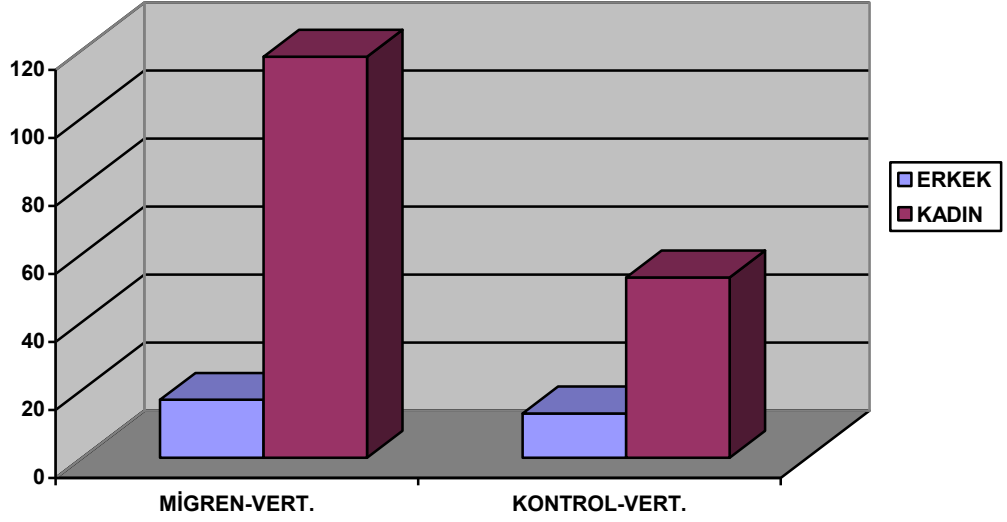
Şekil 5. Migren ve kontrol hastalarında vertijinöz semptomların dağılımı

14- Vertijinöz semptomları olan migren ve kontrol grubunda cinsiyet dağılımı Tablo 13 ve şekil 6'da gösterildi. Vertijinöz semptomu olan migrenli hastaların 118'i (%87.4) kadın, 17'si (%12.6) erkek; kontrol grubunda ise 53 (%80.3)'ü kadın ve 13 (%19.7)'ü erkekten oluşuyordu. İki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.064$, ki-kare testi).

Tablo 13. Vertijinöz semptomları olan migren ve kontrol grubunda cinsiyet dağılımı

	CİNSİYET	
	ERKEK n (%)	KADIN n (%)
MİGREN-VERT.	17 (%12.6)	118 (%87.4)
KONTROL-VERT.	13 (%19.7)	53 (%80.3)

ki-kare:3.419, sd=1, p=0.064



Şekil 6. Vertijinöz semptomları olan migren ve kontrol grubunda cinsiyet dağılımı

15- Vertijinöz semptomları olan migren ve kontrol grubunun yaş ortalaması Tablo 14'te gösterildi.

Tablo 14. Vertijinöz semptomları olan migren ve kontrol grubunun yaş ortalaması

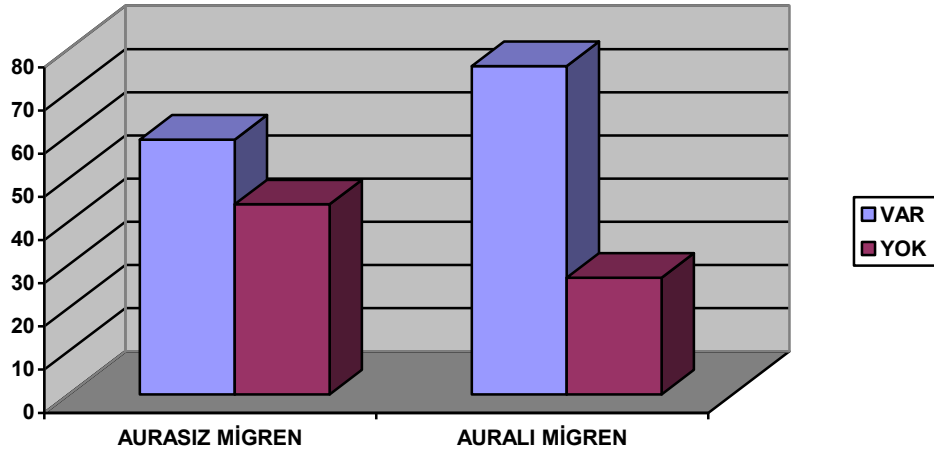
	YAŞ ORTALAMASI ± SS	
	ERKEK	KADIN
MİGREN-VERT.	33.88 ± 11.989	37.52 ± 10.098
KONTROL-VERT.	32.69 ± 14.103	35.89 ± 11.252

16- Vertijinöz semptomların auralı ve aurasız migren hastalarındaki dağılımı Tablo 15 ve Şekil 7'de gösterildi. İki grup karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark bulundu (p=0.000, ki kare testi)

Tablo 15. Vertijinöz semptomların auralı ve aurasız migren hastalarındaki dağılımı

	VERTİJİNÖZ SEMPTOM	
	VAR n (%)	YOK n(%)
AURASIZ	59 (%57.3)	44 (%42.7)
AURALI	76 (%73.8)	27(%26.2)

ki-kare=58,458, sd=2, p=0.000

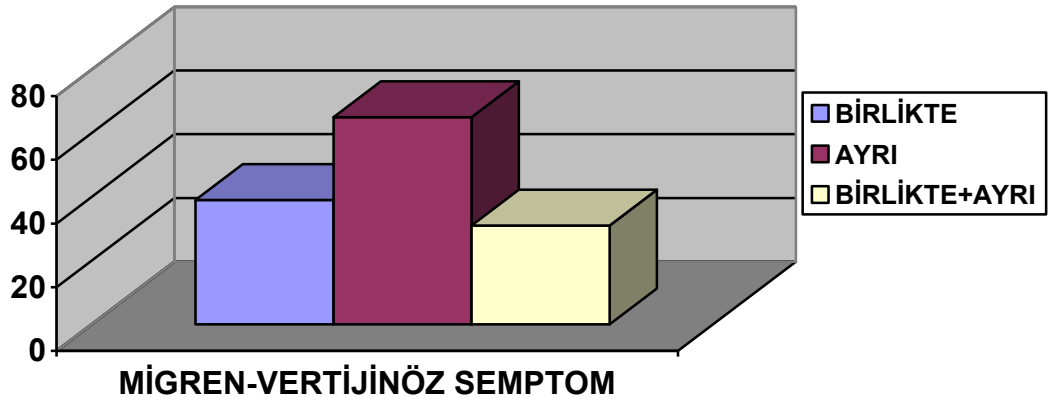


Şekil 7. Vertijinöz semptomların auralı ve aurasız migren hastalarındaki dağılımı

17- Migrenli hastalarda vertijinöz semptomların baş ağrısı ile birlikteliği Tablo 16 ve Şekil 8’de gösterildi. 39 (%18.4) hasta vertijinöz semptomlar ve migren ataklarının birlikte olduğunu, 65 (%31.6) hasta bu şikayetlerinin ilişkisiz olduğunu ve 31 (%15.0) hasta bu iki durumu da birlikte yaşadığını belirtti.

Tablo 16. Vertijinöz semptomları olan migrenli hastalarda vestibüler semptomların baş ağrısı ile birlikteliğinin dağılımı

MİGREN-VERTİJİNÖZ SEMPTOM BİRLİKTELİĞİ			
	BİRLİKTE	AYRI	BİRLİKTE+AYRI
	n(%)	n (%)	n (%)
MİGREN-VERT.	39 (%18.4)	65 (%31.6)	31 (%15.0)



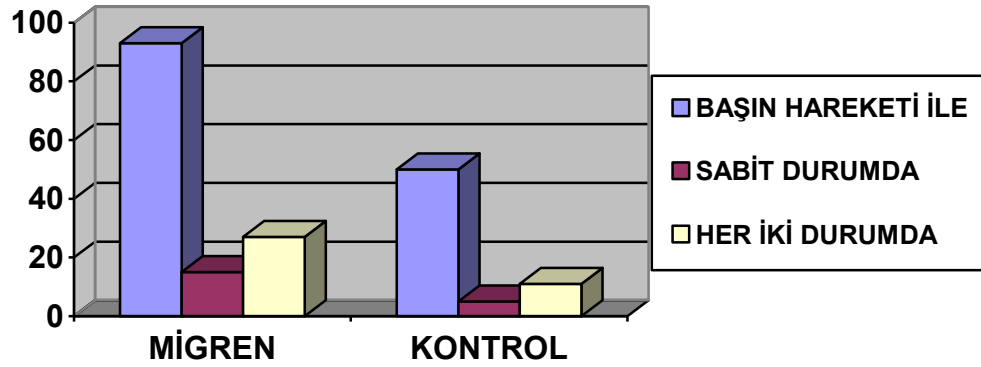
Şekil 8. Migrenli hastalarda vertijinöz semptom ve baş ağrısı birlikteliği

18- Migren ve kontrol gruplarında vertijinöz semptomların açığa çıkışı Tablo 17 ve Şekil 9’da gösterildi. Her iki grup karşılaştırıldığında migren grubunda vertijinöz semptomların 93 (%68.9) hastada başın hareketi ile, 15 (%11.1) hastada sabit durumda ve 27 (%20.0) hastada her iki durumda da meydana geldiği görüldü. Kontrol grubunda ise vertijinöz semptomların 50 (%75.7) hastada başın hareketi ile, 5 (%7.6) hastada sabit durumda ve 11 (%16.7) hastada her iki durumda meydana geldiği görüldü. İki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.574$, ki-kare testi).

Tablo 17. Migren ve kontrol hastalarında vertijinöz semptomların açığa çıkışı

VERTİJİNÖZ SEMPTOM AÇIĞA ÇIKIŞI			
	BAŞIN HAREKETİ İLE	SABİT DURUMDA	HER İKİ DURUMDA
	n (%)	n (%)	n (%)
MİGREN	93 (%68.9)	15 (%11.1)	27 (%20.0)
KONTROL	50 (%75.7)	5 (%7.6)	11 (%16.7)

ki-kare=1.111, sd=2, p=0.574



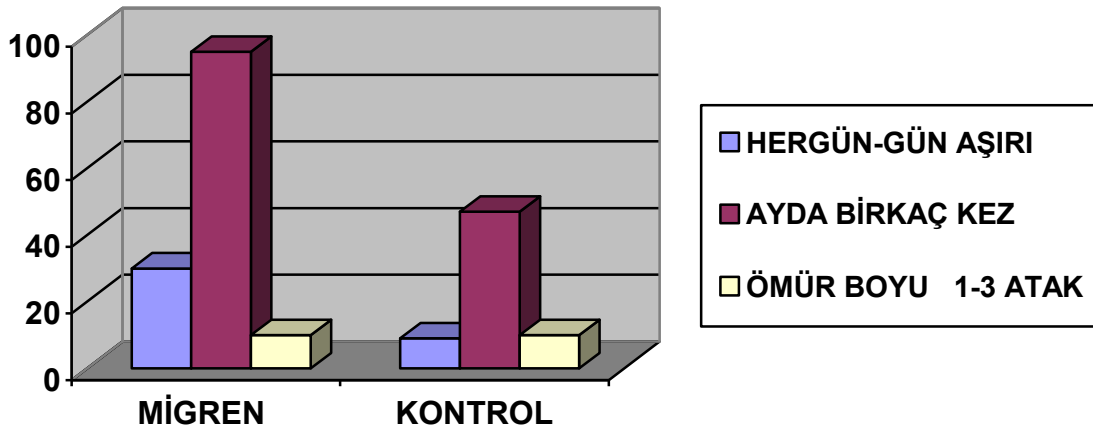
Şekil 9. Migrenli hastalarda vertijinöz semptomların açığa çıkışı

19- Migren ve kontrol gruplarında vertijinöz semptomların atak sıklığı Tablo 18 ve Şekil 10'da gösterildi. Migren grubunda 30 (%22.2) hasta her gün-gün aşırı, 95 (%70.4) hasta ayda birkaç kez ve 10 (%7.4) hasta ömür boyu 1-3 defa olan vertijinöz ataktan şikayetçi idi. Kontrol grubunda ise 9 (%13.6) hasta her gün-gün aşırı, 47 (%71.2) hasta ayda birkaç kez ve 10 (%15.2) hasta ömür boyu 1-3 defa olan vertijinöz ataktan şikayetçi idi. Her iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.113, ki-kare testi).

Tablo 18. Migren ve kontrol gruplarında vertijinöz atak sıklığı

	VERTİJİNÖZ ATAK SIKLIĞI		
	HERGÜN-GÜN AŞIRI	AYDA BİRKAÇ KEZ	ÖMÜR BOYU 1-3
	n (%)	n (%)	ATAK n (%)
MİGREN	30 (%22.2)	95 (%70.4)	10 (%7.4)
KONTROL	9 (%13.6)	47 (%71.2)	10 (%15.2)

Ki-kare=4.360, sd=2, p=0.113



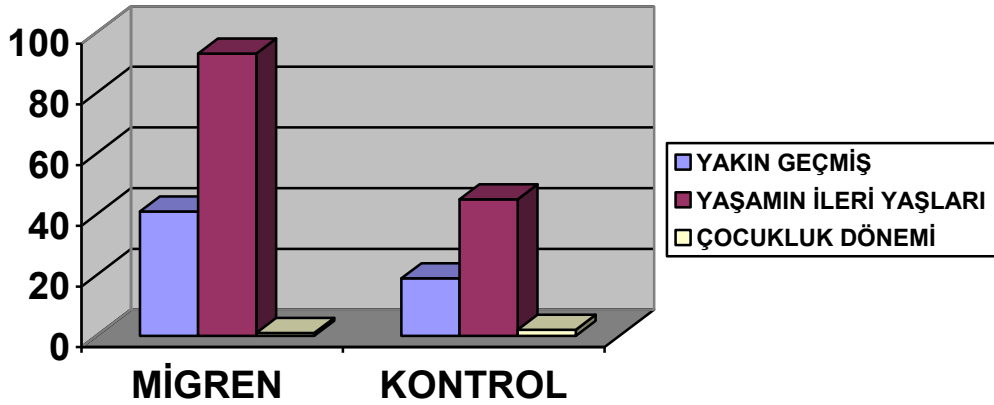
Şekil 10. Migren ve kontrol gruplarında vertijinöz atak sıklığı

20- Migren ve kontrol gruplarında vertijinöz semptomların başlangıç zamanı Tablo 19 ve Şekil 11’de gösterildi. Migren grubunda 41 (%30.4) hasta yakın geçmişte (son 1 yıl içinde), 93 (%68.9) hasta yaşamının ileri yaşlarında ve 1 (%0.7) hasta ise çocukluk döneminde vertijinöz semptomların başladığını ifade etti. Kontrol grubunda ise 19 (28.8) hasta yakın geçmişte, 45 (%68.2) hasta yaşamının ileri yaşlarında ve 2 (%3.0) hasta da çocukluk döneminde şikayetlerinin başladığını belirtti. Her iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.450, ki kare testi)

Tablo 19. Migren ve kontrol gruplarında vertijinöz semptomların başlangıç zamanı

	VERTİJİNÖZ SEMPTOM BAŞLANGIÇ ZAMANI		
	YAKIN GEÇMİŞTE n (%)	YAŞAMIN İLERİ YAŞLARI n (%)	ÇOCUKLUK DÖNEMİ n (%)
MİGREN	41 (%30.4)	93 (%68.9)	1 (%0.7)
KONTROL	19 (%28.8)	45 (%68.2)	2 (%3.0)

ki-kare=1.597, sd=2, p=0.450



Şekil 11. Migren ve kontrol gruplarında vertijinöz semptomların başlangıç zamanı

21- Migren ve kontrol gruplarında vertijinöz semptomların ortalama başlangıç ayı ve ortanca değerleri Tablo 20’de gösterildi. Her iki grup karşılaştırıldığında migren grubunda vertijinöz semptomların daha erken başladığı saptandı (p=0.530, Mann- Whitney U Testi).

Tablo 20. Migren ve kontrol gruplarında vertijinöz semptomların ortalama başlangıç ayı ve ortanca değerlerinin dağılımı

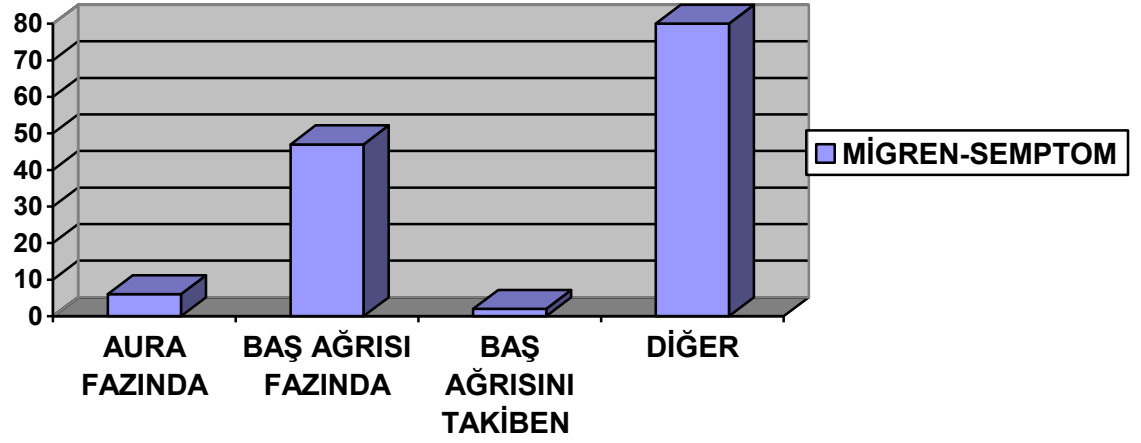
	VERTİJİNÖZ SEMPTOM BAŞLANGIÇ AYI		
	N	ORTALAMA ± SS	ORTANCA (1. VE 3.ÇEYREK)
MİGREN	135	51.17 ± 61.59	24.0 (12.0-60.0)
KONTROL	66	45.23 ± 38.34	36.0 (16.5-60.0)

p=0.530

22- Migrenli hastalarda vertijinöz semptomların meydana geldiği dönemler Tablo 21 ve Şekil 12’de gösterildi. Hastaların 6’sı (%4.4) aura fazında, 47’si (%34.8) baş ağrısı fazında, 2’si (%1.5) baş ağrısını takiben ve 80 (%59.3) hasta da bunların dışındaki dönemlerde vertijinöz semptomlar yaşadıklarını ifade etti.

Tablo 21. Migrenli hastalarda vertijinöz semptomların meydana geldiği dönemler

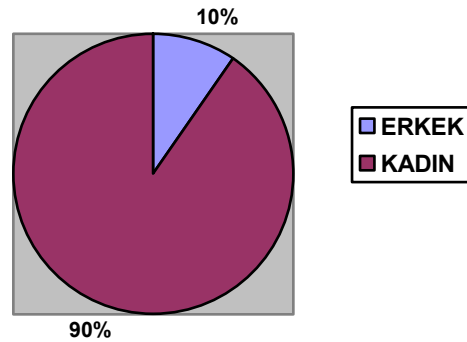
	MİGREN-VERT. n (%)
AURA FAZINDA	6 (%4.4)
BAŞ AĞRISI FAZINDA	47 (%34.8)
BAŞ AĞRISINI TAKİBEN	2 (%1.5)
DİĞER	80 (%59.3)



Şekil 12. Migrenli hastalarda vertijinöz semptomların meydana geldiği dönemler

23- 206 migrenli hastanın 62'sine (%30.09) kesin migrenöz vertigo tanısı konuldu.

24- Kesin MV tanısı olan hastaların cinsiyet dağılımı şekil 13'te gösterildi. Bu hastaların 56'sı kadın ve 6'sı erkekti.



Şekil 13. Kesin MV tanısı olan hastaların cinsiyet dağılımı

25- Migren ve kontrol grubunda vertijinöz semptomların dağılımı Tablo 22'de gösterildi. Migrenli hastaların 38'inde (%28.1) vertigo, 97'sinde (%71.9) gerçek vertigo özelliği taşımayan baş dönmesine rastlandı. Kontrol grubunda ise 32 (%48.5) hastada vertigo varken, 34 (%51.5) hastada gerçek vertigo özelliği taşımayan baş dönmesi vardı.

Her iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.004$, ki-kare testi).

Tablo 22. Migren ve kontrol grubunda vertijinöz semptomların dağılımı

	VERTİJİNÖZ SEMPTOMLAR	
	VERTİGO	GERÇEK VERTİGO ÖZELLİĞİ TAŞIMAYAN BAŞ DÖNMESİ
MİGREN	38 (%18.4)	97 (%47)
KONTROL	32 (%14.7)	34 (%15.6)

ki-kare=8.077, sd=1, p=0.004

26- Vertigosu olan migren ve kontrol gruplarında vertigo semptomlarının sürelerinin dağılımı Tablo 23'te gösterildi. Vertigosu olan 135 (%65.5) migrenli hastanın 112'si (%54.4) semptomların sn-5 dk arasında, 8 (%3.9) hasta 5-60 dk arasında, 7 (%3.4) hasta 1saat-1 gün arasında ve 8 (%3.9) hasta 1 günden uzun sürdüğünü ifade etti. Vertigosu olan 66 (30.3) kişiden oluşan kontrol grubunda ise 56 (%25.7) hastada sn-5 dk arasında, 2 (%0.9) hastada 5-60 dk arasında ve 8 (%3.2) hastada 1 günden uzun sürdüğü saptandı. Bu iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.000$, ki-kare testi).

Tablo 23. Vertigosu olan migren ve kontrol gruplarında vertigo semptomlarının sürelerinin dağılımı

	VERTİGO SEMPTOMLARININ SÜRESİ			
	SN-5DK ARASI n (%)	5 -60 DK ARASI n (%)	1 SAAT-1 GÜN ARASI n (%)	1 GÜNDEN UZUN n (%)
MİGREN	112 (%54.4)	8 (%3.9)	7 (%3.4)	8 (%3.9)
KONTROL	56 (%25.7)	2 (%0.9)	0 (%0.0)	8 (%3.2)

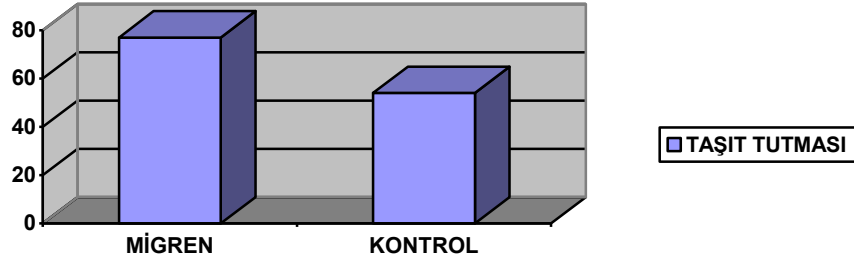
ki-kare=59.059, sd=4, p=0.000

27- Migren ve kontrol gruplarında taşıt tutması oranları Tablo 24 ve Şekil 14'te gösterildi. Migrenli hastaların 77'sinde (%37.4) taşıt tutması varken, kontrol grubunda hastaların 54'ünde (%24.8) taşıt tutması vardı. İki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.005$, ki-kare testi).

Tablo 24. Migren ve kontrol gruplarında taşıt tutmasının dağılımı

	TAŞIT TUTMASI	
	VAR n (%)	YOK n (%)
MİGREN	77 (%37.4)	129 (%62.6)
KONTROL	54 (%24.8)	164 (%75.2)

ki-kare=7.886, sd=1, p=0.005



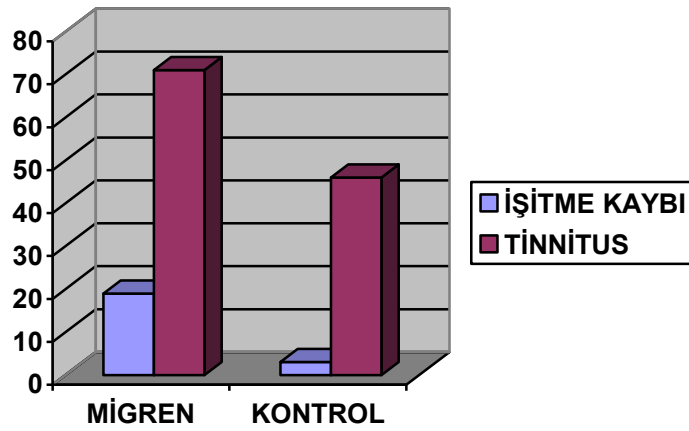
Şekil 14. Migren ve kontrol gruplarında taşıt tutmasının dağılımı

28- Migren ve kontrol gruplarında işitme kaybı ve tinnitus oranları Tablo 25 ve Şekil 15'te gösterildi. Migrenli hastaların 19'una (%9.2) karşılık kontrol grubunda 3 (%1.4) hastanın işitme kaybı şikayeti varken, migrenli hastaların 71'ine (%34.5) karşılık kontrol grubundaki hastaların 46'sında (%21.1) kulak çınlaması şikayeti vardı. Her iki grupta bu iki semptom karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p değerleri sırasıyla $p=0.000$ ve $p=0.002$, ki-kare testi).

Tablo 25. Migren ve kontrol gruplarında işitme kaybı ve tinnitus oranları

	İŞİTME KAYBI	TİNNİTUS
MİGREN	19 (%9.2)	71 (%34.5)
KONTROL	3 (%1.4)	46 (%21.1)

İşitme kaybı: ki-kare=13.258, sd=1, p=0.000 tinnitus: ki-kare=9.469, sd=1, p=0.002



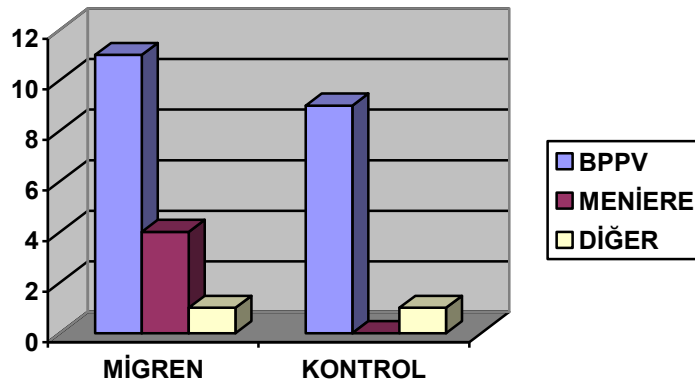
Şekil 15. Migren ve kontrol gruplarında işitme kaybı ve tinnütus

29- Migren ve kontrol hastalarında vertigonun tesadüfi birlikteliği Tablo 26 ve Şekil 16'da gösterildi. Vertigosu olan migrenli hastaların 11'inde (%5.3) benign paroksizmal pozisyonel vertigo (BPPV), 4'ünde (%1.9) Meniere, 1 (%0.5) hastada ise diğer vestibüler hastalık tanısı vardı. Kontrol grubunda ise 9 (%4.1) hastada BPPV, 1 (%0.5) hastada diğer vestibüler hastalık tanısı vardı. İki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.197, ki-kare testi)

Tablo 26. Migren ve kontrol hastalarında vertigonun tesadüfi birlikteliği

	VESTİBÜLER SEMPTOMLAR		
	BPPV	MENİERE	DİĞER
MİGREN	11 (%5.3)	4 (%1.9)	1 (%0.5)
KONTROL	9 (%4.1)	0 (%0)	1 (%0.5)

ki-kare:4.678, sd=3, p=0.197



Şekil 16. Migren ve kontrol hastalarında vertigonun tesadüfi birlikteliği

30- Migreni olan hastaların 79'unda (%38.3) aşırı analjezik kullanımı, 3 (%1.5) hastada aşırı triptan kullanımı ve 14 (%6.8) hastada aşırı ergot kullanımı öyküsü vardı.

31- Migreni olan hastaların 143'ü (%69.4) atak, 63'ü (%30.6) ise atak ve profilaksi tedavisini birlikte kullanıyordu.

32- Migrenli hastaların triptan cevabı değerlendirildiğinde 24 (%11.7) hastada triptan cevabı yokken, 74 (%35.9) hastada triptan cevabı vardı, 108 (%52.4) hasta ise daha önce triptan kullanmamıştı.

5. TARTIŞMA

Baş ağrısı ve baş dönmesi toplumda en sık görülen iki belirtidir. Yapılan çalışmalar, migrenliler arasında baş dönmesi görülme oranlarının yüksek olduğunu ve bunun tersinin de doğru olduğunu göstermiştir (40,135,136). Ancak Uluslararası Baş Ağrısı Topluluğu 2004 sınıflamasında vertigo sadece auralı migren alt başlığı altında yer alan “baziler-tip migren” ve çocukluk çağının periyodik sendromları alt başlığında yer alan “çocukluğun benign paroksizmal vertigosu” için tanımlayıcı özellik olarak yer almaktadır (137). Migrenöz vertigo tanısı ise halen Uluslararası Baş Ağrısı Sınıflaması’na dahil edilmemiştir. Bu çalışma migrenli hastalar ve kontrol grubunda vertigo ve vertigo özelliği taşımayan baş dönmesi prevalansı ile migrenöz vertigo prevalansını belirlemek, ayrıca migren ve baş dönmesi arasındaki ilişkinin özelliklerini incelemek amacıyla yapılmıştır.

Migren, baş dönmesi ve vertigo arasındaki ilişki yeterince uzun süredir bilinmekle birlikte kontrollü çalışmalara dayanan epidemiyolojik veriler halen yeterli görünmemektedir. Bununla birlikte migrenle vertigo arasındaki epidemiyolojik ilişkinin araştırılması bazı güçlükler ve kısıtlamalar içerir. Prevalans çalışmaları özellikle de migren gibi çok çeşitli klinik prezantasyonları olan bir hastalık için oldukça katı tanı kriterleri gerektirir. Oysa 1988’de Uluslararası Baş Ağrısı Topluluğu’nun baş ağrısı sınıflaması yayımlanıncaya dek migren için genel kabul görmüş tanı kriterleri bulunmamaktadır. Bir diğer güçlük istatistiksel değerlendirmeye ilişkindir. Öyle ki hem migren hem de vertigo genel popülasyonda sık görülür. Her ikisinin de toplumdaki prevalansının yüksek olması nedeniyle önemli bir oranda aralarında nedensel ilişki bulunmaksızın bir araya gelmeleri mümkündür.

Tüm bu güçlüklerle rağmen çeşitli çalışmalardan elde edilen veriler migren ve vertigo arasındaki ilişkinin bir rastlantı olmadığını düşündürmektedir (40,99,102,138,139). Migren için Uluslararası Baş Ağrısı Topluluğu’nun 1988 kriterlerinin kullanıldığı popülasyon

temelli çalışmalarda Avrupa ve Amerika'da migren prevalansının erkeklerde %4-6.5, kadınlarda %11.2-18.2 olduğu gösterilmiş (140,141), genel popülasyonda baş dönmesinin yaşam boyu prevalansı ise %23 olarak bulunmuştur (142). Bunun sonucunda genel popülasyonun %3-4'ünün migren ve baş dönmesini birlikte yaşaması beklenir (136,142,143).

Kayan ve Hood'un (1984) 200 migren hastası ve 116 gerilim tipi baş ağrısı olan hastada vertigo ve gerçek vertigo özelliği taşımayan baş dönmesi semptomlarını araştırdığı serisinde vestibüler semptomlar migrenlilerde %55 oranında iken, gerilim tipi baş ağrısı olan hastalarda %30 oranında bulunmuştur. Aynı grupta vertigo, migrenlilerde %27 gerilim tipi baş ağrısı olanlarda %8 oranında bildirilmiştir (138,144). Benzer şekilde Kuritzky ve ark. (1981) vertigoya migrenli grupta kontrol grubuna göre yaklaşık üç kez daha sık rastlandığını göstermişlerdir (40).

Migrenli popülasyonda baş dönmesi görülme oranının normal popülasyona göre fazla olması yanında, baş dönmesi nedeniyle başvuran hastalarda migren görülme oranının da yüksek olduğu gösterilmiştir. Savundra ve ark.'nın (1997) yaptıkları retrospektif çalışmada nörootoloji kliniğine başvuran 363 vertigolu hastanın 116'sında (%32) migren bulunmuş, migrenli 116 hastanın 99'unda (%85) idiyopatik vertigo, migreni olmayan 247 hastanın 125'inde (%51) idiyopatik vertigo (%49 diğer saptanabilir sebepler) bulunmuştur (102). Lee ve ark. araştırıldığında sebebi bulunamayan izole vertigolu 72 hasta ile yaptıkları çalışmada, migren prevalansını %61 ve ortopedi hastalarından oluşan kontrol grubunda ise bu oranı %10 olarak bulmuşlardır (139).

Neuhauser ve ark. (2006) genel popülasyonda migren ve vestibüler vertigo birlikteliğinin şans eseri olarak ortaya çıkmasının beklenen orandan yaklaşık üç kez daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Genel popülasyonun %3.2'sinde vestibüler vertigo ve migrenin bir arada bulunduğu bu çalışmada popülasyonun %1'i migrenöz vertigo tanısı

almıştır. Eğer migren için %16 ve vestibüler vertigo için %7 yaşam boyu prevalans dikkate alınır, popülasyonun ancak %1’inde migren ve vertigonun şans eseri olarak birlikte bulunması beklenebilir. Geri kalan %1’lik bölüm içerisinde ise gerek olası migrenöz vertigo, gerekse migrenle birlikteliği zaten kanıtlanmış olan BPPV ve Meniere hastalığının yer almış olması mümkündür (106).

Vukovic ve ark. (2007) prospektif olarak yaptıkları çalışmada 327 migrenli hastanın %51.7’sinde, 324 kişilik kontrol grubunun ise %31.5’inde vertigo veya gerçek vertigo özelliğinde olmayan baş dönmesi semptomları saptamışlardır. Çalışmada migrenli hastaların %23.2’si MV kriterlerini karşılamaktadır (98).

Neuhauser ve ark.’nın (2001) vertigo kliniğine başvuran 200 hasta ile ortopedi kliniğine başvuran yaş ve cinsiyet açısından benzer olan 200 hastada Uluslararası Baş Ağrısı Topluluğu kriterlerine dayanan migren prevalansını karşılaştırdığı prospektif çalışmasında, vertigo kliniğinde migren 1.6 kat daha sık bulunmuştur (%38 e karşılık %24). Vertigo kliniğine başvuran 200 hastanın %7’si ile migren polikliniğine başvuran hastaların %9’u kesin MV tanısı almıştır (99). Bir başka çalışmada, baş ağrısı olmayan kontrollerle karşılaştırıldığında baş ağrısı olmayan dönemlerde migrenli hastaların 2.5 kez daha fazla gerçek vertigo özelliği taşımayan baş dönmesi yaşadığı bildirilmiştir (40).

Çalışmamızda migrenli hastaların önemli bir bölümünün yaşam boyu vertigo veya gerçek vertigo özelliği taşımayan baş dönmesi yaşadığı gözlenmiştir. Bu semptomlar migrenli hastaların (YVM) %65.5’inde kontrol grubunun ise (YVK) %35.5’inde ($p=0.000$) saptanmıştır (Tablo 12). İki grup karşılaştırıldığında migrenli hastalarda literatürlere uygun şekilde iki kat fazla vestibüler semptomlara rastlanmıştır (Şekil 5). Kesin MV ölçütlerini karşılayan hastalar yaklaşık %30 oranında bulunmuştur. Bu değer Neuhauser ve ark.’dan (2001) oldukça yüksek olmakla birlikte (99) Vukovic ve ark.’nın (2007) bulduğu değere daha yakın görünmektedir (98).

Çalışmamızda auralı migrenlilerde vestibüler semptomların oranı (%73.8) aurasız migrenlilerden (%57.3) anlamlı derecede yüksektir. Migrenöz vertigolu hastalarda baş dönmesi tanımlamayan migrenli hastalara göre daha yüksek oranda vizüel aura birlikteliği saptanmış, ancak aradaki fark anlamlı bulunmamıştır (106). Bir başka çalışmada ise bulgularımıza paralel olarak auralı migren grubunda vertigo ya da vertigo olmayan baş dönmesi semptomları anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (98). Aura ve vestibüler semptomların birlikteliği en azından bazı fizyopatolojik mekanizmaların ortak olabileceğini düşündürmektedir.

Migrenli hastalarda vestibüler semptomların baş ağrısı ile ilişkisini inceleyen çalışmalar baş ağrısı ile birliktelik olabileceğini veya baş ağrısı olmadan da bu semptomların ortaya çıkabileceğini bildirmektedir (40,105,107). Vertigo ve migren birlikteliği olan hastalar vertigosu olmayan migrenli hastalarla karşılaştırıldığında bazı hastalarda vertigo ve baş ağrısının hiçbir zaman birlikte görülmediği bildirilmiştir (40,104,138,139,145, 146,147,148). Çalışmalar migrenöz vertigolu hastalar arasında vertigonun %24-45 oranında migrenöz baş ağrısı ile düzenli olarak ilişkili olduğunu, %48’inde vertigonun baş ağrısı ile veya baş ağrısı olmadan ortaya çıktığını ve iki hastada vertigo ve baş ağrısının birlikte hiç görülmediğini göstermiştir (99,106). Vukovic ve ark.’nın (2007) çalışmasında vertigo semptomları 38 (%22.5) kişide daima migren atakları ile ilişkili, 38 (%22.5)’inde bazı zamanlar ilişkili 93 (%55) hastada ise ilişkisiz olarak bulunmuştur (98). Benzer bulgular çalışmamızda da elde edilmiştir (Tablo 16, Şekil 8). Migren ve vertiginöz semptomları birlikte olmayan 65 (%31.6) hasta, birlikte olan 39 (%18.9) hasta ve bazı zamanlar migren ataklarıyla ilişkili olan 31 (%15) hasta saptanmıştır. Krısta ve ark.’nın yaptığı çalışmada ise MV’ li 40 hastanın yarısında vertigo semptomları baş ağrısı ile ilişkisiz bulunmuştur. Vertigonun baş ağrısından bağımsız olarak ortaya çıkışından substans-P, nörokinin-A ve CGRP gibi nöropeptitlerin salınımı sorumlu tutulmuştur.

Bunlar vestibüler nöronların aktivitesinde asimetrik bir uyarılma ya da baskılanma yaratarak vestibüler tonüste fonksiyonel bir dengesizlik ortaya çıkarabilirler. Vestibüler nöronların ateşlenme hızını direkt olarak etkileyebilen serotoninin de rolü olabileceği ileri sürülmüştür (149).

Çalışmamızda migren ve kontrol hastalarının vestibüler semptomları büyük oranda başın hareketi ile, daha az oranda da hem hareketli hem sabit durumda meydana gelmiştir ancak migren ve kontrol grubunda vestibüler semptomların açığa çıkışı yönünden istatistiksel anlamlı bir farklılık görülmemiştir (Tablo 17, Şekil 9). Migrenli hastalarda hem baş hareketli hem de sabitken baş dönmesinin sık görülmesi ek patofizyolojik yolların rolüne işaret edebilir. Auralı migren ve baş dönmesi olan hastalarda yüksek baş hareketi frekanslarında vertikal vestibülooküler refleks anomalileri bulunması bunu destekler görünmektedir (150).

Migrenöz vertigolu hastalar baş hareket değişikliklerine çok duyarlıdır. Hastaların %40 ila %70'i her atakta olmasa da pozisyonel vertigodan şikayetçidir. MV BPPV'den kısa semptomatik epizodlar ve sık rekürrens olması, erken yaşlarda ortaya çıkması, pozisyonel vertigolu epizodlar esnasında migrenöz semptomların varlığı ve atipik pozisyonel nistagmus ile ayrılabilir (122). Akut fazda BPPV için atipik pozisyonel nistagmusun gözlenmesi pozisyonel MV'yi akla getirir bu da beyin sapındaki vestibüler yapıların veya vestibüloserebellumun disfonksiyonu ile açıklanabilir (107,118,148). MV BPPV'yi taklit edebilir ve yanlış tanı alabilir. Bu nedenle MV pozisyonel vertigonun ayırıcı tanısında ihmal edilmemelidir. MV'li hastalarda pozisyonel vertigo veya gerçek vertigo özelliği taşımayan baş dönmesi oranları %17-46 arasındadır. Epizodik pozisyonel MV BPPV'den anamnez ve klinik muayene ile ayrılır (146). Vertigo kliniğine başvuran hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada travmatik olmayan BPPV tanısı alan hastaların

kontrollerden anlamlı olarak yüksek migren prevalansına sahip oldukları bulunmuştur (150).

Migren ve kontrol gruplarında vertijinöz semptomların sıklığı Vukovic ve ark.'nın (2007) çalışmasına benzer şekilde migren grubunda %70.4'e karşılık, kontrol grubunda %71.2 gibi yüksek oranda ayda birkaç defa olan vertijinöz semptomlar şeklinde bulunmuş ve semptomların sıklığı iki grup arasında anlamlı fark göstermemiştir (Tablo 18, Şekil 10).

Çalışmamızda, vertijinöz semptomların migrenli hastalarda kontrol grubuna göre daha erken başladığı gözlenmiştir (migren grubunda 51.17 ± 61.59 ay, kontrol grubunda 45.23 ± 38.34 ay) (Tablo 20). Bu bulgu migren ve vertigo için ortak bir patolojiyi yansıtıyor olabilir.

Migrenle ilişkili vertigo her yaşta görülebilir ancak üçüncü ve beşinci dekatlar arasında pik yapmaktadır ve kadınlar tüm hastaların %60 ila %85'ini oluşturmaktadır. Bu durum kadınlarda erkeklerden 1.5-5 kat daha fazladır (99,102,104,107,129). Çalışmamızda da benzer şekilde migrenöz vertigo kadınlarda (%85.1) ve 3. dekatta daha fazla gözlenmiştir (Şekil 13). Migren ile ilişkili olarak, hastalar baş hareketi dayanıksızlığı, dengesizlik ve gerçek vertigo özelliği taşımayan baş dönmesi yakınmasından gerçek vertigoya kadar çok çeşitli vertijinöz semptomlar bildirmektedir. Hastalar sıklıkla spontan vertigo veya kendilerinin veya çevrelerinin dönmesi şeklinde olan hareket halüsinasyonu tanımlarlar (104,107,144,151). Bu genellikle rotasyonel vertigo şeklindedir. Geriye kalan hastalarda sersemlik, baş dönmesi, dermansızlık hissi, hareket hastalığı benzeri durum veya başın içerisinde sallantı, yüzüyormuş olma hisleri gibi spesifik olmayan semptomlar vardır (40,110). Genellikle postural dengesizlik vardır ancak hastalar desteksiz yürüyebilirler. Belli pozisyonlarda ve hareketle vertigo tetiklenmektedir (40,104,122).

Bayazit ve ark. (2001) migren hastalarının %25'inde gerçek vertigo özelliği taşımayan baş dönmesi, %30'unda vertigo tanımlamıştır (152,153). Vukovic ve ark.'nın (2007) çalışmasında kontrol ve migren hastalarında vertigo ve gerçek vertigo özelliği taşımayan baş dönmesi oranı arasında anlamlı fark yoktur ve her iki grupta da gerçek vertigo özelliği taşımayan baş dönmesi vertigodan daha sık bildirilmiştir (98). Çalışmamızda ise vertijinöz semptomları olan migren ve kontrol grubunda gerçek vertigo özelliği taşımayan baş dönmesinin vertigodan daha fazla olduğu ve migrenli hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı oranda vertijinöz semptomların daha sık belirtildiği görülmüştür (Tablo 22).

Vertijinöz semptomlar saniyeler, dakikalar, saatler hatta bir günden fazla sürebilir (114). Yapılan çalışmalarda hastaların büyük çoğunluğu kısa süreli (5 dakikadan az) ve az bir kısmı bir günden uzun süren vestibüler semptomlar bildirmiştir. Bu çalışmada vestibüler semptomların süresi diğer çalışmalara benzer şekilde migren ve kontrol gruplarında büyük oranda sn-5 dk arasında sürmüştür ve iki grup arasında vestibüler semptomların süresi açısından bir farklılık ortaya çıkmamıştır (Tablo 23). Hastalar semptomların süresi çok kısa olduğu için vertigodan ziyade baş ağrısı şikayeti ile başvururlar ve sorulmadıkça vertigoyu ifade etmezler. Bazen de sadece baş dönmesi şikayeti ile doktora başvururlar ve baş ağrısı sorgulanmaz ise gereksiz nörolojik tetkik ve konsültasyonlar istenir. Bu nedenle vertigo baş ağrısı ilişkisini sorgulamak önemlidir. Çok sık olmasının yanında MV'nin tanınması, gereksiz tedavi verilmesini de önler ve verilen profilaktik tedavi hem baş ağrısını hem de vertigoyu tedavi edecektir.

Vestibüler semptomlar tipik migren ataklarında aura fazında, baş ağrısı fazında veya baş ağrısını takiben olabilir (14). Cutrer ve Baloh 91 olguluk serilerinde hastalardan çok az bir kısmının (%5.5) dengesizlik hissi ile baş ağrısı arasındaki zamansal ilişkinin net ve sabit bir sıralama izlediğini söylediklerini bildirmişlerdir. Çalışmada, ataklar sırasında

yaşanan vestibüler semptomların atak aralarında yaşananlara göre daha yavaş bir başlangıç ve daha uzun süreli olma eğiliminde olduğu vurgulanmıştır (6).

MV'li hastalarda işitme kaybı ve tinnitus nadir olarak bildirilmiştir, işitme kaybı sıklıkla ılımlı ve geçicidir. Çalışmamızda da işitme kaybı ve tinnitus oranları migrenli hastalarda daha fazla bulunmuştur (Tablo 25, Şekil 15). Bu da migrenli hastalarda iç kulağın bir başka lezyon yeri olabileceğini akla getirmiştir. Yapılan çalışmalarda kalorik yanıtlarda tek taraflı azalma saptanmıştır. Labirintin vazospazmına bağlı iskemisi altta yatan mekanizma olarak düşünülebilir (154). MV'de hastaların işitme kaybı diye tarifledikleri durum genellikle kulakta dolgunluk ve basınç hissidir. Meniere hastalığında görülen progresif işitme kaybı görülmez.

Migrenli hastalarda Meniere ve BPPV birlikteliği sık olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda her iki grupta BPPV oranları benzerken migrenli hastalarda Meniere hastalığı daha fazla görülmüştür (Tablo 26, Şekil 16). Yetmiş sekiz unilateral veya bilateral Meniere hastasının incelendiği bir çalışmada migrenin kontrol grubundan iki kat sık olduğu ortaya konmuştur. Bu iki durumun aynı patofizyolojik mekanizma ile ortaya çıkabileceği üzerinde durulmuştur. Bu mekanizmalar nörotransmitter dengesizliği ya da iyon kanal hastalığı ile ilişkili olabilir (127). BPPV ve migren birlikteliği de sık bildirilmiştir. Bu iki tablonun bağlantısı olarak genetik faktörler ve labirintin vasküler hasarı üzerinde durulmuştur (123).

Taşıt tutması migrenli hastalarda baş ağrısı olmayan veya GTBA'sı olan hastalardan daha sık görülen bir belirtidir (%30-50). Çalışmacılar optokinetik uyarı ile ortaya çıkan taşıt tutmasında da vestibüler çekirdeklerin aktivasyonunun temel mekanizma olduğunu öne sürmüşlerdir (123). Optokinetik stimülasyon taşıt tutmasını indükleyebilir. Bu durum migrenli hastalarda kontrollere göre bulantı, uzun süren baş ağrıları ve fotofobiyi tetiklemektedir (155). Vertigo ve taşıt tutmasının migrenle ilişkisi sadece migren nöbeti

sırasında değil baş ağrısız dönemlerde de vestibüler işleve ilişkin bir bozukluğu gösteren, migren eğilimini yansıtan bir bulgu olabilir (40,156). Migrenli hastalar artmış oranda vizüel olarak tetiklenen taşıt tutmasına sahiptirler (157). Çalışmamızda da literatüre uygun şekilde migrenli hastalarda taşıt tutması daha fazla gözlenmiştir (Tablo 24,Şekil 14).

Migrenli hastaların öykülerinde vertigo ve taşıt tutması olması, migren patogenezinde rol alan mekanizmaların vestibüler sistemi de etkilediğini düşündürmektedir. Günümüzde migren ile ilişkili vertigonun patofizyolojisi üç ana parçadan oluşmaktadır: ilki dorsal rafe nukleusu, lokus ceruleus, trigeminal ve vestibüler nükleusları içeren santral bağlantılar; ikincisi nöropeptit salgılanması yoluyla olan iç kulak disfonksiyonu, üçüncüsü vazospazm ve kısa süreli vestibüler semptomlara neden olan iskemidir (140).

Migrende olduğu gibi MV'de de tanı koydururacak spesifik bir laboratuvar testi yoktur. Tanı temel olarak öykü ile konur. Kabul gören tanı kriterlerinin oluşturulması bu nedenle önem taşımaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar her ikisi de oldukça yaygın görülen migren ve epizodik vertigo arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Klinik bulguların heterojenitesi ve tanı kriterlerinin eksikliği tanıyı doğrulayıcı çalışmalar ve tedavi çalışmalarının yapılmasını güçleştiren faktörler olarak karşımıza çıkmaktadır. MV için deneysel modellere de ihtiyaç vardır, genetik ve iyon kanal disfonksiyonu ile ilgili yapılacak ileri araştırmalar ümit verici gözükmektedir. Geniş ve çok merkezli prospektif çalışmalar epidemiyolojik faktörlerin belirlenmesi ve uluslararası kabul gören tanı kriterlerinin geliştirilmesi için gereklidir.

6. ÖZET

Gerek migren gerekse vertigo genel popülasyonda sık rastlanan rahatsızlıklardır. Yüksek prevalans değerlerine sahip olmaları nedeniyle arada nedensel bir ilişki olmaksızın önemli oranda bir araya gelmeleri beklenir. Bununla birlikte epidemiyolojik araştırmalar migrenle vertigo ve vertigo özelliği taşımayan baş dönmeleri arasında rastlantısal olmaktan öte bir birlikteliğe işaret etmektedir. Bu çalışma migrenli hastalarda vertigo ve gerçek vertigo özelliği taşımayan baş dönmelerinin kontrol grubuna oranla prevalansını araştırmak ve migrenöz vertigonun yaşam boyu prevalansını belirlemek amacıyla yapılmıştır.

Çalışmaya 2004 yılı Uluslararası Baş Ağrısı Topluluğu kriterlerine göre migren tanısı konan 206 hasta cinsiyet, yaş, medeni durum ve eğitim düzeyleri benzer olan ve ayda birden daha sık olmamak üzere gerilim tipi baş ağrısı dışında baş ağrısı bulunmayan 218 sağlıklı birey dahil edilmiştir. Hastalar ve kontrol grubunun sosyodemografik verileri kaydedildikten sonra her iki grup vertigo ve vertigo özelliği taşımayan baş dönmesi açısından klinik olarak ve gerektiğinde laboratuvar çalışmaları ile değerlendirilmiştir. Baş ağrısı, vertigo ve vertigo özelliğinde olmayan baş dönmesi özellikleri ayrıntılı olarak sorgulanmıştır.

Vertiginöz semptomlar migrenli hastalarda %65.5 kontrol grubunda %30.3 oranında gözlenmiştir ($p=0.000$). Migrenli grupta vertiginöz migren kriterlerini karşılayan hastaların oranı %30 olarak bulunmuştur. Vertiginöz semptomlar migrenli hastaların büyük bir bölümünde baş ağrısından bağımsız olarak ortaya çıkmış ve auralı migreni olan hastalarda daha sık rastlanmıştır. Bulgular migrenli hastalarda migrenöz vertigo yaşam boyu prevalansının yüksek olduğuna işaret eden önceki çalışma sonuçlarını destekler görünmektedir.

ABSTRACT

Both migraine and vertigo are common disorders in the general population. Because of the high prevalence rates, an important overlap is expected between the two disorders without a necessary causal relation. However epidemiological research indicate a greater than chance association of migraine with both vertigo and dizziness. This study was designed in order to investigate the lifetime prevalence of vertigo and dizziness in migraine patients as compared to controls and to establish the lifetime prevalence of migrainous vertigo.

The study included 206 patients diagnosed as migraine according to the 2004 International Headache Society criteria and 218 healthy controls of identical sex, age, marital status and education level who do not suffer from frequent headaches other than tension type which is not more frequent than once in a month. After sociodemographic data of the study and control group were registered, the study and control group were assessed clinically and when required through diagnostic workup for having vertigo and dizziness of non vertiginous character. The features of headache, vertigo and dizziness were inquired in detail.

Vertigo and dizziness were observed in 65.5% of migraine patients, and 30.3% in the control group ($P=0.000$). Among the migraine group, the patients who met the criteria for MV was found to be 30%. Vertiginous symptoms were found to be independent from the headache in a larger proportion of migraine patients (59.3%) and to be experienced more often among migraine with aura patients. The findings seem to support the results of previous research indicating that lifetime prevalence of migrainous vertigo is relatively high among migraine patients.

8. KAYNAKLAR

- 1-** Ferrari MD. Migraine. *Lancet* 1998; 351(9108):1043–51.
- 2-** Stewart WF, Shechter A, Rasmussen BK. Migraine prevalence. A review of population-based studies. *Neurology* 1994; 44(6 Suppl 4):17–23.
- 3-** Eggers SD. Migraine-related Vertigo: Diagnosis and Treatment. *Current Pain and Headache Reports* 2007;11(3):217–226.
- 4-** Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD: Migraine current understanding and treatment. *N Engl J Med* 2002;346:257–270.
- 5-** Parker W. Migraine and the vestibular system in adults. *The American Journal of Otolaryngology* 1991; 12:25-34.
- 6-** Cutrer FM, Baloh RW. Migraine-associated dizziness. *Headache* 1992;32:300-4.
- 7-** H. Harno, T. Hirnoven. Subclinical vestibulocerebellar dysfunction in migraine with and without aura. *Neurology* 2003;61:1748-1752.
- 8-** May A, Ophoff RA, Terwindt GM, Urban C, Van Erjk, Haan J, et al. Familial hemiplegic migraine locus on chromosome 19 is involved in the common forms of migraine with and without aura. *Human Genetics* 1995; 96: 604-8
- 9-** Olsson JE. Neurotologic findings in basilar migraine. *Laryngoscope* 1991;101:1-41.
- 10-** Ishiyama A, Lopez I, Wackym PA. Subcellular innervation patterns of the calcitonin gene related peptidergic efferent terminals in the chinchilla vestibular periphery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;111:385-395.
- 11-** Johnson GD. Medical management of migraine related-dizziness and vertigo. *Laryngoscope* 1998;108:1-28.
- 12-** Baloh RW. Neurotology of migraine. *Headache* 1997;37(10):615-21.
- 13-** Vass Z, Steyger PS, Hordichock AJ, Trune DR, Jancso G, Nuttall AL. Capsaicin stimulation of the cochlea and electric stimulation of the trigeminal ganglion mediate vascular permeability in cochlear and vertebro-basilar arteries: a potential cause of inner ear dysfunction in headache. *Neuroscience* 2001; 103: 189-201.
- 14-** Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. Klinik uygulamada Baş Ağrısı, Türkçe Çeviri Editörü Ertas M. 2004;1-113

- 15- Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD. Neurology in Clinical Practice Principles of Diagnosis and Management. Third Edition. 2000;1845-1846.
- 16- Kocatürk U. Açıklamalı Tıp Terimleri Sözlüğü. Ankara 2005.
- 17- WHO. World Health Report. www.WHO.INT/WHT/INDEX2001.
- 18- Patterson SM, Silberstein SD. Sometimes Jello helps: perceptions of headache etiology, triggers and treatment in literature. Headache 1993;33:76-81.
- 19- Alvarez WC. Was there sick headache in 3000 BC. Gastroenterology 1945; 5: 524.
- 20- Critchley M. Migraine: from Cappadocia to Queen Square. In: Smith R, ed. Background to migraine. London: Heineman, 1967.
- 21- Bille B. Migraine in school children. A study of the incidence and short-term prognosis, and a clinical, psychological and electroencephalographic comparison between children with migraine and matched controls. Acta Paediatr Suppl. 1962;136:3-151.
- 22- Graham JR, Wolff HG. Mechanisms of migraine headache and action of ergotamine tartrate. Arch Neurol Psychiatry 1938;39:737-63.
- 23- Edmeads J. The treatment of headache: a historical perspective. In: Gallagher RM, ed. Therapy for headache. New York: Marcel Dekker Inc. 1990,1-8.
- 24- Headache Classification Committee of the International Headache Society: Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgia and facial pain. Cephalalgia 1988;8:1-96.
- 25- Stewart WF, Linet MS, Celentano DD et al. Age and sex-specific incidence rates of migraine with and without visual aura. Am J Epidemiol 1993; 34: 1111-20.
- 26- Ewans RW, Mathew N. Baş ağrısı El kitabı. Türkçe çeviri editörü M. Ertas, N. K. Ertas 2005:1-55.
- 27- MacGregor A, Dunitz M. Kadınlarda Migren 1. baskı. 2004;1-70.
- 28- Yücesan C. Baş ağrısı özel sayısı. Türkiye Klinikleri 2008;1(1);10-22.
- 29- İ.Ü.Cerrahpasa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Baş, Boyun, Bel Ağrıları. Sempozyum dizisi No:30 Mayıs 2002:39-70.
- 30- Lipton RB, Stewart WF, Diamond S et al. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. Headache 2001; 41: 646-57.
- 31- Atasoy HT, Ünal AE, Atasoy N, Emre U, Sümer M. Low income and education levels may cause medication overuse and chronicity in migraine patients. Headache 2005;45:25-31.

- 32-** Hasvold T, Johnsen R, Forde OH. Non-migrainous headache, neck or shoulder pain, and migraine--differences in association with background factors in a city population. *Scand J Prim Health Care* 1996;14(2):92-99.
- 33-** Joseph N. Blau. Feeling and seeing headaches. *J Headache Pain* (2005) 6:10–19.
- 34-** Teper SJ, Rapoport A, Sheftell F. The Pathophysiology of Migraine. *The Neurologist* 2001;279-285.
- 35-** Swaab DF, Hofman MA, Lucassen PJ, Purba JS, Raadsheer FC, Van de Nes JA. Functional neuroanatomy and neuropathy of human hypothalamus. *Anat Embryol (Berlin)* 1993;187(4):317-30.
- 36-** Headache Classification Subcommittee of the International classification of headache disorders. *Cephalalgia* 2004;24(Suppl. 1):1-160.
- 37-** Dowson AJ . Sorularınıza Yanıtlar Migren ve Diğer Baş Ağrıları. 1. Baskı.2003;3: 204.
- 38-** İdiman E, Yaka E, Özakbaş S, Dönmez B. Çocuk ve Ergenlerde Migren Baş ağrısının Erişkin Başlangıçlı Migren Baş ağrıları ile Karşılaştırılması. *Türk Nöroloji Dergisi* 2003;9:971-83.
- 39-** Lay CL,Payne R. Recognition and treatment of menstrual migraine. *The neurologist* 2007;13(4):197-204.
- 40-** Kuritzky A, Ziegler DK, Hassanein R. Vertigo, motion sickness and migraine. *Headache* 1981; 21: 227-231.
- 41-** Russell MB, Olesen J. Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine. *BMJ* 1995: 311- 341
- 42-** Roh JK, Kim JS, Ahn YO. Epidemiologic and Clinical Characteristics of Migraine and Tension Type Headache in Korea. *Headache* 1998;38:356.
- 43-** Olesen J, Richard B. Headache classification update. *Curr Opin Neurol.* 2004;17:273-282.
- 44-** Brandt T. Vertigo and its multisensory syndromes. Berlin, Springer-Verlag, 2003; 264-276
- 45-** Ferrari MD, Han J. Genetics of headache. In: Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ, eds. Wolff's Headache and Other Head Pain. Oxford University Press 2001, 85-107.
- 46-** Russell MB. Genetics of migraine without aura, migraine with aura, migrainous disorder, head trauma migraine without aura and tension type headache. *Cephalalgia* 2001; 21(7):778-80.
- 47-** Stewart WF, Staffa J, Lipton RB et al. Familial risk of migraine: a population-based study. *Ann Neurol* 1997;41:166-72.

- 48-** Goadsby PJ, Edvinsson L. The trigeminovascular system in migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Ann Neurol* 1993; 33(1): 48-56.
- 49-** O'Connor TP, Van der Kooy D. Enrichment of vasoactive neuropeptide (calcitonin gene related peptide) in trigeminal sensory projection to the intracranial arteries. *J Neurosci* 1988;8:2468-76.
- 50-** DaSilva AF, Granziera C, Tuch DS, Snyder J, Vincent M, Hadjikhani N. Interictal alterations of the trigeminal somatosensory pathway and periaqueductal gray matter in migraine. *Neuroreport* 2007 Mar 5;18(4):301-5.
- 51-** Olesen J. Cerebral and extracranial circulatory disturbances in migraine: pathophysiological implications. *Cerebrovasc Brain Metab Rev.* 1991;3(1):1-28.
- 52-** Welch KMA, D'Andrea G, Tepley N, Barkley G, Ramadan NM. The concept of migraine as a state of central neuronal hyperexcitability. *Neurol Clin* 1990;8(4):817-28.
- 53-** Welch KM, Ramadan NM. Mitochondria, magnesium and migraine. *J Neurol Sci* 1995; 134(1-2): 9-14.
- 54-** Silberstein SD, Lipton RB. Overview of diagnosis and treatment of migraine. *Neurology* 1994; 44: 6-16.
- 55-** D'Amico D, Moschiano F, Usai S, Bussone G. Treatment strategies in the acute therapy of migraine: stratified care and early intervention. *Neurol Sci* 2006; 27:117-122.
- 56-** Lange R, Schwarz JA, Hohn M. Acetylsalicylic Acid Effervescent 1000mg (Aspirin H) in Acute Migraine Attacks; A Multicentre, Randomized, Double-Blind, Single Dose, Placebo-Controlled Parallel Group Study. *Cephalalgia* 2000;20(7):663-7.
- 57-** Lipton RB, Stewart WF, Ryan RE, Saper J, Silberstein S, Sheftell F. Efficacy and safety of acetaminophen, aspirin, and caffeine in alleviating migraine headache pain: three double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Arch Neurol.* 1998;55(2):210-17.
- 58-** Diener HC, Jansen JP, Reches A, Pascual J, Pitei D, Steiner TJ. Efficacy, tolerability and safety of oral eletriptan and ergotamine plus caffeine (Cafergot) in the acute treatment of migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled comparison. *European Neurology* 2002;47(2):99-107.
- 59-** Christie S, Göbel H, Mateos V, Allen C, Vrijens F, Shivaprakash M. Rizatriptan-Ergotamine/ Caffeine Preference Study Group. Crossover Comparison of Efficacy And Preference for Rizatriptan 10mg Versus Ergotamine/Caffeine in Migraine. *European Neurology* 2003;49(1):20-29.

- 60-** Silberstein SD, Practice Parameter: Evidence-Based Guidelines for Migraine Headache (An Evidence-Based Review): Report of The Quality Standards Subcommittee of The American Academy Of Neurology, *Neurology* 2000;55:754-62.
- 61-** Gladstone JP, Erros EJ, Dodick DW. Migraine in special populations. Treatment strategies for children and adolescents, pregnant women, and the elderly. *Postgrad Med.* 2004 Apr;115(4):39-44, 47-50.
- 62-** Rapoport AM, Tepper SJ, Sheftell FD, Kung E, Bigal ME. Which triptan for which patient? *Neurol Sci* 2006; 27:123-129.
- 63-** Dodick DW. Triptans and Chest Symptoms: The Role of Pulmonary Vasoconstriction. *Cephalalgia.* 2004 Apr;24(4):298-304.
- 64-** Diamond ML, Hettiarachchi J, Hilliard B. Et Al. Effectiveness of Eletriptan Acute Migraine: Primary Care for Excedrin Nonresponders. *Headache* 2004;44 (3):209-216.
- 65-** Pilgrim AJ. The clinical profile of sumatriptan: efficacy in migraine. *Eur Neurol.* 1994;34 Suppl 2:26-34.
- 66-** Edmeads J. Advances in migraine therapy: focus on oral sumatriptan, *Neurology* 1995; 45:3-4.
- 67-** Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine--current understanding and treatment. *N Engl J Med* 2002;346(4):257-70.
- 68-** Visser WH, Klein KB, Cox RC et al. 311C90, a new central and peripherally acting 5-HT_{1D} receptor agonist in the acute oral treatment of migraine: a double-blind, placebo-controlled, dose-range finding study. *Neurology* 1996; 46(2):522-6.
- 69-** Rappaport AM, Ramadan NM, Adelman JU et al. Optimizing the dose of zolmitriptan for the acute treatment of migraine: a multicenter, double-blind, placebo-controlled, dose range finding study. 017 Clinical trial Study Group. *Neurology* 1997;49(5):1210-18.
- 70-** Solomon GD, Cady RK, Klapper JA, Earl NL, Saper JR, Ramadan NM. Clinical efficacy and tolerability of 2.5 mg zolmitriptan for the acute treatment of migraine. The 042 Clinical Trial Study Group. *Neurology* 1997;49:1219-25.
- 71-** Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB Et Al. Oral Triptans (Serotonin 5HT_{1B/1D} Agonist) in Acute Migraine Treatment: A Metaanalysis of 53 Trials. *Lancet* 2001;358:1668-75.
- 72-** Evers S, Afra J, Freze A, Goadsby P.J, Linde M, May A and Sandor P.S. EFNS Guideline on the Drug Treatment of Migraine-Report of An EFNS Task Force. *European Journal of Neurology* 2006;13:560-572.
- 73-** Ablad B, Dahlof C. Migraine and beta-blockade: modulation of sympathetic neurotransmission. *Cephalalgia* 1986;6(5):7-13.

- 74-** Kayaalp.S.O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Hacettepe Tas Yayıncılık ;11. Baskı.2005; 457-468.
- 75-** Holroyd KA, Penzien DB and Cordingley GE. Propranolol in the Management of Recurrent Migraine: A Meta-Analytic Review. *Headache* 1991;31(5):333-340.
- 76-** Diamond S, Medina JL. Double Blind Study of Propranolol for Migraine Prophylaxis. *Headache*. 1976;16(1):24-27.
- 77-** Sorensen PS, Lørsen BH. Flunarizine Versus Metoprolol in Migraine Prophylaxis. A Double Blind, Randomized Paralel Group Study of Efficacy and Tolerability. *Headache* 1991 Nov;31(10):650-7.
- 78-** Andersonn PG, Dahl S, Hansen JH, Hansen PE, Hedman C, Kristensen TN, de Fine Olivarius B. Prophylactic Treatment of Classical and Non-Classical Migraine with Metoprolol-A Comparison With Placebo. *Cephalalgia* 1983;3(4):207-12.
- 79-** Kangasniemi P and Hedman C. Metoprolol and Propranolol in the Prophylactic Treatment of Classical and Common Migraine. A Double-Blind Study. *Cephalalgia*. 1984;4(2):91-6.
- 80-** Olsson JE, Behring HC, Forssman B. Hedman G, Johansson F, Kinnman J, Palhagen S.E. Samuelsson M. and Standman E. Metoprolol and Propranolol in Migraine Prophylaxis: A Double Blind Multicentre Study. *Acta Neurol. Scand.* 1984;70(3):160-8.
- 81-** Bir LS. Nörofarmakoloji özel sayısı, Türkiye Klinikleri. 2010;3(1); 92-101.
- 82-** Ozyalcin SN, Talu GK, Kiziltan E,Yucel B, Ertas M, Disci R. The efficacy and safety of venlafaxine in the prophylaxis of migraine. *Headache* 2005; 45(2):144-52.
- 83-** Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. Klinik uygulamada Baş Ağrısı, Türkçe Çeviri Editörü Ertas M. 2004;1-113.
- 84-** Silberstein SD. Preventive migraine treatment. *Neurol Clin* 2009;27(2):429-43.
- 85-** Bassi P, Brunati L, Rapuzzi B, Alberti E, Mangoni A. Low Dose Flunarizine in the Prophylaxis of Migraine. *Headache* 1992;32(8):390-392.
- 86-** Mathew NT, Rappaport A, Saper J et al. Efficacy of Gabapentin in Migraine Prophylaxis. *Headache* 2001;41:119-128.
- 87-**Brandes JL, Saper JR, Diamond M. et al. Topiramate for Migraine Prevention. A Randomized Controlled Triad. *JAMA* 2004; 291(8);965-973.
- 88-** Steiner TJ, Findley LJ, Yuen AWJ. Lamotrigine Versus Placebo in the Prophylaxis of Migraine With and Without Aura. *Cephalalgia* 1997;17:109-112.
- 89-** Lampl C, Buzath A, Klinger D et al. Lamotrigine in the Prophylactic Treatment of Migraine Aura-- a Pilot Study. *Cephalalgia* 1999;19(1):58-63.

- 90-** Bradshaw P, Parsons M. Hemiplegic migraine, a clinical study. *Q J Med* 1965;133:65-85.
- 91-** Tournier-Lasserre E. Hemiplegic migraine, episodic ataxia type 2, and the others. *Neurology* 1999;53(1):3-4.
- 92-** Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²channel gene CACNL4A. *Cell Tiss Res* 1996;87:543-52.
- 93-** Lipton RB, Silberstein SD. Why study the comorbidity of migraine? *Neurology* 1994;44:4-5.
- 94-** H Neuhauser, T Lempert. Vestibular Migraine. *Neurol Clin* 2009;27(2):379–391.
- 95-** Thijs RD, Kruit MC, van Buchem MA, Ferrari MD, Launer LJ, Van Dijk JG. Syncope in migraine: the population based CAMERA study. *Neurology* 2006;66(7):1034-7.
- 96-** M G Felisati, C Pipolo, S Portaleone. Migraine and vertigo: two diseases with the same pathogenesis? *Neurol Sci* (2010) 31 (Suppl 1):S107–S109.
- 97-** T Lempert, H Neuhauser. Epidemiology of vertigo, migraine and vestibular migraine. *J Neurol* 2009;256:333–338.
- 98-** Vukovic´ V, Plavec D, Galinovic´ I, Lovrencic´-Huzjan A, Budisic´ M, Demarin V. Prevalence of vertigo, dizziness, and migrainous vertigo in patients with migraine. *Headache* 2007;47:1427–1435.
- 99-** Neuhauser H, Leopold M, Von Brevern M, et al. The interrelations of migraine, vertigo and migrainous vertigo. *Neurology* 2001; 56: 436.
- 100-** Aragonés JM, Fortes-Rego J, Fuste J, Cardozo C. Migraine: An alternative in the diagnosis of unclassified vertigo. *Headache* 1993;33(3):125–128.
- 101-** Lee H, Sohn SI, Jung DK, Cho YW, Lim JG, Yi SD. Migraine and isolated recurrent vertigo of unknown cause. *Neurol Res* 2002;24(8):664–665.
- 102-** Savundra PA, Carroll JD, Davies RA, Luxon LM. Migraine-associated vertigo. *Cephalalgia* 1997;17(4):505–510.
- 103-** Cass SP, Ankerstjerne JKP, Yetiser S, Furman J, Balaban C, Aydogan B. Migraine-related vestibulopathy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997;106(3):182–189.
- 104-** Dieterich M, Brandt T. Episodic vertigo related to migraine (90 cases): vestibular migraine? *J Neurol* 1999;246:883–892.
- 105-** Johnson GD. Medical management of migraine-related dizziness and vertigo. *Laryngoscope* 1998;108:1–28.

- 106-** Neuhauser HK, Radtke A, von Brevern M, Feldmann M, Lezius F, Ziese T, Lempert T. Migrainous vertigo: prevalence and impact on quality of life. *Neurology* 2006;67(6):1028–1033.
- 107-** Cutrer FM, Baloh RW. Migraine-associated dizziness. *Headache* 1992;32(6):300–304.
- 108-** Eggers SD. Migraine-related vertigo: diagnosis and treatment. *Curr Pain Headache Rep* 2007;11(3):217–226.
- 109-** Killer HE, Forrer A, Flammer J. Retinal vasospasm during an attack of migraine. *Retina* 2003;23:253–254.
- 110-** Cass SI, Ankerstjerne JKP, Yetiser SP, et al. Migraine related vestibulopathy. *Ann. Oto Rhino Lary.* 1997;106(3):182.
- 111-** Oh AK, Lee H, et al. Familial benign recurrent vertigo. *Am J Med Genet* 2001;100:287–291.
- 112-** Olesen J, Friberg L, Skyhoj-Olsen T. Timing and topography of cerebral blood flow, aura and headache during migraine attacks. *Ann. Neurology* 1990; 28(6): 791-8.
- 113-** Çelebisoy N, Çelebisoy M. Vertigo. *Güneş Kitabevi* 2005; 53-61.
- 114-** Waterston J. Chronic migrainous vertigo. *J Clin Neurosci* 2004;11:384-388.
- 115-** Eckhardt-Henn A, Best C, Bense S, Breuer P, Diener G, Tschan R, et al. Psychiatric comorbidity in different organic vertigo syndromes. *J Neurol* 2008;255:420–428.
- 116-** Reploeg MD, Goebel JA. Migraine-associated dizziness: patient characteristics and management options. *Otol Neurotol* 2002;23(3):364–71.
- 117-** Baloh RW, Foster CA, Yue Q, et al. Familial migraine with vertigo and essential tremor. *Neurology* 1996;46(2):458–60.
- 118-** Baloh RW. Neurotology of migraine. *Headache* 1997;37(10):615–21.
- 119-** Bikhazi P, Jackson C, Ruckenstein MJ. Efficacy of antimigrainous therapy in the treatment of migraine-associated dizziness. *Am J Otol* 1997;18(3):350–4.
- 120-** Whitney SL, Wrisley DM, Brown KE, et al. Physical therapy for migraine-related vestibulopathy and vestibular dysfunction with history of migraine. *Laryngoscope* 2000;110(9):1528–34.
- 121-** Von Brevern M, Zerse D, Neuhauser H, et al. Acute migrainous vertigo clinical and oculo-graphic findings. *Brain* 2005; 128: 365-374
- 122-** Von Brevern M, Radtke A, Clarke AH, Lempert T. Migrainous vertigo presenting as episodic positional vertigo. *Neurology* 2004;62(3):469–472.
- 123-** Ishiyama A, Jacobson KM, Baloh RW. Migraine and benign positional vertigo. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000;109(4): 377–380.

- 124-** Lempert T, Leopold M, von Brevern M, Neuhauser H. Migraine and benign positional vertigo. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000;109(12 pt 1):1176.
- 125-** Baloh RW, Honrubia V. *Clinical Neurophysiology of the vestibular system*. New York, Oxford University Press. 2001: 152-199.
- 126-** Rassekh CH, Harker LA. The prevalence of migraine in Meniere's disease. *Laryngoscope* 1992; 102: 135-8.
- 127-** Radtke A, Lempert T, Gresty MA, Brookes GB, Bronstein AM, Neuhauser A. Migraine and Meniere's disease: is there a link? *Neurology* 2002;59:1700–1704.
- 128-** Thomas Lempert, Hannelore Neuhauser. Epidemiology of vertigo, migraine and vestibular migraine. *J Neurol* 2009;256:333–338.
- 129-** Brandtberg K, Trees N, Baloh RW. Migraine associated vertigo. *Acta Otolaryngol* 2005;125(3):276–279.
- 130-** Baloh RW, Jacopson K, Fife T. Familial vestibulopathy: a new dominantly inherited syndrome. *Neurology* 1994; 44: 20-5.
- 131-** Redfern MS, Yardley L, Bronstein AM. Visual influences on balance. *Anxiety Disorders* 2001;15(1-2): 81-94.
- 132-** Grunfeld E, Gresty MA. Relationship between motion sickness, migraine and menstruation in crew members of a 'round the world' yacht race. *Brain Res Bulletin* 1999; 47: 433-436.
- 133-** Barabas G, Matthews WS, Ferrari M. Childhood migraine and motion sickness. *Pediatrics* 1983;72(2):188–190.
- 134-** Marcus DA, Furman JM. Prevention of motion sickness with rizatriptan: a double blind, placebo-controlled pilot study. *Med Sci Monit* 2006;12(1):1–7.
- 135-** Wang CT, Lai MS, Young YH. Relationship between basilar-type migraine and migrainous vertigo. *Headache* 2009 Mar;49(3):426-34.
- 136-** Neuhauser H, Lempert T. Vertigo and dizziness related to migraine: A diagnostic challenge. *Cephalalgia*. 2004;24:83-91.
- 137-** The international Classification of Headache Disorders. *Cephalalgia* 2004;24;Supp 1.
- 138-** Scott D. Z. Eggers, MD Migraine-related Vertigo: Diagnosis and Treatment. *Current Pain and Headache Reports* 2007,11:217–226.
- 139-** Lee H, Sohn SI, Jung DK, et al. Migraine and isolated recurrent vertigo of unknown cause. *Neurol Res* 2002, 24;663–665.

- 140-** Lipton RB, Scher AI, Kolodner K, Liberman J, Steiner TJ, Stewart WF. Migraine in the United States: epidemiology and patterns of health care use. *Neurology* 2002;Mar 26;58(6):885-94.
- 141-** Henry P, Auray JP, Gaudin AF, Dartigues JF, Duru G, Lantéri-Minet M, et al. Prevalence and clinical characteristics of migraine in France. *Neurology* 2002;Jul 23;59(2):232-7.
- 142-** Kroenke K, Price RK. Symptoms in the community. Prevalence, classification, and psychiatric comorbidity. *Kroenke Arch Intern Med.* 1993 Nov 8;153(21):2474-80.
- 143-** Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Epidemiology of headache in a general population – a prevalence study. *J Clin Epidemiol* 1991;44(11):1147–57.
- 144-** Kayan A, Hood JD. Neurootological manifestations of migraine. *Brain* 1984;107: 1123.
- 145-** Behan PO, Carlin J. Benign recurrent vertigo. In: Rose C, editor. *Advances in migraine research and therapy.* New York: Raven Press, 1982. p. 49–55.
- 146-** Michael von Brevern, Andrea Radtke, Andrew H. Clarke, Thomas Lempert. Migrainous vertigo presenting as episodic positional vertigo. *Neurology* 2004;62(3):469–472.
- 147-** Nunez RA, Cass SP, Furman JM. Short and long-term outcomes of canalith repositioning for benign paroxysmal positional vertigo. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;122(5):647–652.
- 148-** Büttner U, Helmchen C, Brandt T. Diagnostic criteria for central versus peripheral positioning nystagmus and vertigo: a review. *Acta Otolaryngol* 1999;119(1):1–5.
- 149-** Felisati G, Pipolo C, Portaleone S. Migraine and vertigo: two diseases with the same pathogenesis? *Neurol Sci.* 2010 Jun;31 Suppl 1:S107-9.
- 150-** Helm MR. Vestibulo-ocular reflex abnormalities in patients with migraine. *Headache.* 2005;45:332-336.
- 151-** Thakar A, Anjaneyulu C, Deka RC: Vertigo syndromes and mechanisms in migraine. *J Laryngol Otol* 2001;115(10):782–787.
- 152-** Bayazit Y, Yılmaz M, Mumbuc S, Kanlikana M. Assessment of migraine-related cochleovestibular symptoms. *Rev Laryngol Otol Rhinol.* 2001;122(2):85-88.
- 153-** Thomas Lempert, Hannelore Neuhauser. Migrainous Vertigo. *Neurol Clin* 23 (2005); 715–730.
- 154-** Fuman JM, Marcus DA, Balaban CD. Migrainous vertigo. Development of a pathogenetic model and structured diagnostic interview. *Curr Op Neurol* 2003; 16:5-13.

- 155-** Drummond PD: Motion sickness and migraine: optokinetic stimulation increases scalp tenderness, pain sensitivity in the fingers and photophobia. *Cephalalgia* 2002;22(2):117–124.
- 156-** Kuritzky A, Toglia W, Thomas D. Vestibular function in migraine. *Headache* 1981; 21(3):110-112.
- 157-** Drummond PD. Triggers of motion sickness in migraine sufferers. *Headache* 2005;45:653–656

9. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleriyle yolumu aydınlatan; başta Nöroloji Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Süleyman İLHAN ve danışman hocam Doç. Dr. Emine GENÇ olmak üzere bütün hocalarıma,

Tez çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr.Tahir Kemal ŞAHİN hocama ve asistan arkadaşlarıma,

Yoğun çalışma şartlarım içerisinde beni sabırla destekleyen sevgili eşim Mustafa'ya

Beni ve bilgisayarımı asla yalnız bırakmayan sevgili oğlum Nuri Yiğit'e

Ve aileme

En içten sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

10. EKLER

EK-1:

BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

Migren toplumda sık görülen bir yakınmadır. Migrenli hastalar aynı zamanda sık olarak baş dönmesinden yakınır. Migrenli hastalarda baş dönmesinin özelliğinin doğru belirlenmesi gereksiz tanı testlerini önleyecek size zaman ve para kazandıracak, tedavinizin daha kısa zamanda ve doğru olarak yapılmasını sağlayacaktır. Sizlere polikliniğimizde muayeneniz esnasında ek bazı sorular sorarak migren baş ağrınıza eşlik eden bulguları saptayacağız. Tanınızın doğru olarak konulmasına yardımcı olacağız.

Çalışmamızda size ek tetkik yapılmayacağı için size veya kurumunuza herhangi bir ek mali yük oluşmayacaktır.

Kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır, yalnızca klinik bilgi ve bulgularınız çalışmada kullanılacaktır.

Bu araştırmada 400 gönüllü / hasta yer alacaktır.

Katılmayı reddetme veya istediğiniz zaman vazgeçme hakkına sahipsiniz.

Çalışma süresi içinde herhangi bir sorunda Dr.Esra Eruyar (0332-2236151)'a ulaşabilirsiniz.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarda söz konusu Klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Tarih

...../...../.....

EK-2:

**Migrenli Hastalarda Vertigo, Gerçek vertigo özelliği taşımayan
baş dönmesi ve Migrenöz Vertigo Prevalansı**

1. Ad-soyad:

2. Adres-telefon:

3. Yaş:

4. Cinsiyet: a.kadın b.erkek

5. Medeni hal: a.bekar b.evli c.dul

6. Eğitim:

a.okur-yazar değil b.okur-yazar c.ilkokul mezunu

d.ortaokul mezunu e.lise mezunu f.üniversite m.

7. Sosyoekonomik durum:

a. 500 TL altı b.500-1000 TL arası

c.1000-1500 TL arası d.1500 TL üstü

8. Ailede migren öyküsü:

a.var **b.**yok

9. Migren tipi:

a. Auralı b. Aurasız

10. Aura varsa tipi (vertigo hariç):

11.Visuel aura

12. Pareteziler

13. Konuşma problemi

14. Baş ağrısı şiddeti:

a. Hafif b. Orta c. Şiddetli

15. Bir ayda migren baş ağrısının ortalama sıklığı:

a. Ayda 1'den az b. Ayda 1-3 c. Ayda 3'den fazla

16.migren baş ağrısının süresi

a.12 sa'den kısa b.12-24 sa arası c.24 sa'den uzun

17. Migren baş ağrısına eşlik eden GTBA var mı?

a.yok b.var

41. Migrenle beraber olan durumlar:

42. Hipotansiyon 43. Anemi 44. Kafa travması
45. Senkop 46. İşitme kaybı: 47. Tinnitus: 48.HT
49.Astım 50.DM 51.Hiperlipidemi
52.GİS 53.guatr 54.diğer

54. Migren vertigo olmayan baş dönmesi birlikteliği:

- a. Var b. Yok

55. Vertigo olmayan baş dönmesi etyoloji:

56. Ortostatik hipotansiyon
57. Komorbid psikiyatrik hastalık
58. Antimigren ilaca bağlı

59. Nörolojik muayene: a.normal b.patolojik

60. MR 62. MR anjio 63. BBT:

- a. yok b.normal c.patolojik

61. Taşıt tutması: a.var b.yok

62. Sigara kullanımı: a.var b.yok

63. Triptan cevabı:

- a.var b.yok c.kullanmamış

64.Analjezik-ergo-triptan aşırı kullanımı:

- a.var b.yok

65.kullandığı tedavi: a.atak b.profilaksi c.a+b

66.aldığı profilaksi:

67.verilen tedavi:

EK-3:

**Kontrol Hastalarında Vertigo, Gerçek vertigo özelliği taşımayan
baş dönmesi Prevalansı**

1. Ad-soyad:

2. Adres-telefon:

3. Yaş:

4. Cinsiyet: a.kadın b.erkek

5. Medeni hal: a.bekar b.evli c.dul

6. Eğitim:

a.okur-yazar değil b.okur-yazar c.ilkokul mezunu

d.ortaokul mezunu e.lise mezunu f.üniversite m.

7. Sosyoekonomik durum:

a. 500 TL altı b.500-1000 TL arası

c.1000-1500 TL arası d.1500 TL üstü

8. Ailede migren öyküsü:

a.var **b.**yok

9.Vertigo var mı?

a.var b.yok

10.Vertigo semptomlarının açığa çıkışı:

a. Başın hareketi ile ilişkili b. Sabit durumdayken c.a+b

11.Vertigo atak sıklığı:

a. Her gün/gün aşırı b. Ayda birkaç kez c. Ömür boyu 1-3 atak

12. Vertiginöz semptomların (vertigo/vertigo olmayan baş dönmesi) süresi:

a. Beş dakikadan az b. Bir günden uzun

13.Vertiginöz semptomların başlangıç yaşı:

14.Vertigo etyolojisi?

a. BPPV b. Meniere c. Diğer vestibüler bozukluklar

15. Vertigo ve komorbid hastalık birlikteliği:

16. KVS hastalığı(auralı-aurasız) **17. Koroner kalp hastalığı**

18. Psikiyatrik : c1. m.depresyon c2. Anksiyete c3. Panik bozukluk

19. Diğer hastalıklar: İnme vs.

20. Vertijinöz semptomlar:

- a. Rotasyonel vertigo b. Vertigo olmayan baş dönmesi
c. Pozisyonel vertigo d. Baş hareket intoleransı

21.Vestibüler semptomların süresi:

- a. Sn-5 dk b. 5-60 dk
c. 1 saat-1 gün d. 1 günden fazla

22. İlişkili durumlar:

23. Hipotansiyon 24. Anemi 25. Kafa travması
26. Senkop 27. İşitme kaybı: 28. Tinnutus:
29.HT 30.Astım 31.DM
32.Hiperlipidemi 33.GİS 34.diğer

35. Vertigo olmayan baş dönmesi:

- a. Var b. Yok

36. Vertigo olmayan baş dönmesi etyoloji:

37. Ortostatik hipotansiyon
38. Komorbid psikiyatrik hastalık

39. Nörolojik muayene: a.normal b.patolojik

40. MR 62. MR anjio 63. BBT:

- a. yok b.normal c.patolojik

41. Taşıt tutması: a.var b.yok

42. Sigara kullanımı: a.var b.yok