



T.C.
ANADOLU ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

Prof.Dr.Gazi ÖZDEMİR

**MİGRENLİ HASTALARDA MİTRAL KAPAK VE
SOL VENTRİKÜL FONKSİYONLARININ
M-MODE, İKİ BOYUTLU, DOPPLER'Lİ
EKOKARDİYOGRAFI İLE İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Oğuz O. ERDİNÇ

Eskişehir, 1991

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ	i
GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
GEREÇ ve YÖNTEMLER	13
BULGULAR	15
TARTIŞMA	30
SONUÇLAR	40
ÖZET	42
REFERANSLAR	43
EKLER	50

ÖNSÖZ

Oldukça sık rastlanıp tanısı son derece kolay olan, ancak kontrol altına alınması ve tedavisinde bazı güçlüklerle karşılaşılan Migren Hastalığı üzerinde yıllardır türlü çalışmalar yapılmakta ve birbirinden çok farklı görüşler ortaya atılmaktadır.

M-Mode, İki Boyutlu ve Doppler'li Ekokardiografik yöntemlerle migren hastalarında mitral kapak ve sol ventrikül fonksiyonlarını detaylı olarak incelediğimiz bu çalışmada, migren konusunda farklı ve yeni boyutlar ortaya koymayı amaçladık.

Bugüne dek pek çok konuda ve tezimi gerçekleştirmemde yardım, destek ve yakınlığını gördüğüm sayın hocam Prof. Dr. Gazi Özdemir'e çok teşekkür ederim.

Ayrıca, tezimin hazırlanmasında katkılarda bulunan sayın hocam Prof. Dr. Bilgin Timuralp'a, Doç. Dr. Necmi Ata ve tüm Kardiyoloji Bölümü personeline, hasta veya kontrol gruplarına katılmayı kabul eden arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

GİRİŞ VE AMAÇ

Bu güne dek intrakraniyal hastalıklarla kardiyovasküler hastalıkların bağlantısı konusunda çalışmalar yapılmış olup(1,2), özellikle subaraknoid kanama ile birlikte EKG bulgu anomalileri gösterilmiş(3,4), stroke(5), intrakraniyal tümörler(1) ve epilepside(2) sıklıkla rastlanabilen anormal EKG sonuçlarından söz edilmiştir.

Fizyopatolojisi hakkında hala kesin sonuçlara varılamamış, bu konuda pek çok sayıda görüş ortaya atılmış nörolojik hastalıklardan biri olan migren hastalarında da bu tür çalışmalar yapılmaktadır. Migrenin vasküler bir baş ağrısı olmasının, kardiyak ve kardiyovasküler bozuklukların araştırılmasında rolü önemlidir.

Bazı araştırmacılar "Kardiyak Migren" tanımından bile bahsetmişlerdir(6). Varyant anjina ile migren arasında bağlantı kurulmaya çalışılmış(7), nitrogliserin ile iyileşen "Bregmatik Baş ağrısı" konu edilmiş(8) ve atrial fibrilasyon ön planda olmak üzere diğer ritm bozukluklarıyla da ilişkisi araştırılmıştır(9-11).

EKG anomalilerinden ters dönmüş T dalgaları, ST çökmeleri ve iskemik değişikliklerin baş ağrısı bulunan kişilerde artmış olarak bulunduğu bildirilmiştir(12-14).

Hipertansiyon ve migren arasında bir ilişkinin varlığından(11) olduğu kadar yokluğundan da(15,16) söz edilmiştir.

Mitral valv prolapsusu da migrenle birlikte bulunduđu dűşűnűlen bir tablodur. Pek çok çalıřmada bu bađlantının varlıđı űzerinde durulmuřtur(17-21).

Çalışmamızda tűm bu bilgilerden yola çıkararak migren tanısı almış hastalarda EKG bulgularını, tansiyon arteriyel değerlerini, ekokardiyografide mitral kapak ve sol ventrikűl fonksiyonlarını, kardiyak output değerlerini çalışmayı ve bu bulguları kontrol grubuyla karşılaştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Sinonimler: Hemicrania, Bilius Attack, Sick headache

Migren, 4-72 saat süren ve aniden ortaya çıkan, idyopatik baş ağrısıdır. Unilateral lokalizasyon, zonklayıcı nitelik, orta ya da şiddetli derecede ağrı, günlük fiziksel aktivite ile ağırlaşma ve ağrının bulantı, foto ve fonofobi ile birlikte bulunması migren baş ağrısının tipik özellikleridir(22).

Tarihçe(23): Migren ilk kez 2500 yıl önce Hippocrates tarafından tanımlanmıştır. 1. yüzyılda Kapadokya'lı Aretaus "Heterokranya" terimini kullanmış, 131-201 yılları arasında yaşayan Galen ise "migren" sözcüğüyle ilk kez tanışmamızı sağlamıştır. Liveing'in 1873'teki tanımlaması, daha modern çalışmalar arasında yer almıştır.

Prevalans; kadın popülasyonunda %24-%29, erkek popülasyonunda %17 olup, kadınlarda 1.4-1.7 kez daha fazladır(24,25).

ETİYOPATOGENEZ:

Bu vasküler baş ağrısının oluş mekanizması hakkında pek çok görüş ortaya atılmış ve özellikle kraniyumda ağrıya duyarlı yapıların haritalanması konusu üzerinde durulmuştur. Penfield(26), Ray ve Wolff'un(27) gerçekleştirdikleri mekanik ve elektriksel uyarı çalışmaları sonunda baş ağrısının potansiyel jeneratörleri olarak vasküler zarlar (dura ve piamater) kabul edilmiştir. Ağrı inflamasyonunun iletilmesi konusundaki çalışmalarda(28,29), özellikle duramaterden ağrının iletilmesinde majör afferent yol olarak "trigeminal sinir" tanımlanmış, 1981'de duyarlı aksonal yazım teknikleri yardımıyla Willis poligonu ve pial damarların trigeminal liflerle innerve olduğu belirlenmiştir(30). 1979'da Moskowitz(31), migrende ağrının iletilmesinde ve kraniyal kan akımında, ilk trigeminal bölümün rolü üzerinde durup Willis poligonuna ilişkin çalışmalar yapmıştır, çünkü bu baş ağrıları serebral metabolizma ve kan akımının bölgesel dağılımını izlemekteydi; anevrizma, arterio-venöz malformasyonlar ve serebrovasküler olaylarda ağrı bu nedenle oluşabiliyordu.

1938'de Graham ve Wolff(32) migrenin baş ağrısı fazında arteria temporalis superfisiyalis atım amplitudunun arttığını ve artımın ergotamin enjeksiyonları ile azaltılabileceğini demonstre ettiler. Wolff bu ağrının, arterlerin dilatasyonu ve gerilmesi ile oluştuğunu, bir düz kas kontraktürü olan ergotaminin, vazokonstriksiyon yaparak bu etkiyi azalttığını ve ağrı kaynağının ekstrakraniyal sefalik damarlar olabileceğini vurguladı. 1990'da Iversen ve arkadaşları(33) yeni, yüksek resolüsyonlu bir ultrason aleti kullanarak bu arterin çapını ölçtüler. Ağrılı taraftaki

superfisiyal temporal arter lümeninin, ağrısız tarafa göre attack anında daha dar, attackların arasındaki dönemlerde ise ağrısız taraftaki radial ve temporal arter çaplarının daha küçük olduğunu gösterdiler. Yani sefalik arterler migren patogenezinde rol oynuyordu.

Migrenin kraniyal kan damarlarındaki bir inflamatuvar hastalık olduğu şeklinde de bulgular mevcuttur. Ağrı zaten inflamasyonun klasik bulgusudur. Dokunun zedelendiği bölgede ortaya çıkan molekül (bradikinin ve arakidonik asit metabolitleri) " polymodal nosiseptörleri" aktive veya module etmekte ve doku inflamasyonu yaratmaktadır(34). Ayrıca inflamatuvar yanıtın bir veya daha fazla sayıdaki komponentleri (norepinefrin, serotonin, histamin ve adenozin gibi) ile migren arasında yakın ilişkiler bulunmuştur(35). Yine thromboxane A₂ oluşmasına yol açan trombositler de vasküler inflamasyonun önemli bir komponentidir(36).

Serotonin (5-hidroksitriptamin=5HT) bilindiği gibi potent intrakraniyal bir vazokonstriktördür(37) ve migren patogenezinde önemli rolü olduğu kabul edilen bir nörotransmitterdir(38-40).

Attackların aura fazlarında 5-HT serum düzeylerinin yükseldiği, baş ağrılarının başlamasıyla birlikte ise azalmakta olduğu bildirilmiştir(41-43). IV infüze edilecek olursa, serotonin akut olarak baş ağrılarını azaltabilmektedir(44). Reseptörler açısından ele alındığında, serotonin sistemi oldukça karmaşıktır. Beyinde pek çok tipte serotonin reseptörleri mevcuttur(45). Bugün en az üç ana 5-HT reseptör gruplarının varlığı kesin olarak bilinmektedir: 5-HT₁, 5-HT₂ ve 5-HT₃. 5-HT₁ grubunun içinde 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} ve 5-HT_{1D} reseptörleri bulunur. 5-HT_{1B} reseptörü yalnızca sıçan ve fare

beyinlerinde, 5-HT_{1D} ise yalnızca insan beyinde bulunur. Etkin ilaçların 5-HT_{1D} ve/veya 5-HT_{1A} reseptör aktivitesinde agonist, profilaktik tedavide ise 5-HT₂ reseptör aktivitesinde antagonist etki göstererek efektif oldukları ileri sürülmektedir(39).

Plateletlerin serotonin ve histamin içerdikleri, bu maddelerle birlikte diğer vazoaaktif ajanları agregasyon sırasında salıverdikleri bilinmektedir. Bu nedenle "migren ataklarında rastlanan plasma serotonin ve serebral hemodinamik değişiklikler platelet agregasyonu sonucu oluşabilir" görüşü üzerinde de durulmaktadır(46). Yapılan çalışmalarda, migrenli hastaların ağrısız dönemlerinde, spontan, serotonin, ADP ve epinefrinle indüklenen platelet agregasyonunun artmış olduğu saptanmıştır(47-50). Migrenle ilişkisi olduğuna inanılan monoaminleri (Noradrenalin, adrenalin, tiramin, beta-feniletamin, 5-hidroksitriptamin) yıkan enzim grubu monoamin oksidazdır(MAO). Migren atakları sırasında hastalarda MAO aktivitesinin belirgin olarak azaldığı bildirilmiştir(51). Yine likid kromatografi metoduyla migrenli hastaların plateletlerinde adenzin monofosfat(AMP), adenzin difosfat(ADP), adenzin trifosfat(ATP), guanozin difosfat(GDP) ve guanozin trifosfat(GTP) düzeyleri araştırılmış, ATP ve ADP düzeylerinin yüksek düzeylerde olduğu belirlenmiştir(52). Kandaki mikroagregatların ölçümünde kullanılan "Circulating platelet-micro index (CMI)" düzeyi, migrenlilerde düşük bulunmuştur. Bu platelet agregat sayısının fazla olduğunu göstermektedir(53). Yine yaygın platelet aktivasyonunun bir markeri sayılabilen, platelet α -granül salınım reaksiyonu olan beta tromboglobülin (β TG), bazı hastalarda migren atağı esnasında artmış düzeylerde gözlenmiştir(40,50,54).

Bilindiği gibi, taurin bir sulfur içeren β -aminoasittir, yalnızca plateletlerde bulunur ve düz kası gevşetici etkisi vardır. Migrenli hastaların plateletlerinde taurin düzeyi, oldukça düşük değerlerde bulunmuştur(55). İdrarda taurin düzeyinin yine migrenlilerde düşük bulunduğu bildirilmiştir(56).

Migrenin pek çok semptomu, otonomik sinir sisteminin tutuluşunu göstermektedir. Yaklaşık hepsinde bulantı, kusma izlenir. Gastrointestinal tutulum bulguları (örneğin diyare), terleme, kardiyak bulgular, tansiyon arteriyel değişiklikleri sayılabilir. Yıllardır migrenin patofizyolojisinde "otonomik teori"nin rolü araştırılmıştır. Bu araştırma sonuçları ise birbirleriyle çelişkilidir. Bazı çalışmalarda sempatik hipofonksiyondan(57-61) söz edilirken bazılarında hiperfonksiyonun(62) varlığına değinilmiştir. Parasempatik hipofonksiyon(58-62) ve hiperfonksiyon(57) bulgularına da rastlanmıştır. Bu da hem kişinin kendi içinde, hem de kişiler arasındaki otonomik sinir sistemi reaksiyonlarının normal varyasyonlarına bağlanabilir(62).

Migren ataklarının santral sinir sisteminde nöronal aktivitenin depresyonunu izleyen bir "burst"ten orijin aldığı hipotezi(63) de önemlidir. Klasik migrendeki kortikal yayılan depresyon (spreading depression-SD) en sık izlenen başlatıcı faktördür(36). SD'nin serebral korteks veya hipokampustaki bir bozukluk sonucu oluştuğunu ilk kez Leao(64,65) tanımlamıştır. Deneysel hayvanlarda, ilk depolarizasyon dalgası nöronal yollara veya kan akımı yönüne bağlı olmadan her yöne dağılım göstermiştir(65). Ancak SD insanlarda demonstre edilememiştir ve yalnızca hayvan deneylerinde kısıtlı kalmıştır. Bu konuda umut

verici bir tanı yöntemi magnetoencephalography'dir. Olesen ve arkadaşları(63,66) deprese olmuş nöronal metabolizmaya başa çıkabilmek için artmış kan akımı ve metabolizmaya sekonder olarak "yayılan oligemi-spreading oligemia"nın ortaya çıktığını belirtmişler ve bunun yayılan depresyonla korele olduğunu göstermişlerdir(66). Deneysel SD'de glikoz metabolizması ya artmış ya da değişmemiştir, yani akım ve metabolizma yönü arasında bağlantı yoktur(67). Bunun da nedeni SD, resistans mikrodamarları besleyen intrinsek nöronları da kapsamaktadır(68). Azalmış serebral perfüzyon koşullarında, serebral metabolizmanın değişime uğramaması için, dolaşımdan O₂ atılımının artmış olması gerekmektedir. Çok az sayıda olguda PET çalışması ile "O₂ extraction fraction" artımı bildirilmiştir(69). Bu çalışmaların sayısı bir genelleme yapılması yönünden yetersiz kalmaktadır. Ancak auraya neden olan primer olay vazospazm olmuş olsaydı, O₂ extraction-fraction'unda yine bir artma izlenirdi. Buna benzer değişiklikler, kan akımının şant veya çalma yoluyla intrakraniyalden ekstrakraniyal dolaşıma geçmesiyle oluşabilir(70). Bugüne dek gerçekleştirilmiş çalışmaların bulgu ve verilerine göre serebral metabolizma ve daha çok kan akımı yönünün SD ile bağlantılı olmadığı şeklindedir(68).

MİGREN ve KARDİYOVASKÜLER SİSTEM:

Migren ve kardiyovasküler sistem arasında, etiyopatogenezde bir bağlantı bulunup bulunmadığı da araştırmacıların ilgisini çekmiştir. EKG değişiklikleri(12-14), ve hipertansiyon ile ilişki(15,16) üzerinde durulmuştur.

Hastalarımızda sol ventrikül ve mitral kapak fonksiyonlarını incelemek amacıyla aşağıdaki ekokardiyografik kriterleri kısaca açıklamak yararlı olacaktır(71-73):

1. MİTRAL KAPAĞIN DE VE EF EĞİMLERİ:

M-mode ekokardiyografide, ön mitral yaprağın hareketi sırasında çeşitli yükselmeler ve çökmeler gözlenir. Sistolun sonu, valvın açılmasından çok az bir süre öncesi "D" ile gösterilir. Anterior yaprağın açılmasıyla "E" de akım pik yapar. Diyastolik kapanmanın başlangıcındaki en alttaki nokta "F" ile gösterilir. Diyastolün süresine bağlı olarak bu mitral yaprağın yukarıya doğru bir hareketi olabilir veya olmayabilir.

EF normal erişkin sınırları = 80-150 mm/sn.

2. SOL VENTRİKÜL DİYASTOL SONU ÇAPI:

Elektrokardiyogramın "R" dalgasına uyan noktada, diyastol sonunda sol ventrikül arka duvarının endokardından interventriküler septumun endokardına olan mesafedir. Normal erişkin sınırları = 3,8-5,6 cm.

3. SOL VENTRİKÜL SİSTOL SONU ÇAPI:

Sol ventrikül arka duvar endokardının sistol sırasında en ileri ve öne hareketinin olduğu noktadan, interventriküler septumun endokardına olan düşey uzaklığıdır. Normal erişkin sınırları = 2,2-4 cm. dir.

4. SOL VENTRİKÜL EJEKSİYON FRAKSİYONU (EF):

Sol ventrikül diyastol sonu volümü ile sol ventrikül sistol sonu volüm farkının yine sol ventrikül diyastol sonu volümüne bölünmesinin 100 ile çarpımı sonucu bulunur. Normal erişkin sınırları = %53-77'dir.

5. FRAKSİYONEL KISALMA (FS):

Sol ventrikül minor aksı boyutunun sistol sırasındaki kısalma yüzdesidir. Diyastolik ve sistolik boyutların, diyastolik boyuta bölünmesinin 100 ile çarpımına eşittir. Normal erişkin sınırları = %24-46'dır.

6. KARDİYAK OUTPUT:

Sistemik sirkülasyona katılan kan miktarının litre/dakika olarak miktarıdır.

Stroke volüm x nabız = Kardiyak output

Stroke volüm, sol ventrikül diyastol sonu volümü ile sistol sonu volümü farkına eşittir. Ventrikül çaplarından ventrikül volümlerine Teichholtz formülü ile geçilir.

7. E Pik ve A Pik:

Doppler'de mitral orifis içinden sol ventriküle normal akımın, esas olarak iki fazdan oluştuğu izlenir. Bunlardan birincisi erken diyastole uyar (E) ve ikincisi atriyal sistolü izleyenidir (A). E Pik ve A Pik belirtilen bu iki tanıdaki piklerdir ve velosite gösterirler (m/sn).

E Gradient ve A Gradient ise bu velositelerin türevleridir

(mm/Hg).

A/E oranı sol ventrikül kompliyans ve performansında önemli bilgilerin elde edilmesini sağlar.

Sol ventrikül diyastolik kompliyansı normale A dalgası E dalgasından küçüktür.

8. MİTRAL VALV PROLAPSUSU (MVP):

MVP, bir veya daha fazla mitral kapak yaprakçıklarının, sistol sırasında sol atriuma retrograd displasmanı olarak tanımlanabilir. Bu displasman, oskültasyonda geç bir sistolik murmur izleyen tek veya daha fazla sayıda sistolik klikler olarak dinlenir, ekokardiyografi veya anjiyografi ile tanısı kesinleşir(74).

MVP'si bulunan hastaların en az %20'sinde semptom izlenmez, diğerlerinde göğüs ağrısı, yorgunluk, dispne, sersemlik ve palpasyon gibi semptomlara rastlanabilir(75).

Nadiren de bazı komplikasyonlar oluşabilir(76). Örneğin şiddetli mitral regürjitasyon(77) gelişebilir, bakteriyel endokardit veya ani ölüm meydana gelebilir veya ventriküler aritmilerin sıklığı artabilir(78). Bu hastalarda intrakardiyak tromboz bulunabilir ve bu da sistemik embolizasyonla sonuçlanabilir(79). Hastalardaki embolizm reküren olabilir ve mitral kapak lezyonunun derecesi ile bağımlı değildir(80,81).

Ekokardiyografik incelemede MVP tanısı koymak en zor ve karmaşık olanlarından(82):

MVP'nin M-mode ekokardiyografide bildirilen ilk raporu "oskültasyonda sistolik klik ve geç sistolik üfürüm ile birlikte ekokardiyogramda geç ventriküler sistol sırasında mitral valvın,

özellikle posterior yaprağın arkaya ve aşağıya doğru displasmanıdır" şeklinde olmuştur.

M-mode'da mitral valvın belirgin erken ön sistolik hareketi ve sistolün sonraki yarısında mitral yaprağın posterior yerleşimi, eskültasyonda geç sistolik üfürüm ile birlikteliği MVP sayılabilir.

MVP tanısında transdüserin pozisyonu da önemlidir. Ultrasonik yayılımın mitral valva dik açılı olduğunda bu tanının konması gerektiği unutulmamalıdır.

İki Boyutlu Eko'nun da MVP tanısında önemi vardır.

Uzun eksen den başka, dört odacığın ölçülmesi ile de MVP saptanabilir.

Sonuç olarak normal ve MVP'li bulgular arasında keskin bir sınır yoktur. Ancak MVP'li vakalarda ince valvların bulunduğu ve bu valvların sistol sırasında sol atriuma çıktığı bir gerçektir. Sağ ventrikülü dilate olanlarda belirginleştiği, bazı durumlarda ise yalnızca belli manevralarla izlenebileceği unutulmamalıdır.

Mitral kapakta anulusun büyüklüğü ve kontraksiyonu, MVP'li hastalarda anormal bulunmuştur.

Doppler Ekokardiyografi'de MVP tanısı, mitral regürjitasyonun izlenmesi ile desteklenir.

MVP ile migren konusunda pek çok araştırma yapılmıştır. Migren popülasyonunda MVP'ye normal popülasyondan sık rastlanması ilgi çekmektedir. Bu oran çeşitli çalışmalarda %20 civarında bildirilmiştir(17-19).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniği'ne başağrısı yakınmasıyla başvurup migren tanısı alan 25 hasta katıldı. Kontrol grubunu yaş ve cinsleri uyumlu 21 sağlıklı kişi oluşturdu.

Hasta ve kontrol grubunun tümünden detaylı öykü alındı, öz ve soygeçmişleri soruldu ve hepsinde ayrıntılı nörolojik ve kardiyolojik muayeneler yapıldı. Migren tanısı "Başağrısı Derneği Başağrıları Sınıflama Komitesi"nin 1988'de hazırladığı en son tanı kriterlerine(22) göre kondu (EK-1). Yine hasta ve kontrol grubunun tümüne ait hemoglobin, beyazküre, hematokrit, sedimentasyon değerleri, tam idrar tetkikleri, serum üre, kreatinin, şeker, Na, K, Ca, P düzeyleri incelendi.

Hasta ve kontrollerin tümü oturtulup en az 5 dakika bekletildikten sonra tansiyon arteriyelleri ölçüldü.

Çalışmaya katılan tüm bireylerin elektrokardiyogramları (EKG) çekildi. Bu EKG'ler EK-2'de belirtilen kriterlere göre değerlendirildi.

Hasta ve kontrol grubundaki bireylere Toshiba SSH A model M-mode, İki Boyutlu ve Doppler'li ekokardiyografi cihazı ile ekokardiyografik inceleme uygulandı ve şu parametreler değerlendirildi:

1. Mitral valv prolapsusu
2. Mitral kapağın DE ve EF eğimleri
3. Sol ventrikül diyastol sonu çapı
4. Sol ventrikül sistol sonu çapı
5. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
6. Sol ventrikül fraksiyonel kısalması
7. Kardiyak output
8. Sol ventrikülde E pik, A pik ve gradiyentleri, A/E oranları.

Raynaud Fenomeni tanısı için " Raynaud Fenomeni Tanı Kriterleri"(7) her hasta ve kontrola uygulandı (EK-3). İlk altı soruya verilen her "evet" yanıtı için soruların yanında belirtilen puanlar verildi. Yedinci soruya "evet" yanıtı için 2 puan çıkarıldı. Yanıtlar hayır ise puan verilip çıkarılmadı. 4 ve üzerinde puan alanlara Raynaud Fenomeni tanısı kondu.

İncelemelerin hepsi, hastaların migren atakları geçirmediği dönemde gerçekleştirildi.

Elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi. Chi kare ve t testleri uygulandı.

BULGULAR

Çalışmaya aldığımız migren tanılı hasta sayısı 25'tir. Bu 25 hastanın 21'i (%84) kadın, 4'ü(%16) erkektir. Hastaların yaşları 16-46 (ortalama 25.64) arasındadır. Kadın hastalar 21-46 (ortalama 31,19), erkek hastalar ise 16-33 (ortalama 24) yaşları arasındadır.

Hastaların özgeçmişleri değerlendirildiğinde, 7 no'lu hastada geçirilmiş perikardit, 9 no'lu hastada iki yıllık hipertansiyon, 12 no'lu hastada geçirilmiş akut romatizmal ateş ve 20 no'lu hastada 10 yıl önce geçirilmiş miyokard infarktüsü (MI) öyküsü saptandı.

Soygeçmişlerinde ise sadece 3,7,9 ve 18 no'lu hastaların birinci derece yakın akrabalarında migren hastalığına rastlandı(%16).

Hastaların migren tanıları "Başağrıları, Kranial Nevrajiler ve Yüz Ağrılarının Sınıflanması ve Tanı Kriterleri"ne(22) göre yapıldığında (EK-1), 20 hastada (%80) "Aurasız migren", 2 hastada (%8) "Tipik Aura ile Giden Migren", 2 hastada (%8) "Baziler Migren" ve tek hastada "Uzamış Aura ile Giden Migren " belirlendi (Tablo-1).

Tablo-2'de, migren öykü süresinin hasta sayısına göre dağılımı izlenmektedir. 11 hastada (%44) en yüksek oranla 1-5 yıldır bu öykü mevcutken, tek hastada (%4) 20 yılı aşkın bir süredir hastalığın bulunması söz konusudur.

Migren ataklarını provoke eden faktörler içinde stres ve anksiyete %80 oranla başta gelmekte, bunu %16'şar sıklıkta yorgunluk ve uykusuzluk izlemektedir. Çalışmak, şarap içmek, premenstrüel dönem, yolculuk ve banyo yapmak da diğer nedenler olarak dikkati çekmiştir (%4)(Tablo-3).

Hastaların tüm incelemeleri ataklar arası dönemde yapılmıştır. En yakın son atak 1 gün, en uzağı ise 1 aydan fazla bir süre önce geçirilmiştir (Tablo-4).

Aura esnasında hastaların yakınmaları Tablo-5'de gösterilmektedir.

Tablo-6'da atakların sıklık, süre, özellik ve lokalizasyonları izlenmektedir. En fazla sayıda 6 hasta (%24) iki ayda bir yakın sürelerle migren nöbetleriyle karşılaştığını belirtmiş, 2 hasta (%8) haftada birden fazla ataklarının olduğunu söylemiştir. 1 hasta ise ataklarının sıklığının belli bir düzende olmadığı şeklinde bilgi vermiştir.

Atakların süresi 8'er hastada 12-24 ve 24-48 saat, 4 hastada ise 4-12 saat arasında bulundu.

Atak anında oluşan semptomlar arasında en sık (%88) bulantı gelmekte, bunu sırayla sersemlik hissi (%76), fotofobi (%68), üşüme hissi (%56), kusma (%52), terleme (%40), vertigo (%40), fonofobi (%40) ve çarpıntı (%28) izlemektedir.

Hastalarımızda ağrının lokalizasyonu farklılıklar göstermiş olup 6 hasta (%24) ağrılarının her zaman unilateral olduğunu, ancak bunlardan bir hasta hariç hepsinde ağrının sağ veya sol taraflarında değişiklikler gösterdiğini bildirmiş, bir hasta (16 no'lu) ise ağrılarının her zaman sağ tarafında oluştuğunu belirtmiştir. 5(%20)

hastada ağrılar her attakta bilateral, 14 hastada ve en yüksek oranda (%56) ağrılar bazen unilateral bazen bilateral yerleşimli olmuştur.

Tüm hastaların nörolojik muayene sonuçları normaldi. Retinal venöz pulsasyonu alınamayan tek hastanın çekilen BT'si normal olarak değerlendirildi.

Tüm kan, serum, biyokimya ve idrar sonuçları normal değerler arasında bulundu.

Raynaud Fenomeni Tanı Kriterleri'ne göre hasta grubundan yalnızca 5 no'lu hasta "6 puan" aldı. Yani tek hastada (%4) bu fenomen pozitif. Kontrol grubunda ise tüm bireyler "4"ün altında puan aldılar.

Çekilen EKG'ler içinde sadece 4 hastada (%16) EK-2'deki patolojilerden bazılarında rastlanmıştır (Tablo-7):

- 7 no'lu hastada sinüs bradikardisi ve ST-T yükselmeleri vardı ve bu hastanın perikardit öyküsü bulunmaktaydı.

- 9 no'lu hasta 2 yıllık hipertansifti ve EKG'sinde nadir ventrikül erken vurumu saptandı.

- 12 no'lu hasta, çocukluğunda akut eklem romatizması geçirmişti ve EKG'sinde ST segment depresyonu izlenmişti.

- 20 no'lu hastada 10 yıl önceye ait miyokard infarktüs öyküsü vardı ve EKG'sinde patolojik Q dalgaları dikkati çekti.

Hastaların tansiyon arteriyel ve ekokardiyografik değerlerini karşılaştırmak ve bu bulguların migrene ait olup olmadıklarını saptamak için kontrol grubu ile yukarıda belirtilen 4 hasta dışında kalan 21 hastayı karşılaştırdık. 21'er kişilik her iki grup arasında yaş ve cinsiyet uyumu, istatistiksel olarak belirlendi ($p>0.05$)

(Tablo-8).

Tablo-9'da da izlendiği gibi hasta ve kontrol gruplarının sistolik ve diyastolik kan basınçları ortalama değerleri arasında istatistiksel farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Ekokardiyografi ile 25 kişilik hasta grubu içinde 6 hastada (%24) mitral valv prolapsusu tanısı kondu (Tablo-10). Bu 6 mitral valv prolapsusunun 3'ü önemsiz, biri hafif düzeylerdeyken, 2'si şüpheliydi. Kontrol grubunda MVP'ye rastlanmadı. Her iki grup arasında bu yönden istatistiksel anlamlılık bulundu. ($\chi^2=3,873$, $SD=1$, $p<0.05$).

Bağımsız iki grupta M-mode, İki Boyutlu veya Doppler'li Ekokardiyografi ile mitral kapağın EF eğimi, sol ventrikül diyastolik ve sistolik iç çapları, ejeksiyon fraksiyonu, fraksiyonel kısalma, E ve A pikler ve gradiyent değerleri hesaplandı (Tablo-11 ve 12). Hasta ve kontrol gruplarına ait olan bu değerler birbirleriyle karşılaştırıldı (Tablo-13). E pik ve gradiyent değerleri arasında istatistiksel olarak önemli ve çok önemli farklılıklar bulundu ($t=3,712$, $SD=40$, $p<0.001$ ve $t=3,323$, $SD=40$, $p<0.01$). Hasta grubunda bu değerler normal sınırlar içinde dahi olsa, kontrol grubundan yüksekti. Diğer parametreler için her iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$).

MVP'nin bulunması kardiyak output, E pik ve gradiyent değerlerinde değişme oluşturabilir. Bu nedenle MVP'si bulunmayan ve normal EKG saptanan 17 hasta ile bu gruba yaş ve cinsiyeti uyumlu 17 kontrol arasında bu değerleri karşılaştırdık (Tablo-14). Kardiyak output değerleri, her iki grup için anlamlı bir farklılık göstermiyordu ($p>0.05$). Ancak E pik ve türevi olan gradiyent

değerleri bağımsız iki grup arasında istatistiksel olarak önemli düzeyde farklı ($t=-2.6$, $SD=32$, $p<0.05$) bulundu (Tablo-14)

E pik ve gradiyent değerlerinin migren süresi, atak sayısı ve lokalizasyonu ile karşılaştırılmalarında bir anlamlılık bulunamamıştır.

Tablo-1 : Çalışmamızda rastlanan migren türlerinin hasta sayısına dağılımı.

<u>Migren Türü</u>	<u>Hasta Sayısı</u>	<u>%</u>
Aurasız Migren	20	80
Tipik Aura ile Giden Migren	2	8
Baziler Migren	2	8
Uzamış Aura ile Giden Migren	1	4

Tablo-2 : Hastaların öykülerindeki migren süresinin hasta sayısına dağılımı.

<u>Öykü Süresi (Yıl)</u>	<u>Hasta Sayısı</u>	<u>%</u>
1 - 5	11	44
5 - 10	10	40
10 - 20	3	12
20 - +	1	4

Tablo-3 : Migren attağını provoke eden faktörler.

<u>Faktörler</u>	<u>Hasta Sayısı</u>	<u>%</u>
Stres, anksiyete	20	80
Yorgunluk	4	16
Uykusuzluk	4	16
Çalışmak	1	4
Şarap	1	4
Premenstrüel dönem	1	4
Yolculuk	1	4
Banyo yapmak	1	4
Nedensiz	3	12

Tablo-4 : Son atak tarihinin hasta sayısına dağılımı.

<u>Son Atak Tarihi</u>	<u>Hasta Sayısı</u>	<u>%</u>
1 - 5 gün önce	8	32
5 - 10 gün önce	2	8
10 - 15 gün önce	4	16
15 gün - 1 ay önce	7	28
1 ay + önce	4	16
Toplam	25	100

Tablo-5 : Aura Semptomları.

<u>Aura Yakınmaları</u>	<u>Hasta Sayısı</u>
Sıkıntı hissi	2
Diplopi	1
Tinnitus	1
Tiksinme (yiyeceklerden)	1
Ellerde uyuşma	1
Işığa reaksiyon	1
Genel güçsüzlük hissi	1
Bilinçte azalma hissi	1
Sol hemiparestezi	1
Konuşma güçlüğü	1
Bulanık görme	1
Sersemlik hissi	1

Tablo-6 : Migren ataklarının sıklık, süre, özellikleri ve lokalizasyonu.

<u>Sıklık</u>	<u>Hasta Sayısı (%)</u>	
Haftada birden çok	2	(%8)
Haftada bir	5	(%20)
İki haftada bir	3	(%12)
Üç haftada bir	4	(%16)
Ayda bir	4	(%16)
İki ayda bir	6	(%24)
Düzensiz	1	(%4)
<u>Süre</u>		
4 - 12 saat	4	(%16)
12 - 24 saat	8	(%32)
24 - 48 saat	8	(%32)
48 - 72 saat	5	(%20)
<u>Özellik</u>		
Bulantı	22	(%88)
Sersemlik hissi	19	(%76)
Fotofobi	17	(%68)
Üşüme hissi	14	(%56)
Kusma	13	(%52)
Terleme	10	(%40)
Fonofobi	10	(%40)
Vertigo	10	(%40)
Çarpıntı	7	(%28)
<u>Lokalizasyon</u>		
Unilateral	6	(%24)
Bilateral	5	(%20)
Her ikisi	14	(%56)

Tablo-7 : EKG Bulguları ve hasta sayısı.

<u>EKG Bulgusu</u>	<u>Hasta Sayısı</u>	<u>%</u>
Patolojik Q	1	4
ST depresyonu	1	4
Nadir ventrikül erken vurum	1	4
Sinüs bradikardisi ve ST yükselmesi	1	4
Normal	21	84

Düzeltilmiş (Yates) Kikare Testi= $\chi^2=1.94$, SD=1, $p>0.05$
 İki değişken (normal ve patolojik EKG'ler) arasında ilişki yoktur.

Tablo-8 : EKG bulgusu normal olan hasta grubuyla kontrol grubunun yaş ortalaması, standart sapma ve standart hata istatistikleri.

<u>Grup</u>	<u>N</u>	<u>Ortalama</u>	<u>Standart Sapma</u>	<u>Standart Hata</u>
Hasta	21	29.762	6.580	1.436
Kontrol	21	29.857	6.366	1.389

$t=-0.05$, SD=40, $p>0.05$

Yorum: Grup ortalamaları farksızdır.

Tablo-9 : EKG bulgusu normal bulunan hasta grubu ve kontrol grubu tansiyon arteriyel değerlerinin ortalama, standart sapma ve standart hata istatistikleri.

A) Sistolik Basınç Değerleri (mm Hg)

<u>Grup</u>	<u>N</u>	<u>Ortalama</u>	<u>Standart Sapma</u>	<u>Standart Hata</u>
Hasta	21	114.524	12.339	2.693
Kontrol	21	114.524	8.501	1.855

t=0, SD=40, p>0.05

Yorum: Farklılık yoktur.

B) Diyastolik Basınç Değerleri (mm Hg)

<u>Grup</u>	<u>N</u>	<u>Ortalama</u>	<u>Standart Sapma</u>	<u>Standart Hata</u>
Hasta	21	72.143	8.150	1.779
Kontrol	21	74.762	8.288	1.809

t=-1.032, SD=40, p>0.05

Yorum: Farklılık yoktur.

Tablo-10 : Ekokardiyografide mitral valv prolapsusu (MVP)

<u>Grup</u>	<u>MVP Bulunan</u>	<u>MVP Bulunmayan</u>	<u>Toplam</u>
Hasta	6	19	25
Kontrol	-	21	21

Düzeltilmiş (Yates) Kikare Testi= $\chi^2=3.873$, SD=1, p<0.05*

Yorum: Yukarıdaki iki değişken arasında ilişki vardır.

Tablo-11 : Hasta grubunda M-mode, İki Boyutlu ve Doppler Ekokardiyografi ile saptanan bazı parametrelerin değerleri.

Hasta No	Yaş	Cins	MVP	EF eğimi mm/sn	EF %	FS %	E Pik (m/sn)	E pik Grad (mm/Hg)	A Pik (m/sn)	A pik Grad (mm/Hg)	A/E	Diyastolik kıvrım (mm)	Sistolik kıvrım (mm)
1	42	K	-	98	85	54	0.73	2	0.61	2	0.836	41	19
2	23	E	-	106	82	50	0.82	3	0.52	1	0.634	44	22
3	32	K	Önemsiz	79	78	47	0.97	4	0.48	1	0.495	51	27
4	23	K	Önemsiz	82			0.99	4	0.6	1	0.606	43	23
5	41	K	-	94	66	36	0.86	3	0.63	2	0.733	42	27
6	23	K	-	131	64	34	0.89	3	0.43	1	0.483	44	28
7	16	E	Şüpheli		80		1.08	5	0.52	1	0.481	44	23
8	25	K	-	95	76	45	0.86	3	0.6	1	0.698	49	27
9	46	K	-	51	78	46	0.91	4	0.97	4	1.066	41	22
10	27	K	Hafif	111	69	39	1.23	6	0.56	1	0.455	44	27
11	24	K	-	96	69	38	0.95	4	0.6	1	0.632	40	25
12	25	K	Şüpheli	70	69	39	0.69	2	0.73	2	1.058	44	27
13	27	K	-	133	61	33	0.89	3	0.48	1	0.539	51	36
14	30	K	-	113	72	40	0.89	3	0.56	1	0.629	42	25
15	31	K	-	137	68	38	0.73	2	0.54	2	0.74	42	26
16	25	K	-	95	71	40	0.76	2	0.65	2	0.855	45	27
17	32	K	Önemsiz	75	71	40	0.75	2	0.65	2	0.867	40	24
18	32	K	-	88	80	48	0.88	3	0.63	2	0.716	44	23
19	25	E	-	114	66	37	1.01	4	0.75	2	0.743	52	33
20	39	K	-	62	71	39	0.71	2	0.65	2	0.915	38	23
21	39	K	-	124	70	39.5	0.76	2.33	0.491	0.96	0.643	46	28
22	43	K	-	108	56	28	0.55	1	0.53	1	0.964	42	30
23	21	K	-	102	69	38	1.02	4.16	0.491	0.96	0.481	38.4	23.7
24	29	K	-	113	78	46	0.67	1.81	0.465	0.86	0.694	44.6	23.7
25	32	E	-	83	69	39.4	0.44	1	0.45	1	1.022	53.1	32.2

Tablo-12 : Kontrol grubunda M-mode, İki Boyutlu ve Doppler Ekokardiyografi ile saptanan bazı parametrelerin değerleri.

Kontrol No	Yaş	Cins	MVP	EF eğimi mm/sn	EF %	FS %	E Pik (m/sn)	E pik Grad (mm/Hg)	A Pik (m/sn)	A .pik Grad (mm/Hg)	A/E	Diyastolik iç çap (mm)	Sistolik iç çap (mm)
1	21	K	-	119	75	43	0.83	3	0.52	1.09	0.627	36.7	20.9
2	25	K	-	91	72	42	0.55	1	0.49	1	0.891	48.6	28.2
3	23	K	-	172	66	36	0.58	1.35	0.36	0.53	0.621	46	11
4	32	K	-	106	69	39	0.55	1	0.37	0.5	0.673	46.3	28
5	27	K	-	160	84	53	0.81	2	0.56	1	0.691	42	19
6	27	K	-	116	72	42	0.83	2.75	0.46	0.91	0.554	41	24
7	33	K	-	94	73	42	0.55	1	0.29	0.5	0.527	43	25
8	26	K	-	90	83	51	0.97	3.76	0.54	1.18	0.557	39.5	19.2
9	39	K	-	131	71	40	0.79	2.5	0.87	3	1.1	47.4	28.2
10	40	K	-	103	71	40	0.89	3	0.63	1	0.708	45	26
11	33	K	-	95	66	36	0.61	1.5	0.5	1	0.817	39	24
12	25	K	-	130	71	73	0.54	1	0.4	0.6	0.741	48	28
13	41	K	-	101	86	55	0.5	1	0.47	0.8	0.94	37.7	16.9
14	32	E	-	87	63	33	0.47	1	0.5	1	1.06	41.8	27.2
15	42	K	-	82	79	47	0.56	1.25	0.48	0.9	0.857	38.4	20.3
16	23	E	-	124	66	36	0.77	2.42	0.35	0.6	0.455	44.2	28.2
17	23	K	-	78	66	36	0.82	3	0.67	2	0.817	44	28
18	31	K	-	113	66	36	0.498	0.9	0.35	0.4	0.709	48	30.5
19	30	K	-	104	84	53	0.65	1.7	0.55	1.23	0.846	45.2	28.2
20	29	K	-	70	84	53	0.73	2.12	0.49	0.97	0.677	37.3	17.5
21	25	E	-	157	77	45	0.62	1.5	0.53	1	0.854	44.6	24.3

Tablo-13 : Normal EKG'li hasta ile kontrol grubunda M-mode, İki Boyutlu ve Doppler Ekokardiyografi ile saptanan bazı parametrelerin ortalama, standart sapma ve standart hata istatistikleri.

Grup	n	Ortalama	Standart Sapma	Standart Hata		
EF Eğimi mm/sn	HASTA	21	103.667	17.889	3.904	1
	KONTROL	21	110.62	27.45	5.99	
Diyastolik İç Çap (mm)	HASTA	21	44.67	4.21	0.92	2
	KONTROL	21	43.03	3.81	0.83	
Sistolik İç Çap (mm)	HASTA	21	26.5	3.94	0.86	3
	KONTROL	21	23.96	5.06	1.1	
Ejeksiyon Fraksiyon %	HASTA	20	0.71	0.179	0.039	4
	KONTROL	21	0.735	0.727	0.016	
Fraksiyonel Kısalma %	HASTA	20	0.405	0.062	0.014	5
	KONTROL	21	0.443	0.094	0.021	
E Pik m/sn	HASTA	21	0.841	0.172	0.038	6
	KONTROL	21	0.649	0.161	0.035	
E Pik Gradyent mm/Hg	HASTA	21	2.92	1.18	0.26	7
	KONTROL	21	1.85	0.88	0.19	
A Pik m/sn	HASTA	21	0.558	0.081	0.017	8
	KONTROL	21	0.495	0.128	0.028	
A Pik Gradyent mm/Hg	HASTA	21	1.28	0.47	0.1	9
	KONTROL	21	1.01	0.57	0.12	
A/E	HASTA	21	0.69	0.16	0.03	10
	KONTROL	21	0.749	0.17	0.037	

- | | | |
|----------------|---------|--|
| 1. t = - 972 | SD = 40 | p>0,05 ns farklılık yoktur. |
| 2. t = 1,324 | SD = 40 | p>0,05 ns farklılık yoktur. |
| 3. t = 1,819 | SD = 40 | p>0,05 ns farklılık yoktur. |
| 4. t = - 117 | SD = 39 | p>0,05 ns farklılık yoktur. |
| 5. t = - 1,534 | SD = 39 | p>0,05 ns farklılık yoktur. |
| 6. t = 3,712 | SD = 40 | p<0,001*** ileri derecede önemli farklılık vardır. |
| 7. t = 3,323 | SD = 40 | p<0,01** çok önemli farklılık vardır. |
| 8. t = 1,91 | SD = 40 | p>0,05 ns farklılık yoktur. |
| 9. t = 1,728 | SD = 40 | p>0,05 ns farklılık yoktur. |
| 10. t = - 0.2 | SD = 40 | p>0,05 ns farklılık yoktur. |

Tablo-14 : Normal EKG'si olan ve MVP'si bulunmayan hasta grubu ile yaş-cins uyumlu kontrol grubunda Ekokardiyografide Kardiyak Output, E Pik ve Gradyent değerlerinin ortalama, standart sapma ve standart hata istatistikleri.

1) Kardiyak Output (lt/dk)

<u>Grup</u>	<u>N</u>	<u>Ortalama</u>	<u>Standart Sapma</u>	<u>Standart Hata</u>
Hasta	17	5.024	1.125	0.273
Kontrol	17	4.594	1.021	0.248

t=1.17, SD=32, p>0.05

Yorum: Grup ortalamaları farksızdır.

2) E Pik (m/sn)

<u>Grup</u>	<u>N</u>	<u>Ortalama</u>	<u>Standart Sapma</u>	<u>Standart Hata</u>
Hasta	17	0.666	0.155	0.038
Kontrol	17	0.807	0.153	0.037

t=-2.66, SD=32, p<0.05*

Yorum: Grup ortalamaları önemli düzeyde farklıdır.

3) E Pik Gradyent (mm/Hg)

<u>Grup</u>	<u>N</u>	<u>Ortalama</u>	<u>Standart Sapma</u>	<u>Standart Hata</u>
Hasta	17	1.838	0.908	0.220
Kontrol	17	2.665	0.945	0.229

t=-2.66, SD=32, p<0.05*

Yorum: Grup ortalamaları önemli düzeyde farklıdır.

TARTIŞMA

Çalışmaya aldığımız migren tanılı 25 hastanın 21'i (%84) kadındır. Bu oranımız, kadınlarda migrenin çok daha sık rastlandığına ilişkin ve artık klasikleşmiş olan bilgiye uygundur(24,25).

Migren'de kardiyak patoloji her zaman araştırmacıların ilgisini çekmiştir.

Leon-Sotomayor(6) böylesine bir ilişkinin varlığını 12 hastadan oluşan bir grupta incelemiştir. Hastaların hepsinde klasik migren ve göğüs ağrısı dışında attak öncesinde çarpıntı, gerginlik, titreme, başdönmesi ve sersemlik gibi subjektif bulgular tanımlanmıştır. Göğüs ağrısının verilen nitrogliserin ile düzeldiği fakat başağrısının arttığı, "ergotrate" kullanımıyla da başağrısının ortadan kalkarken göğüs ağrılarının şiddetlendiği bu çalışmada migren atağının başlangıçtaki manifestasyonları intrakraniyal vazokonstriksiyon ile, göğüs ağrıları ise koroner anjiyospazm ile açıklanmıştır.

Göğüs ağrılarında önce, ağrı sırasında ve sonrasında tüm olguların EKG'leri çekilmiş, ağrı sırasında çoğunlukla non-spesifik T dalga anomalileri ve özellikle ST segment depresyon veya elevasyonlarına rastlanmıştır, ağrı önce ve sonrasında ise bu anomalilerin daha az belirgin oldukları veya ortadan kalktıkları

gözlenmiştir. Araştırmacı, hastadaki bu tabloya "kardiyak migren" adını vermiş ve migrenli hastalarda koroner iskeminin özellikle aranmasını veya hastaların bu yönde izlenmelerinin gerektiğini vurgulamıştır.

Miller ve arkadaşları daha sonra 1981'de(7) varyant anjinanın jeneralize vazospastik bozukluğun bir manifestasyonu olup olamayacağını araştırdılar. Arteriyel vazospazmla izlenen bir başka tablo olan "Raynaud Fenomeni" ile ilgilendiler. Varyant anjina, migren ve Raynaud Fenomeni'nin bir arada oluşu bildirilmemiş de olsa, patogenetik açıklamaları ortaktı. 62 varyant anjinalı hastada yaptıkları araştırmada, kontrol grubuyla karşılaştırdıkları zaman migren prevalansının bu grupta çok belirgin ($p<0.005$), Raynaud Fenomeni'nin ise belirgin ($p<0.01$) olarak fazla olduğunu izlediler ve bu üç tablonun altında ortak bir defekt veya mekanizmanın yatabileceği sonucuna vardılar(83).

1982'de Lefkowitz ve Biller(8) ilginç, bilinen fakat sık izlenmeyen bir tablodan söz ettiler. Bu klinik semptom, ani, şiddetli, patlayıcı başlayıp yavaş yavaş azalan kraniyal ağrıydı. Tek hastada bu ağrıyı birkaç saniye içinde göğüs ağrısı izlemişti ve nitrogliserin ile bu göğüs ağrısı ortadan kalkmıştı. Araştırmacılar bu tabloyu "Bregmatik Başağrısı" olarak değerlendirdiler ve miyokard iskemisinin bir manifestasyonu olabileceği yönünde dikkat çektiler.

Bazı migren hastalarında baş ağrısı ve iskemik semptomlar tanıda sorunlar yaratabilmektedir(9). Eğer bu iskemik semptomlar tek başlarına oluşurlarsa, bunlara "migren ekivalanı" adı verilir. Bunlar arasında psödoanjina, abdominal migren ve paroksizmal supraventriküler taşikardi (PST)" sayılabilir. PST'yi ilk kez migren

ekivalanı olarak 1909'da Hoffman tanımladı(9). Johansson'un bu konuyla ilgili olarak iki hastası vardı. Bunlardan birisi, 3 yaşındayken PST'si başlayan ve bunu ekivalan kabul edip dijitalizasyonla 18 yaşına kadar tedavi ettiği bir kız hastaydı. Dijitalin kesilmesinden bir yıl kadar sonra hastada "klasik migren" atakları başlamıştı(9). İkinci hasta ise 25 yaşındayken migreni, 44 yaşındayken PST'si başlayan hastaydı. Hastada kullanılan dijital her iki tabloyu da düzeltmişti(84). Digoksinin bu etkisi her iki tablo arasında yakın bir ilişkinin varlığına dikkati çekmiştir.

Featherstone ise 1985'te başağrıları ve kalp hastalıklarının ilişkilerini araştırmıştır(12). Özellikle iskemik kalp ve valvüler kardiyovasküler problemler üzerinde durmuş ve 200 reküren ve idyopatik başağrılı hastanın EKG'lerini incelemiştir. Araştırmacının ön düşüncesine göre belki migrende olduğu düşünülen vazokonstriksiyon ve iskemi diğer organlarda da (kalp de dahil) oluşuyordu ve bu nedenle başağrılı, özellikle migren tanılı hastalarda iskemik EKG bulgularına rastlanıyordu. Çalışmada kontrol grubundan farklı olarak patolojik Q dalgaları, ST depresyonu ve ters dönmüş T dalgaları ile iskemik değişikliklerin belirgin olarak başağrılı grupta artmış olduğu izlenmiştir ($p<0.05$). Ancak ileti defektleri, sol ventrikül hipertrofisi, nonspesifik ST-T değişiklikleri, prematür atımlar gibi diğer bulgularda anlamlı bir farklılık bulunmadığı belirtilmiştir(12).

Shuaib ve arkadaşları 10 yıllık tipik adi migren öyküsü bulunan ve her attağı sırasında "atrial fibrilasyon" saptadıkları 34 yaşında bir erkek hastayı rapor ettiler(10). Kalp hastalığı bulunmadan, migrenle birlikte atrial fibrilasyon 1977'de de yayımlanmıştı ve bu

birliktelik vagal tonusun artışıyla açıklanmıştı.

Gilroy ve Lerman, baziler migreni bulunan bir hastada sık ventriküler prematür atımlar, uzamış Q-T mesafesi ve ters dönmüş T dalgaları saptadılar ve baş ağrısının başlamasından 10 gün sonra aritminin lidokain ve fenitoin ile giderildiğini belirttiler. Baziler migreni bulunan veya şiddetli ve uzamış migren atakları olan hastaların, özellikle ataklar sırasında EKG monitörü ile izlenmeleri gerektiği bu olgu nedeni ile bir kez daha vurgulandı(13).

Efor sonrası baş ağrıları da inceleme konusu olmuştur. Vernay ve arkadaşları(14) 71 yaşında bir erkek hastada efor sonrası oksipital, pariyetal ve frontal bölgelerde ağrı oluştuğunu, 2-3 dakikalık dinlenme periyodu sonrası ağrının kaybolmadığını, EKG'de V₃ derivasyonunda Q dalgası ile kronik anteroapikal iskemi bulunduğunu, efor testi sonrasında tekrar baş ağrısının başladığını ve EKG'de 2 mm. lik ST çökmelerinin belirdiğini saptadılar. Baş ağrısı isosorbide dinitrate ile düzelmişti.

Efor ile başlamış olması ve ağrı ile birlikte efor testinde ST segment çökmesinin izlenmesi, bu baş ağrısının kardiyak ağrı olarak algılanmasına yol açmıştır. Çünkü bu tip ağrı daha önceden bildirilen "orgazmik baş ağrısı"(85), öksürük, aksırık ve ağır yük kaldırma sonrası oluşan ağrılardan farklıdır. Bu ağrılar ya dural traksiyona veya artmış intratorasik basınca bağlı olarak beyin omurilik sıvı basıncının artıp serebral ventiküllerin genişlemesine bağlanmıştır(14).

Hastalarımızdan sadece 20 no'lu olanı 10 yıl önce miyokard infarktüsü geçirmişti ve baş ağrısı ile birlikte göğüste ağrı olmuyordu. Tablo 5'te de görüldüğü gibi aura döneminde sıkıntı

hissi, hastaların 2'sinde (%8), ellerde uyuşma ve sersemlik hissi ise 1'er hastada oluşuyordu. Leon-Sotomayor(6) hasta grubuna öncelikle göğüs ağrısı olanları aldığı için, bizim hasta seçimimizden farklılık görülmüştür.

Hastalarımızda başağrısı nöbetlerinin dışında yapılan EKG çekimlerinde, 7 no'lu hastada sinüs bradikardisi ve ST-T yükselmeleri, 9 no'lu hastada nadir ventrikül erken vurumu, 12 no'luda non-spesifik ST çökmeleri ve 20 no'luda patolojik Q dalgalarına rastladık. Zaten 7 no'lu hastada perikardit, 12 no'luda akut eklem romatizması, 20 no'luda eski miyokard infarktüsü, 9 no'luda hipertansiyon öyküsü bulunmaktadır ve belirtilen EKG anomalileri öyküde bulunan hastalıklarda rastlanabilen tipik bulgulardır. O halde bu bulguların migrenle bir ilişkisi olduğu söylenemez. Featherstone'un(12) bulgularından farklı olarak migrenin varlığına bağlanabilecek herhangi bir EKG bulgusuna çalışmamızda rastlanmamıştır ve bu dört EKG bulgusu da tablo 7'de gösterildiği gibi istatistiksel yönden anlamsız bulunmuştur.

Leon-Sotomayor'in(6) bulduğu iskemik EKG bulguları hastanın tümünde belirtilen göğüs ağrılarıyla birlikteydi ve önceden de belirttiğimiz gibi hastalarımızın hiçbirinde göğüs ağrısı yakınmaları yoktur.

Miller ve arkadaşlarının çalışmasında da varyant anjinalı hastalar incelenmiş ve bunlarda migren ile Raynaud fenomeni prevalansları yüksek bulunmuştur. Bu nedenle çalışmamızda yine varyant anjina öyküsüne rastlamayışımız, 25 hastanın ancak 1'inde (%4) Raynaud Fenomeni tanısı bulunmasını açıklayabilir.

Kardiyak aritmiler yine hiçbir hastamızda yoktur.

Gilroy ve Lerman(13) baziler migreni bulunan hastada saptadıkları sık ventriküler prematür atımlar, uzamış QT mesafesi ve ters dönmüş T dalgaları gibi EKG bulgularına rastlamışlarsa da grubumuzdaki 2 baziler migrenli hastanın hiçbirisinde biz böyle bir EKG bulgusuna rastlamadık. Bunlar 2 ve 8 no'lu hastalardı ve EKG'leri normal olarak değerlendirilmişti.

Yine Vernay'ın(14) bildirdiği efor sonrası ağrıya hastalarımızın hiçbirinin öyküsünde rastlamadık.

Hipertansiyon ile migren arasında bir ilişkinin bulunup bulunmadığı şeklinde pek çok araştırma yapılmıştır. Gardner ve arkadaşları 1940'ta normotensif kontrol grubuna göre hipertansif kişilerde migren prevalansını yüksek bulmuş, Walker 1959'da kan basıncı arttıkça migrene daha sık rastlandığından söz etmiştir(12). Ancak Waters(15), daha sonra da Weiss(16), bu iki tablo arasında direk bir ilişkinin bulunmadığını belirtmişlerdir. Korczyn ve arkadaşları(86) 1980'de yaptıkları araştırmada başağrısıyla yalnızca aşırı hipertansiyon arasında bir ilişkinin olabildiğine, ayrıca düşük kan basıncının da başağrısına yol açtığı konusunda bazı çelişkilerin bulunduğu dikkat çekmişlerdir.

Yaptığımız çalışmada biz de bu çalışmalarla uyumlu olarak kan basıncı artışı ile migren arasında bir bağlantı bulamadık. Yapılan son çalışmalarda arteriyel hipertansiyonla oluşan başağrılarında, diyastolik kan basıncının %25 yükselmesi sorumlu tutulmakta ve basıncın normale dönmesinden sonraki 24 saat içinde ağrı kaybolmaktadır(22).

Litman ve Friedman MVP bulunan 230 hastanın 64'ünde (%28) migren tablosuna rastlamışlardır(17). Bu rapor MVP ve migren arasında bağlantı kuran ilk rapordur. Her iki tablo da kadınlarda

daha sık olup birlikte taşikardi, senkop, sersemlik hissi, vertigo, bazen de göğüs ağrısı izlenmektedir. Pek çok çalışmada migren ve stroke arasında ve özellikle komplike migren ile stroke arasında bir ilişkiden söz edilmiştir(87). Migren hastalarında aynı zamanda platelet hiperagregabilitesi söz konusu olmuştur(46-53). O halde bu anormal mitral kapaktaki embolinin kaynağı, anormal platelet fonksiyonu olabilmektedir(17).

Litman ve Friedman migren hastalarında mutlaka MVP'nin araştırılmasını, MVP saptanan hastaların özellikle bakteriyel endokardit profilaksisine alınmasını önermişlerdir(17).

Amat ve arkadaşları 1980'de gerçekleştirdikleri çalışmalarında 88 vasküler başağrılı hastanın %20'sinde MVP'ye rastlamışlardır(88).

1983'de Gamberini ve arkadaşları(18) 100 (78 kadın, 22 erkek) adi migren tanısı konmuş hastanın 20'sinde MVP'ye rastlarken, 100 MVP'li (74 kadın, 26 erkek) hastanın 51'inde migren tablosuyla karşılaştılar, 51 hastanın 43'ü kadın (%58), 8'i erkekti (%31).

Lanzi ve arkadaşları(19) 5-18 yaşları arasında 58 kişilik bir grupta komplike migren tanısı alanlarda MVP bulunma oranını %59, klasik migrende %15, adi migrende %11, kas kontraksiyon ağırlı grupta %7, kontrol grubunda ise %6.7 olarak belirlemişlerdir. Bu çalışmada bulunan ve bulunmayan hastaların platelet agregasyon değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Migren, stroke, MVP ve platelet fonksiyonlarını incelemek amacıyla Pfaffenrath ve arkadaşları 43 non-hemiplejik (36 adi migren ve 7 klasik migren) ve 19 hemiplejik migrenli hasta grubu ile çalıştılar(20). Hemiplejik migrenli grupta MVP oranı %36.8 (4

kadın 3 erkek) iken, non-hemiplejik migrenli grupta %37 (12 kadın ve 4 erkek hasta) olarak izlenmiş ve platelet agregasyon sonuçları arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır.

Herman(21), 1987'de vasküler başağrılı 13 genç kadından oluşan grubunun 9'una EKO uygulamış ve 8'inde de MVP bulmuştur. Ancak bu hastaların, yukarıda bildirilen vakalardan farklı olarak pupilleri midriyatikti, 3'ünde hipertansiyon, 5'inde hipotansiyon, tümünde emosyonel bozukluklar mevcuttu. Hiperdinamik β adrenerjik sirkülatuar durumda söz edilmiş ve yakınmaların tümü propranolol ile düzelmiştir.

Gerçekleştirdiğimiz bu çalışmada 25 migren tanılı erişkin hastada ekokardiyografik kriterlere uyarak 6 MVP'ye rastladık (%24). Bu oran önceden de bildirilen sonuçların bir kısmıyla(17,18) büyük yakınlık gösterirken, diğer çalışmalarla(19,20) farklı bulunmasına rağmen, bu farkın fazla olmadığı görülmüştür.

21 kadın hastanın 5'inde MVP'ye rastlanmıştır (%23.8). Migrenli kadın hastalarda MVP oranı, daha önce Gamberini'nin yaptığı çalışmadaki oran olan %23 ile büyük uyum göstermiştir(18), Pfaffenrath ve arkadaşları bu oranı %36.3 olarak açıklamışlardı.

Erkek hasta sayımız sadece 4 olduğu için bu konuda yorum yapmak hatalı olacaktır.

MVP tanısı konmuş 6 hastanın, 5'inde aurasız migren (adi migren), 1'inde ise uzamış aura ile giden migren (komplike migren) mevcuttur. Aurasız migrenli 20 hastamızın 5'inde MVP'ye rastladık (%25). Gamberini'nin çalışmasında bu oran %20 ile sonuçlarımızla uyumludur(18). Lanzi'nin çalışmasında bu oran %11'dir, ancak bu çalışma daha önceden de belirtildiği gibi pediatrik grubu

içermektedir(19).

Tek komplike migren tanısı almış hastamızda MVP bulunuşu son derece dikkat çekicidir. Lanzi ve arkadaşları(19) pediyatrik grupta bu konuda %59'luk oran bildirmiştir.

Sonuçlarımız genel anlamda literatür ile uyum içindedir. O halde migren tanısı almış hastaların tam bir kardiyolojik muayeneden geçirilmesi ve ekokardiyografi çekimlerinin yapılmasının sağlanması, MVP yönünden son derece önemlidir. Bu sayede zamanında MVP tanısı konularak daha ileride oluşabilecek tromboemboli, bakteriyel endokardit gibi tablolara karşı önlem alınabilir.

Migrende ekokardiyografi yöntemi ile incelediğimiz parametreler ile migren birlikteliği hakkında literatürde herhangi bir bilgiye rastlayamadık. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda mitral kapağın DE ve EF eğimleri, sol ventrikül diyastol ve sistol sonu çapları, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve fraksiyonel kısalmaları, kardiyak output, A pik ve gradiyenti ve A/E değerleri arasında belirgin fark bulamadık.

E pik ve gradiyenti değerleri her iki grupta da normal değerler arasında olmasına rağmen, hasta grubunda bu değerleri istatistiksel olarak anlamlı fazlalıkta bulduk. Sol ventrikülde erken diyastolik kan akımı velositesinin tüm ekokardiyografik ve elektrokardiyografik patolojilerin de hariç bırakılmasına rağmen kontrol grubundan yüksek bulunması, diğer ekokardiyografik veriler arasında fark bulunmadığından ilginçtir.

Çalışmamızda o halde migrene özgü olabilecek sol ventrikül fonksiyonlarında E pik dışında normalden farklılık bulunamamıştır.

Mitral kapak anomalilerine rastlanmadan ve MVP'lilerin de dışında E pik değerinin daha yüksek bulunmasını başka bir klinik tablo açıklayamaz. Kardiyak output'un da her iki grupta farksız bulunması, migrende kalbin pompalama gücüne ait bir ayrıcalığın bulunmadığını göstermektedir. Bu konuda ileride başka çalışmaların yapılması gerektiğine inanmaktayız.

SONUÇLAR

25 migren tanısı alan hasta ve 21 kişiden oluşan kontrol grubunda yaptığımız çalışmada şu sonuçlara ulaştık:

- Kadınlarda migren prevalansı, erkeklerden oldukça yüksektir.
- Migren atakları dışında hastaların EKG'leri normal sınırlar içindedir.

- Hastaların hiçbirisinde migrenle birlikte göğüs ağrısı belirtilmemiştir.

- Varyant anjina, migren ve Raynaud fenomeni arasında bir ilişkiden söz edilmiş de olsa, anjinası bulunmayan hasta grubumuzda Raynaud Fenomeni'ne önemsiz sıklıkta rastlanmıştır(%4).

- Kan basıncı artışı ile migren arasında bir bağlantı bulunmamıştır.

- Mitral valv prolapsusuna %24'lük oranda rastlanmıştır. Kadın hastalardaki %23.8'lik oran da literatür ile uyumlu bulunmuştur.

- Özellikle komplike migren tanısında, MVP'den şüphelenilmelidir.

- Migren tanısı almış her hastada, MVP yönünden ekokardiyografik inceleme, tromboemboli ve bakteriyel endokardit gibi komplikasyonları belirlemek amacıyla mutlaka yapılmalıdır.

- Sol ventrikül erken diyastolik kan akımı velositesi hasta grubunda normal sınırlar içinde de olsa kontrol grubununkinden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu sonuç, gelecekte pek çok araştırmanın yapılmasını gerektirmektedir.

ÖZET

Çalışmamıza Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniği'ne başağrısı yakınmasıyla başvurup "migren" tanısı alan 25 hasta ile bu gruba yaş ve cinsi uyumlu 21 kişilik kontrol grubu alındı.

Hastaların 21'i (%84) kadın, 4'ü (%16) erkektir.

Hasta ve kontrol grubunun tümünden detaylı öykü, nörolojik ve kardiyolojik muayene, rutin kan ve idrar tetkikleri, EKG, ekokardiyografi değerlendirmeleri yapıldı. Raynaud Fenomeni araştırıldı.

Migrenin etyopatogenezinde kardiyak patolojileri araştırmak amacıyla gerçekleştirdiğimiz çalışmamızda migren hastalarında EKG anomalilerine, tansiyon arteriyel değişikliklerine anlamlı olacak düzeylerde rastlanmadı.

Mitral valv prolapsusu %24 sıklıkta bulundu.

Yine ekokardiyografi'de E pik ve gradiyent değerleri hasta grubunda normal sınırlarda fakat kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu.

Bu sonuçlar literatür ışığında tartışıldı.

REFERANSLAR

1. Rudehill, A., Olsson, G. L., Sundquist, K., et al.: ECG abnormalities in patients with subarachnoid haemorrhage and intracranial tumours . J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 50: 1375-1381, 1987.
2. Keilson, M.J., Hauser, W. A., Magrill, J.P., et al.: ECG abnormalities in patients with epilepsy. Neurology, 37: 1624-1626, 1987.
3. Weidler, D.J.: Myocardial damage and cardiac arrhythmias after intracranial hemorrhage. A critical review. Stroke, 5: 759-764, 1974.
4. Weintraub, B.M., McHenry, L.C., Jr.: Cardiac abnormalities in subarachnoid hemorrhage: a resume. Stroke, 5: 384-392, 1974.
5. Goldstein, D.S.: The electrocardiogram in stroke: relationship to pathophysiological type and comparison with prior tracings. Stroke, 10: 253-259, 1979.
6. Leon-Sotomayor, L. A.: Cardiac migraine-Report of twelve cases. Angiology, 25: 161-171, 1974.
7. Miller, D., Waters, D.D., Warnica, W., et al.: Is variant angina the coronary manifestation of a generalized vasospastic disorder? N.Engl. J. Med., 300: 1180-1184, 1979.
8. Lefkowitz, D., Biller, J.: Bregmatic headache as a manifestation of myocardial ischemia. Arch. Neurol., 39: 130, 1982.
9. Johansson, B.W.: Migraine and the heart. Acta Med. Scand., 213: 241-243, 1983.
10. Shuaib, A., Klein, G., Dear, R.: Migraine headache and atrial fibrillation. Headache, 27: 252-253, 1987.

11. Peterson, J., Scruton, D., Downie, A.W.: Basilar artery migraine with transient atrial fibrillation. *B.M.J.*, 2: 1125-1126, 1977.
12. Featherstone, H.J.: Headaches and heart disease: The lack of a positive association. *Headache*, 26: 39-41, 1986.
13. Gilroy, J., Lerman, V.J.: Cardiac arrhythmia in basilar migraine. *Headache*, 22: 140, 1982.
14. Vernay, D., Deffond, D., Fraysse, P., et al.: Walk headache: An unusual manifestation of ischemic heart disease. *Headache*, 29: 350-351, 1989.
15. Waters, W.E.: Headache and blood pressure in the community. *Brit. Med. J.*, 1: 142-143, 1971.
16. Weiss, N. S.: Relation of high blood pressure to headache, epistaxis, and selected other symptoms. *N. Eng. J. Med.*, 287: 631-633, 1972.
17. Litman, G. I., Friedman, H.M.: Migraine and the mitral valve prolapse syndrome. *Am. Heart J.*, 96: 610-614, 1978.
18. Gamberini, G., Alessandro, R.D., Labriola, E., et al.: Further evidence on the association of mitral valve prolapse and migraine. *Headache*, 24: 39-40, 1984.
19. Lanzi, G., Grandi, A.M., Gamba, G., et al.: Migraine, mitral valve prolapse and platelet function in the pediatric age group. *Headache*, 26: 142-145, 1986.
20. Pfaffenrath, V., Pöllmann, W., Autenrieth, G., et al.: Mitral valve prolapse and platelet aggregation in patients with hemiplegic and non-hemiplegic migraine. *Acta Neurol. Scand.*, 75: 253-357, 1987.
21. Herman, P.: *Migraine, large pupils, mitral valve prolapse and emotional disturbances: An autonomic disorder.* *Headache*, 27: 340-344, 1987.
22. Classification and Diagnostic Criteria for Headache Disorders, Cranial Neuralgias and Facial Pain. *Cephalalgia*, 8: Supp. 7, 1988.
23. Walton, J.: *Brain's Diseases of the Nervous System*, 9th edn., Oxford University Press, Oxford, 1986, s. 177.
24. Philips, C.: Headache in general practice. *Headache*, 16: 322-328, 1977.

25. Waters, W.E., O'Connor, P.J.: Prevalence in migraine. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 38: 613-616, 1975.
26. Penfield, W.: Intracerebral vascular nerves. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 27: 30-44, 1932.
27. Ray, B.S., Wolff, H. G.: Experimental studies on headache pain sensitive structures of the head and their significance in headache. *Arch. Surg.*, 41: 813-856, 1940.
28. Feindel, W., Penfield, W., Mc Naughton, F.L.: The tentorial nerves and localization of intracranial pain in man. *Neurology (Minneapolis)*, 10: 556-563, 1960.
29. Penfield, W., Mc Naughton, F. L.: Dural headache and innervation of the dura-mater. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 44: 43-75, 1940.
30. Mayberg, M. R., Langer, R. S., Zervas, N. T., et al.: Perivascular meningeal projections from cat trigeminal ganglia: possible pathway for vascular headache in man. *Science*, 213: 228-230, 1981.
31. Moskowitz, M. A., Reinhard, J. F. Jr., Romero, J., et al.: Neurotransmitters and the fifth cranial nerve: Is there a relationship to the headache phase of migraine? *Lancet*, 2: 883-885, 1979.
32. Graham, J.R., Wolff, H. G.: Mechanism of migraine headache and action of ergotamine tartrate. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 39: 737-763, 1938.
33. Iversen, H.K., Nielsen, T.H., Olesen, J., et al.: Arterial responses during migraine headache. *Lancet*, 336: 837-839, 1990.
34. Gilfoil, T.M., Klavins, I.: 5-Hydroxytryptamine, bradykinin and histamine as mediators of inflammatory hyperesthesia. *Am.J.Physiol.*, 208: 867-876, 1965.
35. Burnstock, G.: Pathophysiology of migraine: a new hypothesis. *Lancet*, 1: 1397-1399, 1981.
36. Moskowitz, M. A.: The neurobiology of vascular head pain. *Ann. Neurol.*, 16: 157-168, 1984.
37. Peroutka, S.J.: Vascular serotonin receptors: Correlation with 5-HT₁ and 5-HT₂ bindings sites. *Biochem. Pharmacol.*, 33: 2349-2353, 1984.

38. Muck-Seler, D., Degnovic, Z., Dupelj, M.: Platelet serotonin (5-HT) and 5-HT-releasing factor in plasma migrainous patients. *Headache*, 19: 14-17, 1979.
39. Pradalier, A., Lavnay, J.M.: Hydroxytryptamine uptake by platelets from migrainous patients. *Lancet*, 1: 862, 1982.
40. D'Andrea, G., Toldo, M., Cortellazlo, S., et al.: Platelet activity in migraine. *Headache*, 22: 207-201, 1982.
41. Lance, J. W.: Fifty years of migraine research. *Aust. N.Z. J. Med.*, 18: 311-317, 1988.
42. D'Andrea, G., Welch, K.M.A., Riddle, J.M., et al.: Platelet serotonin metabolism and ultrastructure in migraine. *Arch. Neurol.*, 46: 1187-1189, 1989.
43. Ferrari, M.D., Odink, J., Tapparelli, C., et al.: Serotonin metabolism in migraine. *Neurology*, 39: 1239-1242, 1989.
44. Stephen, J.P.: The pharmacology of current antimigraine drugs. *Headache*, 30: S5-S11, 1990.
45. Peroutka, S.J.: 5-Hydroxytryptamine receptor subtypes *Ann. Rev. Neurosci.*, 11: 45-60, 1988.
46. Sunanda, V.D., Meyer, J.S.: Cyclic changes in platelet dynamics and the pathogenesis and prophylaxis of migraine. *Headache*, 17:101-108, 1977.
47. Hanington, E., Jones, R.J., Amess, J.A.L., et al.: Migraine - a platelet disorder. *Lancet*, II: 720-723, 1981.
48. Jones, R.J., Forsythe, A.M., Amess, J.A.L.: Platelet aggregation in migraine patients during the headach free interval. *Adv. Neurol.*, 33: 275-278, 1982.
49. Couch, J.R., Hassanein, R.S.: Platelet aggregability in migraine. *Neurology*, 27: 843-848, 1977.
50. Kalendovsky, Z., Austin, J.H.: "Complicated migraine" -its association with increase platelet aggregability and abnormal plasma coagulation factors. *Headache*, 15: 18-35, 1975.
51. Glover, V., Sandler, M., Grant, E., et al.: Transitory decrease in platelet MAO activity during migraine attacks. *Lancet*, 1: 391-393, 1977.

52. Hanington, E.: The platelet and migraine. *Headache*, 26: 411-415, 1986.
53. Wu, K.K., Hoak, J.C.: A new method for the quantitative detection of platelet aggregates in patients with arterial insufficiency. *Lancet*, II: 924-926, 1974.
54. Gawel, M., Burkitt, R., Rose, F.C.: The platelet release reaction during migraine attacks. *Headache*, 19: 323-327, 1979.
55. Dhopish, V.P., Baskin, S.I.: Change in platelet taurine and migraine. *Headache*, 22: 165-166, 1982.
56. Rao, A., Rao, S.: Urinary excretion of taurine in migraine. *Headache*, 28: 133-134, 1988.
57. Gotoh, F., Komatsumoto, S., Araki, N., et al.: Noradrenergic nervous activity in migraine. *Arch. Neurol.*, 41: 951-955, 1984.
58. Havanka-Kanniainen, H., Tolonen, U., Myllyla, V.V.: Cardiovascular reflexes in young migraine patients. *Headache*, 26: 420-424, 1986.
59. Havanka-Kanniainen, H., Tolonen, U., Myllyla, V.V.: Autonomic dysfunction in adult migraines. *Headache*, 26: 425-430, 1986.
60. Havanka-Kanniainen, H.: Cardiovascular reflex responses during migraine attack. *Headache*, 26: 442-446, 1986.
61. Havanka-Kanniainen, H., Juujarvi, K., Tolonen, V., et al.: Cardiovascular reflexes and plasma noradrenaline levels in migraine patients before and during nifedipine medication. *Headache*, 27: 34-44, 1987.
62. Hsu, L.K.G., Grisp, A.H., Kalucy, R.S., et al.: Early morning migraine: Nocturnal plasma levels of catecholamines tryptophan, glucose and free fatty acids and sleep encephalographs. *Lancet*, 2: 447-451, 1977.
63. Olesen, J., Larsen, B., Lauritzen, M.: Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of r CBF in classic migraine. *Ann. Neurol.*, 9: 344-353, 1981.
64. Leao, A.P.P.: Pial circulation and spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J. Neurophysiol.*, 7: 391-396, 1944.
65. Leao, A.P.P.: Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J. Neurophysiol.*, 7: 359-390, 1944.

66. Olesen, J., Tfelt-Hansen, P., Henriksen, L., et al.: The common migraine attack may not be initiated by cerebral ischemia. *Lancet*, 2: 438-440, 1981.
67. Shinohara, M., Dollinger, B., Brown, G., et al.: Changes in local cerebral glucose utilization during and following recovery from spreading cortical depression. *Science*, 203: 188-190, 1979.
68. Welch, K.M.A.: Migraine a biobehavioral disorder. *Arch. Neurol.*, 44: 323-327, 1979.
69. Sigrid, H., Gibbs, J.M., Jones, A.D.P., et al: Oxygen metabolism in migraine. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 5: S445-S446, 1985.
70. Welch, K.M.A., Spira, P.J., Knowles, L., et al.: Effects of prostoglandins on internal and external carotid blood flow in the monkey and their possible relevance to the cranial flow changes during migraine headache. *Neurology*, 24: 705-710, 1974.
71. Feingenbaum, H.: Echocardiographic evaluation of cardiac chambers and hemodynamic information derived from echocardiography. In: *Echocardiography*, 4th edn., Lea and Febiger press, Philadelphia, 1986, s. 127-199.
72. Clark, R.: Ekokardiyografide olgu incelemeleri, Bilgin Timuralp (Çeviren). Anadolu Üniversitesi Yayınları, Eskişehir, 1979, s. 5-13.
73. Perez, J.E.: Doppler echocardiography, Mc Graw Hill Inc., NewYork, 1987, s. 65-75.
74. Barlow, J.B., Pocock, W.A., Marchand, P., et al.: The significance of late systolic murmurs. *Am. Heart J.*, 66: 443, 1963.
75. O' Rourke, R.A., Crawford, M.H.: The systolic click-murmur syndrome: clinical recognition and management. *Curr. Probl. Cardiol.*, 1: 1, 1976.
76. Procacci, P.M., Savran, S.V., Schreiter, S.L., et al.: Prevalance of clinical MVP in 1169 young women. *N. Eng. J. Med.*, 294: 1086, 1976.
77. Ranganathan, N., Silver, M. D., Robinson, T.I., et al.: Angiographic-morphologic correlation in patients with severe mitral regurgitation due to prolapse of the posterior mitral valve leaflet. *Circulation*, 48: 514, 1973.

78. Steele, P., Weily, H., Rainwater, J., et al.: Platelet survival time and thromboembolism in patients with MVP. *Circulation*, 60: 43-45, 1979.
79. Pomerance, A.: Ballooning deformity (mucoid degeneration) of atrioventricular valves. *Br. Heart J.*, 31: 343, 1969.
80. Wood, P.: An appreciation of mitral stenosis. I. Clinical Features. *Br. Med. J.*, 1: 1051, 1954.
81. Coulshed, N., Epstein, E.J., McKendrick, C. S., et al.: Systemic embolism in mitral valve disease. *Br. Heart J.*, 32: 26, 1970.
82. Feigenbaum, H.: Mitral valve prolapse. In: *Echocardiography*, 4th edn., Lea and Febiger press, Philadelphia, 1986, s. 269-275.
83. Robertson, D., Oates, J.A.: Variant angina and Raynaud's phenomenon. *Lancet*, 1: 452, 1978.
84. Johansson, B.W.: Migraine: effect of digoxin. *J.R. Soc. Med.*, 75: 215, 1982.
85. Paulson, G.W., Klawans, H.L.: Benign orgasmic cephalalgia. *Headache*, 13: 181-187, 1974.
86. Korczyn, A.D., Carel, R.S., Pereg, I.: Correlation of headache complaints with some physiological parameters in a healthy population. *Headache*, 20: 196-198, 1980.
87. Pearce, J.M.S., Foster, J.B.: An investigation of complicated migraine. *Neurology*, 15: 333, 1965.
88. Amat, G., Louis, P.J., Loisy, C., et al.: Migraine and the mitral valve prolapse syndrome. In Critchley Me et al. (eds): *Headache. Advances in Neurology*, Raven Press, NewYork, 1982, vol. 33, s. 27-29.

Ek-1

MİGREN SINIFLAMASI

1. Aurasız migren
2. Auralı migren
 - a- Tipik aura ile giden migren
 - b- Uzamış aura ile giden migren
 - c- Familyal hemiplejik migren
 - d- Baziler migren
 - e- Başağrısız migren aurası
 - f- Akut başlangıçlı aura ile giden migren
3. Oftalmoplejik migren
4. Retinal migren
5. Migren prekürsörü olan ya da migrene eşlik eden çocukluk dönemi periyodik sendromları
 - a- Çocukluk döneminin benign paroksizmal vertigosu
 - b- Çocukluk döneminin alternan hemiplejileri
6. Migren komplikasyonları
 - a- Status migrenozus
 - b- Migrenöz infarkt
7. Yukarıdaki kriterlere uymayan migrenöz bozukluklar

Classification and Diagnostic Criteria for Headache Disorders, Cranial Neuralgias and Facial Pain. Cephalalgia, 8: Supp. 7, 1988.

Ek-2

Elektrokardiogram Anomali Kriterleri

1. İskemik Değişiklikler:

- a. Patolojik Q dalgaları: III ve aVF veya V_1 ve V_2 derivasyonlarının her ikisinde en az 0.03 sn süren Q dalgaları.
- b. ST segment depresyonu: İki veya daha fazla sayıda derivasyonda en az 1 mm. lik horizontal ST çökmeleri.
- c. Ters T dalgaları: II, III ve aVF'nin herhangi biri veya $V_3 - V_6$ arasındaki V derivasyonlarının iki veya daha fazlasında ters dönmüş T dalgaları.

2. İleti Defektleri:

- a. Sol anterior hemiblok: -45° ötesinde sola doğru eksen sapması ile birlikte I'de Q ve III'de S dalgaları.
- b. Sağ dal bloğu: I ve V_6 'da S dalgalarıyla sonlanan en az 12 saniye süren bir QRS ve V1'de RSR' konfigürasyonu.
- c. Sol dal bloğu: I ve V_6 'da pozitif R dalgaları ve V_1 'de derin S dalgası ile birlikte en az 0.12 saniye süren bir QRS.
- d. Diğer: b ve c'deki spesifik paternlere uymayan en az 0.12 saniyelik bir QRS.

3. Diğer Anomaliler:

- a. Sol ventrikül hipertrofisi (QRS voltaj kriteri) en az 40 mm.lik V_2 'de S ve V_5 'te R veya I'de 14 mm. den büyük ve aVL'de 10 mm. den büyük R.
- b. Nonspesifik ST-T değişiklikleri: Düzleşmiş veya olmayan T dalgaları veya, bifazik T dalgaları ile birlikte olan veya olmayan ST segment çukurlaşması.

Featherstone, H.J.: Headaches and heart disease: The lack of a positive association. Headache, 26: 39-41, 1986.

RAYNAUD FENOMENİ TANI KRİTERLERİ

1. El veya ayak parmaklarınız, kulaklarınız veya burnunuzun beyaz veya çok soluk renk aldığı dönemler oldu mu? (2 puan)
2. Belirtilen bu bölgelerde uyuşma veya karıncalanma olur mu? (1 puan)
3. Bu bölge zonklar mı? (2 puan)
4. Bu beyazlaşan alan daha sonra mavi veya kırmızıya dönüşür mü? (1 puan)
5. Bu alan daha fazla terler mi? (1 puan)
6. Bu epizodlar tütünle, soğuk su veya havayla, sıkıntıyla provoke olur mu? (2 puan)
7. Belirtilen bu alan daha önceden ciddi bir şekilde yaralanmış mıydı? (eksi 2 puan)

Miller, D., Waters, D.D., Warnica, W., et al.: Is variant angina the coronary manifestation of a generalized vasospastic disorder? N.Engl. J. Med., 300: 1180-4, 1979.