



ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**MİGRENE BAĞLI FOTOFOBİ ŞİDDETİNİN GÖRSEL
UYARILMIŞ POTANSİYELLERE ETKİLERİ**

Dr. TUBA ERDOĞAN SOYUKİBAR
TIPTA UZMANLIK TEZİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Elif ILGAZ AYDINLAR

İKİNCİ TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet ERGEN

İSTANBUL-2023



ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**MİGRENE BAĞLI FOTOFOBİ ŞİDDETİNİN GÖRSEL
UYARILMIŞ POTANSİYELLERE ETKİLERİ**

Dr. TUBA ERDOĞAN SOYUKİBAR
TIPTA UZMANLIK TEZİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Elif ILGAZ AYDINLAR

İKİNCİ TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet ERGEN

İSTANBUL-2023

Anabilim Dalı:	Nöroloji Anabilim Dalı
Program:	Tıpta Uzmanlık Tezi
Tez Başlığı:	Migrene Bağlı Fotofobi Şiddetinin Görsel Uyarılmış Potansiyellere Etkileri
Öğrencinin Adı-Soyadı:	Tuba ERDOĞAN SOYUKİBAR
Savunma Sınavı Tarihi:	05/12/2023

Bu tez çalışması jürimiz tarafından tıpta uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Üye (Jüri Başkanı)	Prof. Dr. Murat AKSU Acıbadem M.A.A. Üniversitesi
Üye (Tez Danışmanı)	Prof. Dr. Elif ILGAZ AYDINLAR Acıbadem M.A.A. Üniversitesi
Üye	Prof. Dr. Dilaver KAYA Acıbadem M.A.A. Üniversitesi

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Tarih

Tuba ERDOĞAN SOYUKİBAR

(İmza)

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında ve uzmanlık eğitimim süresince yapıcı eleştirileri, tecrübesi ve bilgi birikimiyle bana yol gösteren tez danışmanım, asistanı olmaktan gurur duyduğum değerli hocam Prof. Dr. Elif ILGAZ AYDINLAR'a,

Tezimin tüm aşamalarında bana rehberlik eden ve özveriyle destekleyen değerli tez danışmanım Dr. Öğretim Üyesi Mehmet ERGEN'e, tez çalışmama akademik bilgisi ile katkı sağlayan sayın Adnan KURT'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca beni pozitif yönde destekleyen, bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Murat AKSU, Prof. Dr. Pınar YALINAY DİKMEN, Prof. Dr. Dilaver KAYA ve Prof. Dr. Nazire AFŞAR'a

Bilgi ve deneyimlerinden yararlanma şansı bulduğum, güler yüzünü ve desteğini benden esirgemeyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ayşe SAĞDUYU KOCAMAN'a,

Mesleki bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, uzmanlık eğitimim süresince her zaman desteğini hissettiğim değerli Dr. Öğretim Üyesi Erkan ACAR'a

Nöroloji yolculuğumun temellerini oluşturan İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği'nin tüm üyelerine, başta değerli hocam Prof. Dr. Ufuk ŞENER'e,

Tezimin tüm aşamalarında birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili Kübra CANBALOĞLU'na, teknik konularda koşulsuz desteği için Yunus SÜMER'e,

Rotasyon yaptığım klinikler dahil birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm hocalarım ve uzman hekimlere, bu zamana kadar görev aldığım hastanelerin hepsinde uyum içerisinde çalıştığım tüm hemşire, tekniker, sekreter ve personellere,

Beni emek ve sonsuz sevgiyle yetiştirip bugüne getiren, verdiğim tüm kararlarda yanımda olan canım annem, babam ve erkek kardeşime, hayatımın her adımında en büyük destekçilerimden olan biricik kız kardeşim Öznur'a,

Son olarak, bu zamana kadar tüm çalışmalarımı takdir edip, sevgisi, ilgisi ve desteğini her koşulda sonsuz hissettiren sevgili eşim Özgü SOYUKİBAR'a

Sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Tuba ERDOĞAN SOYUKİBAR

İstanbul, 2023

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	iii
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	x
TABLolar LİSTESİ.....	xi
ÖZET.....	1
ABSTRACT	3
1 GİRİŞ VE AMAÇ	5
2 GENEL BİLGİLER.....	7
2.1 Migren	7
2.1.1 Tanım ve Sınıflama	7
2.1.2 Epidemiyoloji.....	8
2.1.3 Genetik Faktörler	10
2.1.4 Patofizyoloji	11
2.1.5 Klinik Özellikler	15
2.1.5.1 Prodrom	16
2.1.5.2 Aura.....	16
2.1.5.3 Baş Ağrısı	17
2.1.5.4 Postdrom	17
2.1.5.5 İnteriktal Dönem	17
2.1.6 Tanı Kriterleri	18
2.2 Migren ve Allodini	20
2.3 Migren ve Fotofobi.....	20
2.4 Migrende Nörofizyolojik Çalışmalar	24

2.4.1	Görsel Uyarılmış Potansiyeller	24
2.4.1.1	Elektrodlar ve Elektrod yerleşimi	25
2.4.1.2	Patern Uyarım	26
2.4.1.3	Alan ve Kare Büyüklüğü	26
2.4.1.4	Luminans (parlaklık) ve Kontrast.....	26
2.4.1.5	Patern tersine çeviren (Pattern-reversal) Uyarılar.....	27
2.4.1.6	Kayıt Parametreleri	27
2.4.1.7	ISCEV Standardı-pGUP Dalga Formu.....	28
2.4.2	Migrende Görsel Uyarılmış Potansiyel Çalışmaları	29
3	GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
3.1	Araştırmanın Özelliği	32
3.2	Katılımcılar.....	32
3.3	Klinik Değerlendirme	34
3.3.1	UPSIS-12	35
3.3.2	MIDAS	37
3.3.3	HIT-6.....	37
3.3.4	ASC-12	38
3.4	Görsel Uyarılmış Potansiyel Kayıtlaması	38
3.5	Verilerin İstatistiksel Analizi	40
4	BULGULAR.....	41
4.1	Demografik Özellikler	41
4.2	Tanımlayıcı Analiz	42
4.3	Görsel Uyarılmış Potansiyel Bulguları.....	50
4.3.1	Kontrol, Epizodik Migren, Kronik Migren Gruplarının Analizi	50
4.3.1.1	Oz-Fz Elektrod Kayıtları.....	50
4.3.1.2	O1-Fz Elektrod Kayıtları	52
4.3.1.3	O2-Fz Elektrod Kayıtları	53
4.3.2	Kontrol, Hafif Fotofobi, Şiddetli Fotofobi Gruplarının Analizi	55
4.3.2.1	Oz-Fz Elektrod Kayıtları.....	55

4.3.2.2	O1-Fz Elektrod Kayıtları	57
4.3.2.3	O2-Fz Elektrod Kayıtları	58
4.3.3	Lineer Regresyon Analizi	60
4.3.3.1	UPSIS-12'ye Etki Eden Bağımsız Değişkenlerin İncelenmesi .	60
4.3.3.2	Değişen Luminans Değerlerinde N75 Latans Farkına Etki Eden Bağımsız Değişkenlerin İncelenmesi	62
5	TARTIŞMA	64
6	SONUÇ.....	70
7	KAYNAKLAR	72
8	EKLER.....	80
EK 1.	Etik Kurul Kararı	80
EK 2.	Etik Kurul Başlık Revizyonu	81

KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

AHM	Ailesel hemiplejik Migren
ASC-12	Allodini Semptom Anketi (Allodynia Symptom Checklist)
Au	İşitsel (Auditory) Korteks
Cd	Kandela
CRGP	Kalsitonin geni ile ilişkili peptit (calcitonin-gene related peptide)
ÇDFEM	Çok Düşük Frekans Epizodik Migren
DFEM	Düşük Frekans Epizodik Migren
DL=LL	Düşük Luminans= Low Luminance
DNA	Deoksiribonükleik Asit
Ect	Ektorinal Korteks
EEG	Elektroensefalografi
EM	Epizodik migren (Episodic Migraine)
fGUP	flaş Görsel Uyarılmış Potansiyel
fMRG	Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
GUP=VEP	Görsel Uyarılmış Potansiyel (Visual Evoked Potential)
GWAS	Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları
HF	Hafif Fotofobi
HIT-6	Baş Ağrısı Etki Ölçeği-6 (Headache Impact Test-6)
IHCD-2	Uluslararası Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflandırması 2. Baskı (International Classification of Headache Disorders 2nd edition)
IHCD-3	Uluslararası Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflandırması 3. Baskı (International Classification of Headache Disorders 3th edition)
Ins	İnsula
ipRGC	İntrinsik ışık duyarlı retinal ganglion hücreleri
KG=CG	Kontrol Grubu=Control Group
KM=CM	Kronik Migren=Chronic Migraine
KYD	Kortikal Yayılan Depresyon
LC	Lokus Seruleus
L_{max}	Beyaz karelerin maksimum luminansı
L_{min}	Siyah karelerin minimum luminansı

MIDAS	Migren Özürlülük Değerlendirme Ölçeği (Migraine Disability Assessment Scale)
ms	Milisaniye
min	Minimum
mak	Maksimum
M1/M2	Primer ve Sekonder Motor Korteks
NSAI	Nonsteroid antiinflatuar ilaç
PACAP	Pitüiter Adenilat Siklaz Aktive edici Peptid
PAG	Periaküaduktal Gri Madde
PERG	Patern elektroretinografi
PET	Pozitron Emisyon Tomografi
pGUP	Patern Görsel Uyarılmış Potansiyel
PtA	Pariyetal Assosiasyon Korteksi
RS	Retrosplenial Korteks
RVM	Rostral Ventromedial Medulla
SNRI	Serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörü
SPG	Sfenopalatin Ganglion
SSRI	Seçici serotonin geri alım inhibitörü
SuS	Superior Salivatuvar Nükleus
S1/S2	Primer ve Sekonder Somatosensoriyel Korteks
s.sapma	Standart sapma
ŞF	Şiddetli Fotofobi
TCC	Trigeminoservikal kompleks
TG	Trigeminal Ganglion
TMU	Transkranial Magnetik Uyarım
UPSIS-12	12 maddelik Utah Fotofobi Semptom Skalası (12-item Utah Photophobia Symptom Scale)
YFEM	Yüksek Frekans Epizodik Migren
YL=HL	Yüksek Luminans=High Luminance
VAS	Görsel Analog Skala (Visual Analog Scale)
V1/V2	Primer ve Sekonder Görsel Korteks
µV	Mikrovolt

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Migren insidansı [33].....	9
Şekil 2. Migren prevalansı [33].....	10
Şekil 3. Migrenle ilişkili genetik yolları belirlemeye yönelik yaklaşımlar [34]	10
Şekil 4. Migren Dönemleri [45]	12
Şekil 5. Trigeminovasküler Sistem Anatomisi - Asendan (Çıkan) Yollar.....	14
Şekil 6. Migrene bağlı fotofobide rol oynadığı düşünülen retino-talamo-kortikal nöral yollar [94].....	23
Şekil 7. Patern GUP dama tahtası uyarısının siyah beyaz karelerin ardı sıra değişmesiyle kayıtlanan dalga formu temsili	25
Şekil 8. GUP tetkiki için elektrotların Uluslararası 10/20 sistemine göre yerleşimi [106] 26	
Şekil 9. Patern tersine çeviren (pattern-reversal) GUP dalga formu [106]	29
Şekil 10. VAS (Visual Analog Scale-Görsel Analog Skala)	35
Şekil 11. GUP dalgaları; Yeşil ok: Latans (ms), Kırmızı ok: Amplitüd (μ V)	40
Şekil 12. UPSIS-12'ye etki eden bağımsız değişkenleri incelemek için kurulan lineer regresyon modeli	61
Şekil 13. Değişen luminans değerlerinde N75 latans farkına etki eden bağımsız değişkenlerin incelenmesinde kullanılan Lineer Regresyon Analizi modeli	62

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Migren Sınıflaması ICHD-3 [3].....	8
Tablo 2. Aurasız Migren Tanı Kriterleri	19
Tablo 3. Auralı Migren Tanı Kriterleri	19
Tablo 4. Kronik Migren Tanı Kriterleri	19
Tablo 5. UPSIS-12 Skalası.....	36
Tablo 6. UPSIS-12 Puanlama	37
Tablo 7. MIDAS Puanlama.....	37
Tablo 8. HIT-6 Puanlama.....	38
Tablo 9. ASC-12 Puanlama.....	38
Tablo 10. Gruplara göre demografik özelliklerin dağılımları	41
Tablo 11. Fotofobi şiddetine göre ayrılan migren gruplarında demografik özelliklerin dağılımı	42
Tablo 12. Epizodik migren ve kronik migren gruplarına göre değişkenlerin karşılaştırılması	43
Tablo 13. Epizodik migren ve kronik migren gruplarına göre değişkenlerin karşılaştırılması (Devamı).....	44
Tablo 14. Epizodik migren ve kronik migren gruplarına göre değişkenlerin karşılaştırılması (Devamı).....	45
Tablo 15. Epizodik migren ve kronik migren gruplarına göre değişkenlerin karşılaştırılması (Devamı).....	46
Tablo 16. Fotofobi şiddetine göre ayrılan migren gruplarında değişkenlerin karşılaştırılması	47
Tablo 17. Fotofobi şiddetine göre ayrılan migren gruplarında değişkenlerin karşılaştırılması (Devamı).....	48
Tablo 18. Fotofobi şiddetine göre ayrılan migren gruplarında değişkenlerin karşılaştırılması (Devamı).....	49
Tablo 19. Oz-Fz elektrod kayıtlarının gruplara göre karşılaştırılması	51

Tablo 20. Oz-Fz elektrod kayıtlarında düşük luminans ve yüksek luminans ölçüm farklarının gruplara göre karşılaştırılması.....	51
Tablo 21. O1-Fz elektrod kayıtlarının gruplara göre karşılaştırılması.....	52
Tablo 22. O1-Fz elektrod kayıtlarında düşük luminans ve yüksek luminans ölçüm farklarının gruplara göre karşılaştırılması.....	53
Tablo 23. O2-Fz elektrod kayıtlarının gruplara göre karşılaştırılması.....	54
Tablo 24. O2-Fz elektrod kayıtlarında düşük luminans ve yüksek luminans ölçüm farklarının gruplara göre karşılaştırılması.....	54
Tablo 25. Oz-Fz elektrod kayıtlarının fotofobi şiddetine göre ayrılan migren grupları ve kontrol grubu ile karşılaştırılması.....	56
Tablo 26. Oz-Fz elektrod kayıtlarında düşük luminans ve yüksek luminans ölçüm farklarının fotofobi şiddetine göre ayrılan migren grupları ve kontrol grubu ile karşılaştırılması	56
Tablo 27. O1-Fz elektrod kayıtlarının fotofobi şiddetine göre ayrılan migren grupları ve kontrol grubu ile karşılaştırılması.....	57
Tablo 28. O1-Fz elektrod kayıtlarında düşük luminans ve yüksek luminans ölçüm farklarının fotofobi şiddetine göre ayrılan migren grupları ve kontrol grubu ile karşılaştırılması	58
Tablo 29. O2-Fz elektrod kayıtlarının fotofobi şiddetine göre ayrılan migren grupları ve kontrol grubu ile karşılaştırılması.....	58
Tablo 30. O2-Fz elektrod kayıtlarında düşük luminans ve yüksek luminans ölçüm farklarının fotofobi şiddetine göre ayrılan migren grupları ve kontrol grubu ile karşılaştırılması	59
Tablo 31. UPSIS-12'ye etki eden bağımsız değişkenler Lineer regresyon analizi....	61
Tablo 32. Değişen luminans değerlerinde N75 latans ölçüm farkına etki eden bağımsız değişkenler Lineer Regresyon Analizi Sonucu (Enter)	63
Tablo 33. Değişen luminans değerlerinde N75 latans ölçüm farkına etki eden bağımsız değişkenler Lineer regresyon analiz sonucu (Stepwise).....	63

ÖZET

MİGRENE BAĞLI FOTOFOBİ ŞİDDETİNİN GÖRSEL UYARILMIŞ POTANSİYELLERE ETKİLERİ

AMAÇ: Migren, baş ağrısı atakları (iktal) ve ataklar arası (interiktal) dönemlerin olduğu bir primer baş ağrısı bozukluğudur. İktal ve interiktal fotofobi, migrenle ilişkili yaygın bir semptomdur ve hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilir. Fotofobinin eşlik ettiği migren hastalarında elektrofizyolojik yanıtların değişebileceği düşünülmektedir. Patern uyarımla elde edilen görsel uyarılmış potansiyel (GUP) yanıtlarının bileşenleri; ilk negatif komponent olan N75 görsel korteksten, ilk pozitif komponent olan P100 dorsal ekstrasriat korteksten kaynaklanmaktadır. Görsel uyarılmış potansiyel çalışmalarında elde edilen kortikal yanıtlar, retino-talamo-kortikal duyuşal ağlarda eşik değeri değışkenliklerine bağı olarak farklılık gösterebilir. Bu çalışma, değışen luminans değeriğinde elde edilen GUP yanıtlarında migrene bağı fotofobi şiddeti için objektif bir parametre tanımlamayı amaçlamıştır.

YÖNTEM: Bu çalışmaya 24 epizodik migren (EM) ve 20 kronik migren (KM) olmak üzere toplam 44 hasta, 20 sağıklı katılımcı kontrol grubu (KG) olarak dahil edildi. Hastalar 12 maddelik Utah Fotofobi Semptom Skalası (UPSIS-12), Fotofobi ve Allodini 4'lü Likert skalaları, Allodini Semptom Anketi (ASC-12), Migren Özürlülük Değerlendirme Ölçeğı (MIDAS), Baş Ağrısı Etki Ölçeğı (HIT-6), Görsel Analog Skala (VAS) ile değerlendirildi. Fotofobi şiddeti, UPSIS-12 skoruna göre ≥ 30 şiddetli ve < 30 hafif olarak derecelendirildi. Dama tahtası uyarısı, iki farklı beyaz kare luminans değeriğinde tasarlandı: düşük luminans (DL:45 cd·m⁻²) ve yüksek luminans (YL:85 cd·m⁻²). Epizodik migren hastalarında GUP yanıtları interiktal dönemde kaydedildi. Kronik migren hastalarında interiktal dönemin nadir olması nedeniyle bu hastaların GUP yanıtları baş ağrısız veya baş ağrısı şiddetinin yüksek olmadığı dönemde kaydedildi.

BULGULAR: Şiddetli fotofobi skoru olan migrenli katılımcılarda luminans değerlerinden bağımsız olarak P100 latansı hafif fotofobi grubuna kıyasla anlamlı olarak kısa bulundu (DL için $p=0,013$; YL için $p=0,033$). Şiddetli fotofobi skoru olan migrenli katılımcılarda DL ve YL kayıtlarında elde edilen N75 latans ölçüm farkı hafif fotofobi grubuna kıyasla anlamlı olarak artmış bulundu ($p=0,011$). Kronik migren grubunda DL ve YL kayıtlarında elde edilen N75 latans ölçüm farkı KG ve EM grubuna kıyasla anlamlı olarak artmış bulundu ($p=0,001$). Düşük luminans ve yüksek luminans N75 latans ölçüm farkına etki eden değişkenlerin incelendiği lineer regresyon analizi modelinde UPSIS-12 skorunun ve kronik migren grubunda olmanın anlamlı bir etkisi olduğu saptandı (sırasıyla $p=0,006$; $p=0,044$).

SONUÇ: Bulgularımız farklı luminans değerlerinde elde edilen GUP yanıtlarının migren ilişkili fotofobinin şiddetine ve kronik migren grubunda olmaya bağlı değişkenlik gösterdiğini saptamıştır. Dorsal ekstrastriat korteks (P100'ün kaynağı) ve ve görsel korteks (N75'in kaynağı) ile ilgili retino-talamo-kortikal duyuşal ağların modülasyonu migrenle ilişkili fotofobinin nörobiyolojisinde rol oynuyor olabilir. Kronik migren patofizyolojisinde ise görsel korteks (N75'in kaynağı) ile bağlantılı duyuşal yolların regülasyonu yer alıyor olabilir. Bu bulgular, migrenle ilişkili fotofobi için bir biyobelirteç olarak kullanılması açısından umut vericidir.

Anahtar Kelimeler: Epizodik Migren, Kronik Migren, Fotofobi, Görsel Uyarılmış Potansiyeller, UPSIS-12

ABSTRACT

THE EFFECTS OF MIGRAINE-ASSOCIATED PHOTOPHOBIA SEVERITY ON VISUAL EVOKED POTENTIALS

OBJECTIVE: Migraine is a primary headache disorder characterized by episodes of headache attacks (ictal) and periods between attacks (interictal). Ictal and interictal photophobia is a common migraine-associated symptom and can negatively impact patients' quality of life. It is thought that electrophysiological responses may change in migraine patients accompanied by photophobia. The components of the pattern stimulated visual evoked potential (VEP) responses are as follows; the first negative component (N75) is generated in the striate cortex, while the initial positive component (P100) is generated in the dorsal extrastriate cortex. Cortical responses obtained in VEP studies can vary depending on variable threshold retino-thalamo-cortical sensory networks. The objective of this study was to establish a biomarker for assessing the severity of migraine-associated photophobia when exposed to visual evoked potential (VEP) at different levels of luminance.

METHODS: This study included a total of 44 patients, consisting of 24 patients with episodic migraine (EM) and 20 patients with chronic migraine (CM), along with 20 healthy controls as a control group (CG). The patients completed the 12-item Utah Photophobia Symptom Scale (UPSIS-12), Photophobia and Allodynia 4-point Likert scales, Allodynia Symptom Checklist (ASC-12), Migraine Disability Assessment Scale (MIDAS), Headache Impact Test-6 (HIT-6), Visual Analog Scale (VAS). The patient's photophobia was graded as severe (UPSIS-12 ≥ 30) and mild (UPSIS-12 < 30). The checkerboard stimulus consisted of two variants with distinct white square luminance values: low luminance (LL: $45 \text{ cd} \cdot \text{m}^{-2}$) and high luminance (HL: $85 \text{ cd} \cdot \text{m}^{-2}$). VEP was recorded during an interictal period in EM patients. Due to rarity of the interictal period in patients with CM, VEP were recorded during times when they were headache-free or their headaches were not severe in intensity.

RESULTS: In migraine participants with severe photophobia scores, the P100 latency was found to be significantly shorter compared to the mild photophobia group, regardless of luminance values ($p=0.013$ for LL; $p=0.033$ for HL). In migraine participants with severe photophobia scores, the difference in N75 latency measurements obtained in LL and HL recordings was significantly increased compared to the mild photophobia group ($p=0.011$). In the CM group, the difference in N75 latency measurements obtained in LL and HL recordings was significantly increased compared to the CG and EM groups ($p=0.001$). In the linear regression analysis model in which the variables affecting the N75 latency measurement difference in LL and HL were examined, it was found the UPSIS-12 score and being in the CM group had a significant effect ($p=0.006$ and $p=0.044$, respectively).

CONCLUSION: Our findings indicate that VEP responses at variable luminance values vary depending on the severity of migraine-related photophobia and being in the chronic migraine group. The modulation of retino-thalamo-cortical sensory networks related to the dorsal extrastriate cortex (the source of P100) and the visual cortex (the source of N75) may play a role in the neurobiology of migraine-associated photophobia. In the pathophysiology of chronic migraine, regulation of sensory pathways associated with the visual cortex (the source of N75) may be involved. These findings are promising potential of using changes in VEP responses at different luminance levels as a biomarker for migraine-associated photophobia.

Keywords: Episodic Migraine, Chronic Migraine, Photophobia, Visual Evoked Potentials, UPSIS-12

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Migren, tekrarlayıcı baş ağrısı atakları ve baş ağrısına eşlik edebilen semptomlarla (bulantı, kusma, fotofobi, fonofobi vb.) karakterize kompleks duysal işleme bozukluğunun olduğu bir beyin hastalığıdır [1]. Aynı zamanda dünya çapında ikinci en sık görülen, hasta ve toplum üzerinde olumsuz etkileri olan, günlük yaşam aktivitelerini kısıtlayarak yüksek oranda engelliliğe neden olabilen bir nörolojik hastalıktır [2]. Migren tanı kriteri güncel olarak Uluslararası Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflandırması 3. Baskısı'nda (ICHD-3) tanımlanmıştır [3]. Migren baş ağrısının tipik özellikleri: ilaç alınmadığında/başarısız tedavi ile 4-72 saat süren, tek taraflı zonklayıcı tarzda, orta şiddetli veya şiddetli olan, rutin fiziksel aktivite ile şiddetlenen, mide bulantısı ve/veya kusmanın olması, fotofobi ve fotofobinin eşlik etmesidir.

Fotofobi, ışığa karşı anormal hassasiyet olarak tanımlanabilir ve migren tanı kriterlerinde de bulunan bir özelliktir. Fotofobi, üveit gibi anterior segmenti tutan göz hastalıkları, kuru göz, travmatik beyin hasarı, menenjit, intraserebral hemoraji gibi migren dışı hastalıklarda da görülebilmektedir [4]. Migrene bağlı fotofobide, ışığa karşı hassasiyet, ışıkla baş ağrısında artış, ışıktan kaçınma davranışı görülür [5]. Fotofobi baş ağrısına eşlik edebildiği gibi interiktal dönemde de görülebilir [6-8]. Migreni olan bireylerin yarısından fazlası en rahatsız edici semptomun fotofobi olduğunu belirtmiştir [9]. İktal ve interiktal fotofobi, migrenle ilişkili yaygın bir semptomdur ve hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkileyebildiği hastalar tarafından bildirilmiştir. Bu nedenle migrene bağlı fotofobinin sorgulanması ve ölçeklerle değerlendirilmesi migrenli bireylerde hastalığa bağlı engellilik oluşumunu saptamak açısından önemlidir. 12 maddelik Utah Fotofobi Semptom Etki Skalası (UPSIS-12) iktal ve interiktal dönem migren ilişkili fotofobiyi değerlendiren bir ölçektir [10].

Günümüze kadar, migren popülasyonu elektrofizyolojik çalışmalarla farklı bakış açıları ve farklı protokoller kullanılarak değerlendirilmiştir. Bunlar arasında görsel, işitsel, koku, vestibüler, somatosensoriyel ve lazer uyarılmış potansiyeller, elektroensefalografi (EEG) ve transkranyal magnetik uyarmı (TMU) çalışmaları bulunmaktadır [11-17]. Migren hastalarında görsel uyarılmış potansiyel (GUP) çalışmaları hem dama tahtası hem de flaş uyaranları kullanılarak yapılmıştır [18, 19]. Migren atakları arasında eş zamanlı GUP ve patern elektroretinografi (PERG)

ölçümleri ile anormal kortikal yanıtın varlığı gösterilmiştir [20]. Tüm bu çalışmalar sonucunda migren beyninin artmış uyarılabilirliğe (hipereksitabilite) sahip olduğu görüşü mevcuttur aynı zamanda fotofobinin patofizyolojisinde de hipereksitabilite sorumlu tutulmaktadır.

Migren popülasyonunda GUP çalışmalarında sadece kortikal uyarılabilirlik değerlendirilmemiş habitüasyon çalışmaları da yapılmıştır. GUP amplitüdlerinin tekrarlanan stimülasyonlarla azalması habitüasyon (alışma) olarak tanımlanır. Daha önce yapılan çalışmalarda ataklar arası (interiktal) dönemdeki migren popülasyonlarında GUP habitüasyon eksikliği gösterilmişken bir grup çalışmada ise bulunmamıştır. Yazarlar bu elektrofizyolojik bulgulardaki tutarsızlığın körleme eksikliği nedeniyle olabileceğini belirtmişlerdir [21].

Literatürde migren popülasyonunda patern görsel uyarılmış potansiyel çalışmalarında iktal ve interiktal fotofobi düzeyinin bir değişken olarak dikkate alınmadığı görülmektedir. Çalışmamızda UPSIS-12 skalasını kullanarak iktal ve interiktal dönem fotofobi düzeyine göre hastaları gruplandırdık. Hipotezimiz düşük luminans ve yüksek luminans uyarımlarla elde edilen GUP yanıt bileşenlerinin fotofobi şiddetine göre ayrılan migren grupları (hafif fotofobi, şiddetli fotofobi) arasında ve epizodik migren, kronik migren ve kontrol grupları arasında farklılık göstereceğidir. Migrene bağlı fotofobide değişen luminans değerlerinde elde edilen GUP yanıtlarının kaydedilmesiyle fotofobi şiddetine dair objektif bir parametre bulmayı amaçladık. Çalışmamızın yeniliği hem kronik migren hem de epizodik migren popülasyonunda (farklı hastalık şiddetinde) değişken olarak fotofobi düzeyinin (iktal+interiktal) kullanılması ile GUP yanıtlarının değerlendirilmesidir.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Migren

2.1.1 Tanım ve Sınıflama

Migren, yarım baş anlamına gelen eski Yunanca ‘hemikranios’ kelimesinden türetilmiştir. Migren tanımının tarihi, insanlık tarihi kadar eski olup ulaşılan kaynaklara göre milattan önce (M.Ö.) 3000 yıllarına kadar dayanır. Klinik gözlemlerini bilimsel olarak belgeleyen, migrenin görsel semptomlarını ve baş ağrısını tanımlayan ilk kişi Hipokrat (M.Ö. 460 – 370) olmuştur [22].

Migren, tekrarlayıcı baş ağrısı atakları ve eşlik eden semptomlarla (bulantı, kusma, fotofobi, fonofobi vb.) karakterize sık görülen bir baş ağrısı bozukluğudur. Tanısı, baş ağrısının karakteri ve eşlikçi semptomlara dayanılarak anamnez ile konulmaktadır. Uluslararası Baş Ağrısı Derneği Baş Ağrısı Sınıflandırma Komitesi ilk defa 1988 yılında migren sınıflaması ve tanı kriterlerini belirlemiştir [23]. Yaygın kabul gören bu sınıflama ve tanı kriterleri günümüze kadar 3 kez daha yenilenerek sırasıyla: 2004’te Uluslararası Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflandırması 2. Baskısı (ICHD-2), 2013’te ICHD-3 beta versiyonu ve en güncel olarak 2018’te Uluslararası Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflandırması 3. Baskısı’nda (ICHD-3) tanımlanmıştır (Tablo1). ICHD-3 sınıflama sistemi baş ağrılarını temel olarak 3 ana grup altında sınıflamaktadır: primer baş ağrıları, sekonder baş ağrıları ve ağrılı kranial nöropatiler. Ağrılı kranial nöropatiler trigeminal nevralji ve diğer fasiyal ağrıları içerirken, sekonder baş ağrıları altta yatan başka bir hastalığa bağlı olarak gelişen baş ağrılarını tanımlar. Primer baş ağrıları ise merkezi sinir sistemi veya diğer sistemlerin hastalıkları ile ilişkili olmaksızın oluşan baş ağrılarını kapsamaktadır. Migren, gerilim tipi baş ağrısı, trigeminal otonomik baş ağrıları ve diğer primer baş ağrıları primer baş ağrıları ana grubu altında yer alır [3].

Tablo 1. Migren Sınıflaması ICHD-3 [3]

Uluslararası Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflandırması 3. Baskı (ICHD-3) Migren Sınıflaması

1. Migren

1.1. Aurasız migren

1.2. Auralı migren

1.2.1. Tipik auralı migren

1.2.1.1. Baş ağrılı tipik aura

1.2.1.2. Baş ağrısız tipik aura

1.2.2. Beyin sapı auralı migren

1.2.3. Hemiplejik migren

1.2.3.1. Ailesel hemiplejik migren

1.2.3.1.1. Ailesel hemiplejik migren (AHM1)

1.2.3.1.2. Ailesel hemiplejik migren (AHM2)

1.2.3.1.3. Ailesel hemiplejik migren (AHM3)

1.2.3.1.4. Ailesel hemiplejik migren, diğer lokus

1.2.3.2. Sporadik hemiplejik migren (SHM)

1.2.4. Retinal migren

1.3. Kronik migren

1.4. Migren komplikasyonları

1.4.1. Migren statusu

1.4.2. Enfarktsız persistan aura

1.4.3. Migrenöz enfarkt

1.4.4. Migren aurasının tetiklediği nöbet

1.5. Olası migren

1.5.1. Olası aurasız migren

1.5.2. Olası auralı migren

1.6. Migrenle ilişkili olabilecek epizodik sendromlar

1.6.1. Yineleyen gastrointestinal rahatsızlık

1.6.1.1. Siklik kusma sendromu

1.6.1.2. Abdominal migren

1.6.2. Benign paroksismal vertigo

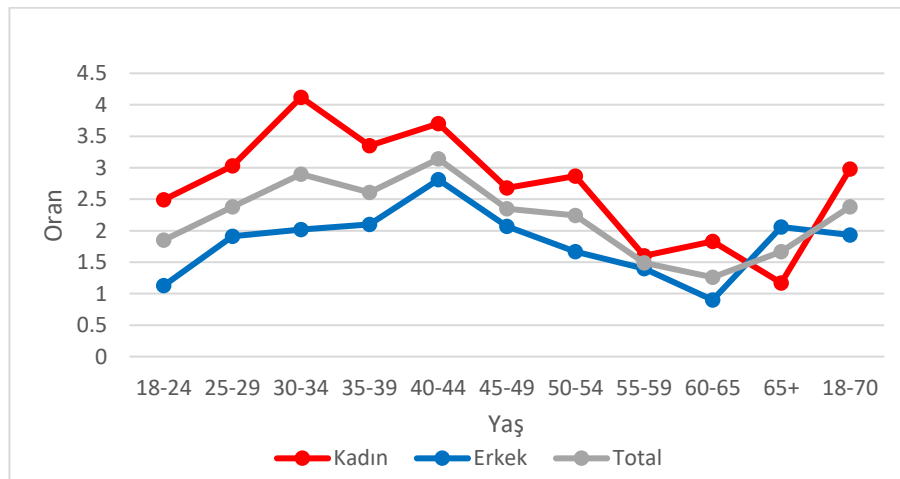
1.6.3. Benign paroksismal tortikolis

2.1.2 Epidemiyoloji

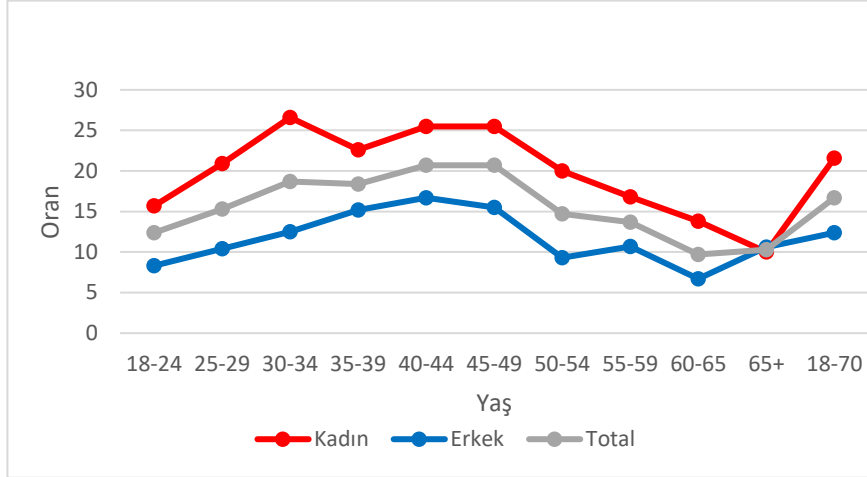
Baş ağrısı bozuklukları dünya çapında en yaygın görülen hastalıklardandır [24]. Migren, gerilim tipi baş ağrısından sonra, en sık görülen 2. primer baş ağrısıdır. Her toplum için migren görülme sıklığı farklılık gösterse de dünya migren prevalansı %10'un üzerindedir, ülkemizde yapılan bir çalışmada ise migren prevalansı %16,4 olarak bulunmuştur [25-27].

Migren, günlük yaşam aktiviteleri ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilediği için dünyada engellilik nedenlerinde 2. sırada iken, 50 yaşın altında özellikle kadınlarda ilk sıradadır [24, 28]. Avrupa ülkelerini kapsayan bir çalışmada ise kadınlarda migren görülme oranı %19, erkeklerde %10 olmakla birlikte kronik migren görülme oranı %2 saptanmıştır [29]. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise migren görülme oranı kadınlar için %24,6, erkekler için %8,5 ve kronik migren %1,7 olarak bildirilmiştir [27]. Migren ve cinsiyet ilişkisinde ergenlik öncesi kız ve erkek çocuklar arasında belirgin fark yok iken ergenlik dönemi sonrasında migren görülme sıklığı kadınlarda erkeklere göre 3 kat daha fazladır [30]. Kadınlarda 3. dekatta migren görülme oranı %30 olarak belirtilmiştir [31].

Migrenle ilgili yapılan epidemiyolojik çalışmaların çoğunluğu hastalığın prevalansına yöneliktir ve insidans çalışmaları daha az sayıdadır. Danimarka’da yapılan 12 yıllık boylamsal bir çalışmada genel popülasyonda migren insidansı 8,1/1000 kişi-yıl olarak bildirilmişken Türkiye’de yapılan 5 yıllık boylamsal bir çalışmada 23,8/1000 kişi-yıl olarak bulunmuştur [32, 33]. Ülkemizde yapılan bu çalışmanın sonuçlarında 65 üzeri yaş grubunda migren insidansı ve prevalansı erkeklerde kadınlara göre biraz daha yüksek olmakla birlikte 18 ve üzeri diğer tüm yaş gruplarında kadınlarda daha yüksek oranlar bildirilmiştir (Şekil 1 ve 2).



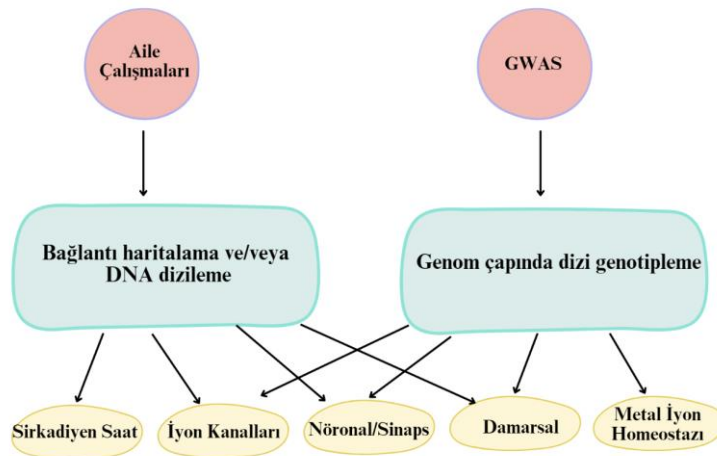
Şekil 1. Migren insidansı [33]



Şekil 2. Migren prevalansı [33]

2.1.3 Genetik Faktörler

Migren, genetik ve çevresel faktörlerin etkisiyle gelişen multifaktöriyel bir hastalıktır. Genetik olarak monogenik formlar daha nadir görülen ailesel hemiplejik migrende (AHM) ve poligenik formlar ise daha sık olan auralı ve/veya aurasız migrende rol oynamaktadır. Monogenik formlar bağlantı analizi ve/veya yeni nesil DNA dizileme yöntemleri ile incelenirken poligenik formlar genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (genom-wide association studies - GWAS) ile incelenmiştir [34] (Şekil 3).



Şekil 3. Migrenle ilişkili genetik yolları belirlemeye yönelik yaklaşımlar [34]

DNA: Deoksiribonükleik Asit, **GWAS:** Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları

Ailesel hemiplejik migrende üç alt tip tanımlanmıştır bunlarda tanımlanan genler iyon kanal veya iyon transport proteinleri kodlamaktadır. AHM tip 1’de voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının alfa 1A alt ünitesini kodlayan CACNA1A geninde [35], AHM tip 2’de Na^+/K^+ ATPaz enziminin alfa 2 alt ünitesini kodlayan ATP1A2 geninde [36], AHM tip 3’te voltaj bağımlı sodyum kanallarının alfa 1 alt ünitesini kodlayan SCN1A geninde [37] mutasyon mevcuttur. AHM alt türlerinde tanımlanan bu mutasyonlar ortak sonuç olarak santral sinir sisteminde eksitator olarak görev alan glutamat metabolizmasını etkileyerek nöronal uyarılabilirlik artışına neden olur [38].

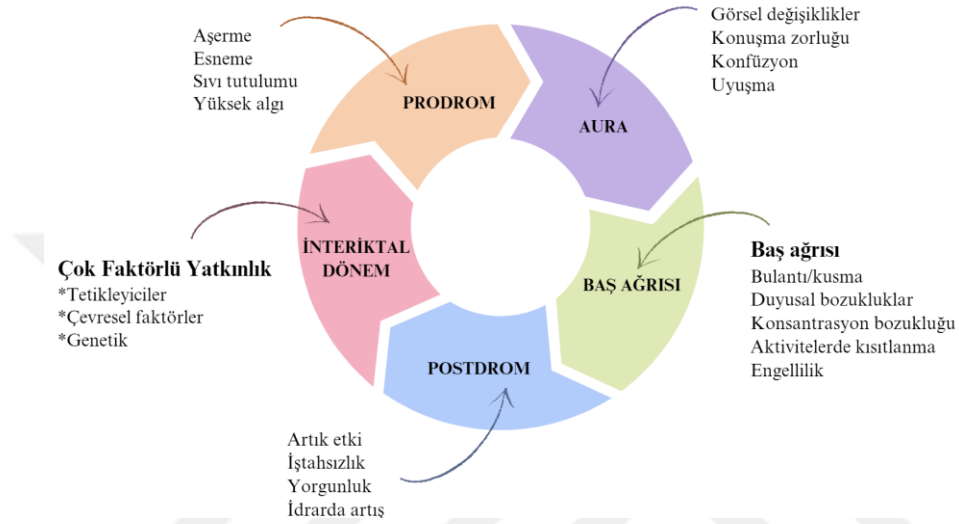
Migren için yapılan 22 tane GWAS’ın meta-analizinde migren patofizyolojisinde vasküler teori ile uyumlu olarak vasküler ve düz kas dokularında ifade edilen genleri içeren 38 genomik lokus tanımlanmıştır [39]. Son yıllarda yapılan genetik çalışmalarda auralı migren ve hemiplejik migrende aurasız migrene kıyasla daha yüksek genetik yük olduğunu gösterilmiştir [40]. Stewart ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada birinci derece yakınında migren öyküsü olanların migren riskinin ailede migren öyküsü olmayanlara göre artmış olduğu, erken migren başlangıç yaşı ve migren ciddiyetinin yüksek aile öyküsü ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [41]. Pelzer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise migren aile öyküsü yoğun olan bireylerde erken migren başlangıç yaşı, auralı migren olması ve ilaç kullanılan gün sayısının yüksekliği ile ilişkili bulunmuştur [42].

2.1.4 Patofizyoloji

Migren ile ilgili günümüze kadar çok sayıda hayvan ve insan çalışmaları yapılmıştır [43]. Son yıllarda migrenin patofizyolojisini anlamamızda önemli ilerlemeler kaydedilmiş olmasına rağmen bazı açılardan tam olarak çözülememiştir. Migren nörobiyolojisi ile ilgili günümüzde kabul gören bir görüş, genetik yatkınlık ile davranışsal ve çevresel koşulların, beyinde duyuşal işleme mekanizmalarında değişikliğe neden olarak duyuşal duyarlılığın artmasına neden olduğudur [1, 34, 44].

Migren multifazik bir hastalık olması nedeniyle patofizyoloji beş temel süreçte incelenebilir: atağa ait 4 dönem (prodrom, aura, baş ağrısı, postdrom) ve ataklar arası dönem (interiktal) [45] (Şekil 4). Bu dönemlerde gözlenen klinik özelliklerden daha sonraki bölümde bahsedilecektir. Prodrom dönemi baş ağrısı fazının başlangıcından

önceki 48 saati içerirken, postdrom dönemi baş ağrısından sonraki 48 saatlik dönemi içermektedir. Aura, baş ağrısından önce gelişen yavaş yavaş ilerleyen başlıca görsel ve duyuşal olmak üzere fokal nörolojik semptomlardır. Aura migrenli bireylerin yaklaşık üçte birinde görülürken, auralı migreni olanlarda da her migren atağında görülmeyebilir [3, 46].



Şekil 4. Migren Dönemleri [45]

Migren patofizyolojisinde dönemsel bulguların oluşumuna katkıda bulunan çok sayıda kortikal, subkortikal ve beyin sapı bölgelerini içeren fonksiyonel ağlar mevcuttur. Migren ilişkili fonksiyonel ağlarda bulunan başlıca yapılar trigeminovasküler sistem, beyin sapı çekirdekleri, hipotalamus, talamus ve korteks olarak sıralanabilir [47]. Bu projeksiyonlar mide bulantısı, kusma gibi otonomik fonksiyonlara ve iştah kaybı, yorgunluk gibi hipotalamik düzenlenen işlevlere aracılık edebilir [48].

Teknolojik gelişmeler sonucunda fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) ve pozitron emisyon tomografi (PET) gibi yöntemlerle yapılan migren çalışmaları ilgili anatomik bölgelerin bağlantılarının değerlendirilmesine olanak sağlamıştır. Migren çalışmalarının büyük bir kısmında asemptomatik olan interiktal dönem hasta uyumunun da yüksek olması nedeniyle sıklıkla incelenmiştir. İteriktal dönemde ağrı algısını etkileyebilecek limbik, bilişsel, duyuşal ve motor beyin ağlarında değışiklikler dinlenme durumu fMRG çalışmalarında gösterilmiştir [49].

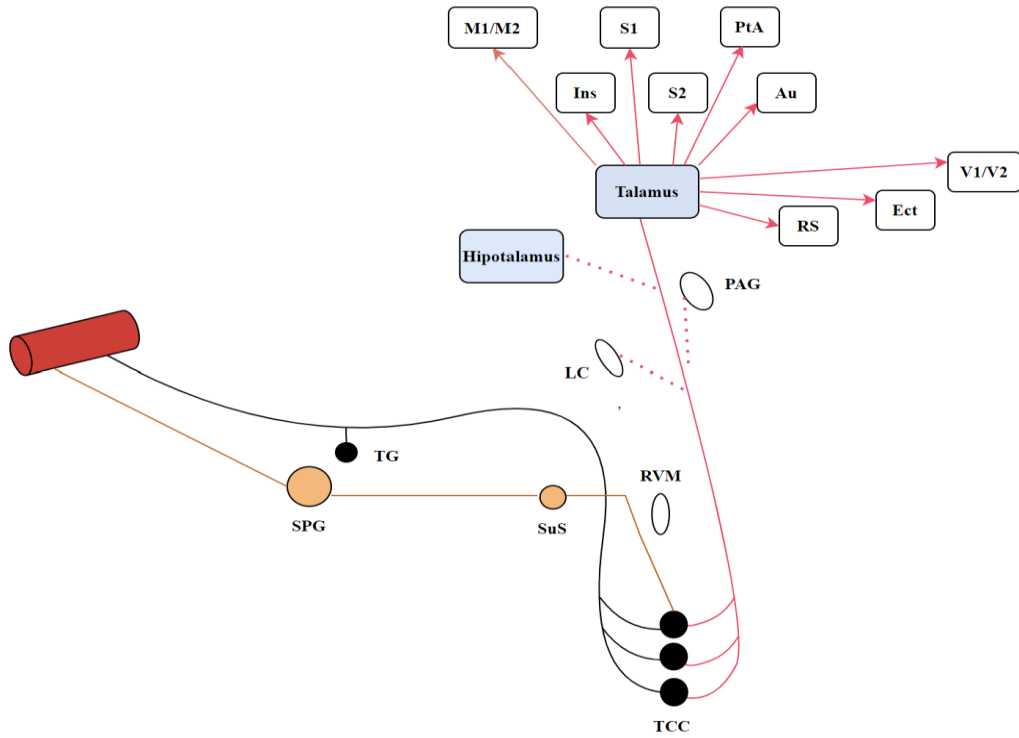
Prodrom dönemi inceleyen bir PET çalışmasında posterolateral hipotalamus, orta beyin tegmental alan, periakvaduktal gri madde, dorsal pons ve oksipital, temporal, prefrontal korteksi içeren kortikal alanlarda aktivasyon gösterilmiştir [50].

Tek bir aurasız migren hastasında 30 gün boyunca yapılan günlük fMRI kayıtlarında, interiktal döneme kıyasla iktal dönemde rostral ponsta güçlü ve spesifik aktivasyon gözlenmiştir. Prodromal dönemde trigeminal nosiseptif uyarıya yanıt olarak hipotalamik aktivitenin arttığı, atakların sebebinin hipotalamus ile beyin sapı bağlantısındaki fonksiyonel değişikliklere bağlı olabileceği bildirilmiştir [51].

Aura dönemi bir saatten kısa süreli olduğu için nörogörüntüleme çalışmalarında incelenmesi zor olan bir dönemdir. Yapılan çalışmalarda aura semptomları sırasında görsel korteks aşırı uyarılabilirken, negatif görsel aura semptomları sırasında nöronal aktivitenin azaldığı gösterilmiştir [52]. Kortekste (kortikal nöronlarda ve glial hücrelerde) oluşan geçici depolarizasyon dalgası, kortikal yayılan depresyon (KYD) olarak ifade edilir, migren aura döneminin fizyolojik temelinde rol aldığı düşünülür [1]. Kortikal yayılan depresyon dalgası transmembran iyon gradiyentinde değişikliğe yol açar, oksipital lobdan başlayarak serebral hemisfer boyunca yaklaşık 2-4 mm/dakika hızla yayılır. Aura sonrası baş ağrısının KYD aracılığıyla trigeminovasküler sistemdeki meningeal nosiseptörlerin aktivasyonu sonucu gerçekleştiği düşünülmektedir ve hayvan deneyinde gösterilmiştir [53].

Migren atak patofizyolojisinde önemli olan trigeminovasküler sistem, periferde kraniyal kan damarlarını ve meninksleri innerve eden ve santral olarak beyin sapı, üst servikal korda projeksiyonu olan trigeminal ganglion (TG) içindeki bipolar hücreleri içerir [54]. Triginovasküler sistem periferden ince miyelinli A-delta ve miyelinsiz C-liflerinden kaynaklanan nosiseptif bilgiyi santral bölgelere ulaştırır. Ekstrakraniyal kaslardan ve intrakraniyal beyin zarlarından (pia mater ve dura mater) gelen afferent bilgiler, öncelikle trigeminal sinirin ilk dalı olan oftalmik sinir aracılığıyla beyin sapı, talamus ve kortekse doğru iletilir [55]. Triginovasküler sistemin dışında kalan perikraniyal ve parasipinal kaslardan gelen afferent bilgiler majör oksipital sinir tarafından trigeminal nükleusa iletilir. Trigeminal nükleus kaudalde üst servikal kök ganglionu (C1-C2) arka boynuzundan gelen liflerle birleşerek trigeminoservikal kompleksi (TCC) oluşturur. Trigeminal ganglion ve TCC'den gelen ikinci sıra nöronlar üçüncü sıra talamokortikal nöronlarla sinaps yapan trigeminotalamik yol

boyunca yükselirler. Bu nöronlar başlıca ağrının lokalize olduğu primer ve sekonder somatosensoriyel korteks (S1/S2) ve insular kortekse, pariyetal assosiasyon (PtA), işitsel (Au), ektorinal (Ect), retrosplenial (RS), görsel (V1/V2) ve motor kortekslere (M1/M2) projekte olur. Bu trigeminotalamik nöronların kortekse projeksiyonları migren ağrısının algılanmasına ek olarak fotofobi, fonofobi, allodini ve osmofobi semptomlarının oluşumuna katkıda bulunur [56]. Doğrudan ve dolaylı yükselen projeksiyonlar ayrıca hipotalamusta ve beyin sapında bulunan lokus seruleus (LC), periakvaduktal gri maddede (PAG) de mevcuttur. Trigeminoservikal kompleks, superior salivatuvar nükleus (SuS) aracılığıyla sfenopalatin ganglion (SPG) ile bağlantı sağlar. Bu bağlantı sfenopalatin ganglion (SPG) aracılığıyla ekstra ve intrakraniyal yapıların parasempatik innervasyonunu sağlar [1] (Şekil 5).



Şekil 5. Trigemino-vasküler Sistem Anatomisi - Asendan (Çıkan) Yollar

Au: İşitsel (Auditory) Korteks, **Ect:** Ektorinal Korteks, **Ins:** İnsula, **LC:** Lokus Seruleus, **M1/M2:** Primer ve Sekonder Motor Korteks, **PAG:** Periaquaduktal Gri Madde, **PtA:** Pariyetal Assosiasyon Korteksi, **RS:** Retrosplenial Korteks, **RVM:** Rostral Ventromedial Medulla, **S1/S2:** Primer ve Sekonder Somatosensoriyel Korteks **SPG:** Sfenopalatin Ganglion, **SuS:** Superior Salivatuvar Nükleus, **TG:** Trigeminal Ganglion, **TCC:** Trigeminoservikal kompleks, **V1/V2:** Primer ve Sekonder Görsel Korteks

Migren atağının baş ağrısı fazının sonlanmasını takip eden postdrom dönemi ve bulguları migren hastalarının hepsinde her atakta yaşanmayabilir. Yapılan çalışmalarda postdrom döneminde hipotalamus ve görsel kortekste artmış uyarılabilirlik olduğu gösterilmiştir [52].

Migren patofizyolojisinde rol oynayan mekanizmalar ile ilgili çeşitli görüşler bulunmaktadır. Başlıca iki karşıt hipotez migren atağı başlangıcının periferik orjinli veya santral orjinli olduğunu öne süren görüşlerdir. Periferik başlangıç yaklaşımına göre trigeminovasküler sistemdeki primer nöronların direkt veya dolaylı aktivasyonu/duyarlılaşması ile gerçekleştiği düşünülmektedir [55]. Periferik nosiseptif uyarı ile trigeminal sinir liflerinden kalsitonin geni ile ilişkili peptit (calcitonin-gene related peptide - CGRP), P maddesi (substance P), pitüiter adenilat siklaz aktive edici peptid (pituitary adenylate cyclase-activating peptide - PACAP), nitrik oksit salınır, lokal enflamatuvar reaksiyon oluşur ve intrakraniyal arterlerin genişlemesine katkıda bulunur [1]. Trigeminal sinirden salınan CGRP molekülü migrende ağrı iletiminde rol oynayan bir vazoaaktif peptittir. Migren patofizyolojisinde bu molekülün keşfiyle birlikte CGRP reseptörüne ve CGRP molekülüne karşı geliştirilen tedaviler günümüzde migren profilaksi tedavisinde kullanılmaktadır [57, 58].

Migren atağının santral başlangıçlı olduğunu savunan görüşler KYD, hipotalamik aktivasyon ve beyin sapı aktivasyonu bulgularını öne sürmektedir [1, 59]. Preklinik hayvan deneyinde KYD'nin periferik ve santral trigeminovasküler nöronları aktive ettiği gösterilmiştir [60]. Migrene eşlik edebilen fotofobi, fonofobi, osmofobi ve allodini bulgularının migren beyninde uyarılabilirlik artışı (hipereksitabilite) veya aşırı duyarlılığa bağlı olduğu düşünülmektedir [61, 62].

2.1.5 Klinik Özellikler

Migren, diğer ilişkili semptomlarla birlikte tekrarlayan baş ağrısı atakları ile karakterize, toplumda oldukça yaygın görülen bir nörolojik hastalıktır. Migren multifazik bir nörolojik hastalıktır ve bu süreçler beş temel kategoride incelebilir: atağa ait 4 dönem (prodrom, aura, baş ağrısı, postdrom) ve ataklar arası dönem (interiktal) (Şekil 4) [45]. İnteriktal dönem, iki atak arası dönemi ifade eder. Bu dönemde hastalarda genetik yatkınlık, bir takım tetikleyici faktörler ve çevresel

faktörlerin etkisiyle migren atağı tetiklenebilir. Hastalar migren ataklarını tetikleyen stres, aç kalma, fazla uyuma/uykusuzluk, kokular, alkol, belirli gıdalar, hava durumu değişiklikleri, menstrüel dönem gibi bir takım etkenler bildirmişlerdir [63].

Her bir döneme ait belirti ve semptomlar periferik ve merkezi sinir sisteminde farklı bölgelerin işleviyle oluşmaktadır. Migren atağı patofizyoloji bölümünde belirtildiği gibi en son aşamada trigeminovasküler sistemin aktivasyonu ile olur. Atağa ait dönemlerdeki klinik bulgulardan sırasıyla bahsedilecektir. Tüm migren hastaları migren atağının potansiyel aşamalarının hepsini yaşamayabilir. Bazı kişilerde aura hiç görülmezken, bazılarında baş ağrısız aura dönemleri görülebilmekte hatta aynı kişide dönemsel olarak auralı ve aurasız migren atakları görülebilmektedir.

2.1.5.1 Prodrom

Migrenli insanların yaklaşık %80 i baş ağrısı veya aura başlamadan saatler/günler önce birtakım semptomların olduğunu belirtmişlerdir. Prodrom dönemi olarak tanımlanan bu süreçteki bulgular başlıca yorgunluk, emosyonel değişiklikler, konsantrasyon güçlüğü, boyun ağrısı/tutulması, ışık/ses/koku hassasiyeti, bulantı, bulanık görme, aşırı esneme, aşırı susama, sık idrara çıkma olarak sayılabilir [1, 3, 44].

2.1.5.2 Aura

Migren hastalarının yaklaşık üçte birinde aura görülür [64]. Auralı migren hastalarının çoğunda aurasız migren atakları da ortaya çıkar. Aura, yavaş gelişen fokal bir nörolojik semptomdur. Tipik aura, ICHD-3 auralı migren tanı kriterlerinde de belirtildiği gibi, en az 5 dakika sürer ve yaklaşık 60 dakika içinde sonlanır. Sıklıkla aura belirtileri baş ağrısı evresi öncesinde sonlanır. Daha nadir olarak sonrasında baş ağrısı olmaksızın meydana gelebilir, ‘baş ağrısız aura’ olarak ifade edilir.

En sık tanımlanan migren aurası görsel auralardır [65]. Başlıca görsel auralar ışık parlamaları, geometrik şekiller, sintilasyon skotomu (parıldayan beyaz veya renkli ışıklar ve ardından kör nokta), fortifikasyon spektrumu (zikzak çizgiler), metamorfopsi (nesnelerin şeklinin algılanmasında değişiklik), mikropsi, makropsi olarak sayılabilir.

İkinci en yaygın aura türü duyuşsal auradır; genellikle tek taraflı, yavaş yayılan paresteziyi takiben uyuşma şeklindedir [66]. En yaygın duyuşsal aura yüz ve/veya üst ekstremitelerde gelişen parestezi ve uyuşmadır [3, 67]. Dil aurası, hafiften şiddetli afaziye kadar değişebilen üçüncü en yaygın aura türüdür. Motor aura ailesel hemiplejik migrende tanımlanan ve en az görülen aura türüdür. Sıklıkla tek taraflı uzuv ve yüz kaslarında güçsüzlük şeklindedir [66].

2.1.5.3 Baş Ağrısı

ICHHD-3 tanı aurasız migren tanı kriterlerinde belirtildiği gibi migren baş ağrısının tipik özellikleri: 4-72 saat süreli, tek taraflı zonklayıcı tarzda, orta şiddetli veya şiddetli olması, rutin fiziksel aktiviteyle kötüleşme ve mide bulantısı ve/veya kusmanın olması, fotofobi ve fonofobinin eşlik etmesidir [3]. Baş ağrısı döneminde eşlik edebilen başlıca semptomlar; fotofobi, fonofobi, osmofobi, kutanöz allodini, bulantı ve kusma olarak sayılabilir. Osmofobi, migren tanı kriterinin bir parçası olmasa da, varlığının migren için spesifik olduğu kabul edilir [68]. Suzuki ve arkadaşlarının migren hastalarında yapmış olduğu çalışma çoklu duyuşsal aşırı duyarlılık semptomlarının (fotofobi, fonofobi ve osmofobi) baş ağrısına bağlı engellilik üzerinde önemli etkileri olduğunu göstermiştir [69].

2.1.5.4 Postdrom

Postdrom dönemi, baş ağrısının sonlanması ile hastanın tamamen atak öncesi bazal haline döndüğü aralıkta, 48 saate kadar uzayabilen, dönem olarak tanımlanır. Semptomları başlıca yorgunluk, boyun tutulması, uyku hali, artık etki, diürez, iştahsızlık, konsantrasyon güçlüğü gibi sıralanabilir [1, 3, 44].

2.1.5.5 İnteriktal Dönem

Migrenin interiktal dönemi günümüze kadar migren hastalık patofizyolojisinin anlaşılması ve tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi için araştırılmıştır. Hastalarda bu dönemde neredeyse semptom yoktur [45] ancak hastalar tarafından sıklıkla ışığa, sese

ve kokuya karşı aşırı duyarlılık, kognitif bozukluk ve dengesizlik hissi gibi bulgular bildirilmiştir [44, 70, 71]. Bu dönemde gözlenebilen emosyonel değişiklikler, artmış duyuşal duyarlılık gibi eşlik eden bulgular migrenli bireylerde yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir [72].

2.1.6 Tanı Kriterleri

Uluslararası Baş Ağrısı Derneği Baş Ağrısı Sınıflandırma Komitesi ilk defa 1988 yılında migren tanı kriterlerini belirlemiştir [23]. Günümüze kadar 3 kez daha yenilenerek sırasıyla: 2004'te Uluslararası Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflandırması 2. Baskısı (ICHD-2), 2013'te ICHD-3 beta versiyonu ve 2018'te en güncel hali ile Uluslararası Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflandırması 3. Baskısı'nda (ICHD-3) tanımlanmıştır [3].

Aurasız migren en sık görülen alt tipidir ve tanım olarak: 4-72 saat süren ataklarla kendini gösteren tekrarlayıcı baş ağrısı ve baş ağrısının tipik özellikleri: Tek taraflı zonklayıcı tarzda, orta şiddetli veya şiddetli olması, rutin fiziksel aktiviteyle kötüleşme ve mide bulantısı ve/veya kusmanın olması, fotofobi ve fonofobinin eşlik etmesidir.

Auralı migrende ise tam düzelen tek yanlı, görsel, duysal veya santral sinir sistemi ile ilişkili diğer belirtilerle kendini gösteren, sıklıkla basamaklı gelişen dakikalar süren yineleyici ataklar mevcuttur. Aura semptomlarından sonra sıklıkla baş ağrısı ve migren ile ilişkili belirtiler izlenir. Tipik auralı migren, beyin sapı auralı migren, hemiplejik migren ve retinal migren olmak üzere 4 alt grup olarak tanımlanmıştır.

Kronik migren ICHD-3'te 3 aydan uzun süre boyunca ayda 15 veya daha çok baş ağrılı günü olan, ayda en az 8 gün migren özelliklerini taşıyan baş ağrısının olması şeklinde tanımlanmıştır. Ayda 14 ve daha az gün baş ağrısı olması ise epizodik migren (EM) olarak adlandırılır [3].

Aurasız migren, auralı migren ve kronik migren ICHD-3 tanı kriterleri aşağıda tablolarda gösterilmiştir (Tablo 2,3,4).

Tablo 2. Aurasız Migren Tanı Kriterleri

-
- A. B-D kriterlerine uyan en az 5 atak
 - B. 4-72 saat arası süren baş ağrısı atakları (tedavisiz ya da başarısız tedavisi ile)
 - C. Baş ağrısı aşağıdakilerden en az iki özelliği taşımalıdır:
 - 1. Tek taraflı yerleşim
 - 2. Zonklayıcı karakter
 - 3. Orta şiddetli ya da şiddetli ağrı
 - 4. Rutin fiziksel aktiviteyle kötüleşme ya da rutin fiziksel aktiviteden kaçınmaya neden olma
 - D. Baş ağrısı sırasında aşağıdakilerden en az biri görülür:
 - 1. Mide bulantısı ve/veya kusma
 - 2. Fotofobi ve fonofobi
 - E. Sınıflamada yer alan başka bir baş ağrısı tanısı ile açıklanamamaktadır.
-

Tablo 3. Auralı Migren Tanı Kriterleri

-
- A. B ve C kriterlerine uyan en az 2 atak
 - B. Bir veya daha fazla tam düzelen aura semptomu
 - 1. Görsel
 - 2. Duysal
 - 3. Konuşma ve/veya dil
 - 4. Motor
 - 5. Beyin sapı
 - 6. Retinal
 - C. Altı karakteristik bulgudan en az 3'ü
 - 1. 5 dakika ya da daha uzun sürede basamaklı ilerleme gösteren en az bir aura semptomu
 - 2. İki ya da daha fazla aura semptomu art arda gelişir
 - 3. Her bir aura semptomu 5-60 dakikada sürer
 - 4. En az bir aura semptomu tek taraflıdır
 - 5. En az bir aura semptomu pozitifdir
 - 6. Auraya eşlik eden ya da takiben 60 dakika içinde baş ağrısı ortaya çıkar
 - D. Sınıflamada yer alan başka bir baş ağrısı tanısı ile açıklanamamaktadır.
-

Tablo 4. Kronik Migren Tanı Kriterleri

-
- A. Migren veya gerilim tipi baş ağrısı benzeri, 3 aydan fazla süre boyunca ayda 15 veya daha çok gün olan, B ve C kriterlerine uyan
 - B. Aurasız migren kriterlerine uyan en az 5 veya auralı migren kriterlerine uyan en az 2 atak geçirmiş hastada gelişmesi
 - C. 3 aydan uzun süreyle, ayda en az 8 gün aşağıdaki özelliklerden herhangi birine uyması:
 - 1. Aurasız migren kriterleri
 - 2. Auralı migren kriterleri
 - 3. Hasta tarafından başlangıçta migren olduğunun düşünülmesi ve triptan veya ergot türevleri ile iyileşmesi
 - D. Sınıflamada yer alan başka bir baş ağrısı tanısı ile açıklanamamaktadır.
-

2.2 Migren ve Allodini

Allodini, normalde ağrı hissi uyandırmayacak uyarandan kaynaklanan ağrı veya rahatsızlık hissidir [3]. Migren hastalarının yarısından fazlasında allodini varlığı bildirilmiştir [73]. Migren atağı sırasında saçlı deriye dokunmak, saç taramak, takı takmak, gözlük takmak, kontakt lens kullanmak, soğuk/sıcak su ile yüzü yıkamak gibi aktivitelerin allodiniyi tetikleyebildiği bilinmektedir. En sık allodini yerleşim yeri sefalik bölge olmakla birlikte sefalik ve ekstra sefalik bölgelerde beraber veya sadece ekstra sefalik bölgede (üst ekstremiteler, gövde) görülebilmektedir. Kutanöz allodini migren hastalık süresi ve atak sıklığı ile ilişkili bulunmuştur [74]. Allodini sıklıkla migren atağı sırasında görülebilirken kronik süreçlerin de etkisiyle atak dışı dönemde de devam edebilir. Atak sıklığı, obezite gibi faktörler migrende kronikleşmeyle ilişkili risk faktörleri olduğundan atak sıklığını azaltarak allodininin azaltılması progresyonu önlemekte hedeflenebilir [75].

Migren patofizyolojisinde, endojen mediatörler ile trigeminovasküler sistemde uyaran eşliğinin düşmesi ve oluşan yanıt büyüklüğünün artmasıyla periferik duyarlılaşma gelişir. Periferik duyarlılaşma sonucu trigeminoservikal kompleks, talamus ve korteks nöronlarına çok sık uyarı gitmesi santral duyarlılaşmaya neden olarak allodiniye neden olabilir [48]. Periferik veya santral duyarlılık gelişmiş bir migrenli bireyde kalın miyelinli A liflerinin uyarılmasını tetikleyen normalde ağrı oluşturmayacak uyarılar allodiniyi tetikleyebilir [76]. Baş ve yüz bölgesindeki (sefalik) allodini spinal trigeminal nükleusun duyarlılaşması sonucu gelişir. Ekstra sefalik allodini gelişiminde ise talamik duyarlılaşma sorumlu tutulmaktadır [77].

2.3 Migren ve Fotofobi

Fotofobi, genellikle kaçınmaya neden olan, normal seviyelerde bile ışığa karşı aşırı duyarlılık olması olarak tanımlanmıştır [3]. Fotofobi yalnızca migrene özgü bir durum değildir. Fotofobi ve baş ağrısının eşlik ettiği diğer hastalıklar; primer baş ağrılarından gerilim tipi baş ağrısı, küme baş ağrısı, ağrılı kranial nöropatilerden trigeminal nevralji, ağrılı optik nörit (Multiple Skleroz) ve sekonder baş ağrısı nedenlerinden travmatik beyin hasarı, menenjit, travmatik olmayan subaraknoid

kanama, akut aç kapaaması glokomu, gözün enflamatuvar hastalıkları olarak sıralanabilir [4, 78-83]. Fotofobi ayrıca kuru göz, retinal distrofiler, retinitis pigmentoza, blefarospazm ve supranükleer palsi gibi hastalıklarda, barbitürat ve benzodiazepin gibi bazı ilaç kullanımlarında da görülebilir [84].

Migren tanı kriterlerinde olan ve migren hastalarının yaklaşık %80'inde görülen fotofobi, sıklıkla baş ağrısının ışıkla şiddetlenmesi, ışığa karşı anormal hassasiyet, gözde rahatsızlık hissi/ağrı olarak bildirilir [81]. Migreni olan bireylerin yaklaşık %50'si en rahatsız edici semptomun fotofobi olduğunu belirtmiştir [9]. Migren tanı kriterlerinde baş ağrısına eşlik eden bulgular içerisinde değerlendirilen fotofobi yalnızca iktal dönemde değil interiktal dönemde de görülebilir [6-8].

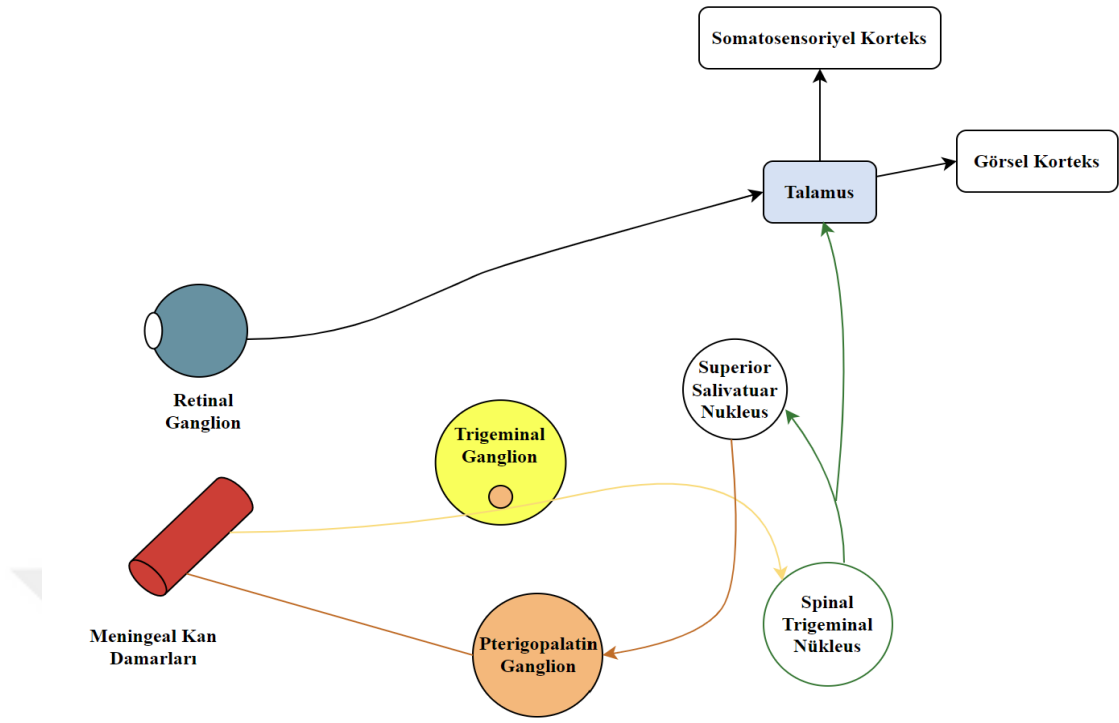
Migrene bağlı engellikte hem ataklar sırasında şiddetli baş ağrısı varlığının, bulantı ve/veya kusma, fotofobi ve fonofobi eşlik etmesinin, karanlık ve sessiz alanda dinlenme ihtiyacı olmasının yanı sıra interiktal dönemde fotofobi varlığının da etkisi bilinmektedir. Fotofobi varlığının baş ağrısına bağlı gelişen engelliliği arttırdığı bildirilmiştir [69]. Bir başka çalışmada ise şiddetli fotofobi varlığının iş verimliliğinin azalması ve migrene bağlı engellilik ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [85]. Bu nedenle migrene bağlı fotofobinin de sorgulanması migrenli bireylerde hastalığa bağlı engellilik oluşumunu saptamak, tedavi etkinliğini değerlendirmek açısından önemlidir. Fotofobi çeşitli çalışmalarda birtakım ölçeklerle değerlendirilmiştir [10, 80, 85-88]. Migren ilişkili fotofobiyi, iktal ve interiktal dönemin her ikisini de bir arada, değerlendiren 12 maddelik Utah Fotofobi Semptom Etki Skalası (UPSIS-12) kullanılabilecek ölçeklerden biridir [10, 87].

Fotofobinin nörobiyolojisi son yıllarda farklı bakış açılarıyla ele alınmış olup hem migrene hem de diğer hastalıklara bağlı fotofobi gelişiminin anatomik ve moleküler temelleri açıklanmaya çalışılmıştır [4, 78, 83, 84, 89-94]. Migren ve diğer baş ağrılarının eşlik ettiği hastalıklara (küme baş ağrısı, trigeminal nevralji, travmatik beyin hasarı, menenjit, subaraknoid kanama vb.) ve göz hastalıklarına (kuru göz, üveit, akut aç kapaaması glokomu vb.) bağlı gelişen fotofobide trigeminal sinirin, trigeminotalamik yolağın ortak rol oynadığı düşünülmektedir [78, 82, 83, 91]. Migren ilişkili fotofobinin olası mekanizmaları arasında görsel korteksten trigeminal sisteme gelen girdilerin artması, görsel kortekste uyarılabilirlik artışı ve beyin sapının anormal habitüasyonu gibi görüşler yer alır [5]. Ayrıca aurasız migren hastalarında iktal

fotofobinin hipotalamus aracılığıyla geliştiği de öne sürülmüştür [95]. İnteriktal dönemde fotofobinin değerlendirildiği bir PET çalışmasında yalnızca ışıklı uyaran uygulandığında kontrol grubunda görsel korteks aktivasyonu gözlenmemiş, her iki grupta da ışıklı uyaranla birlikte ağırlı uyaran uygulandığında migren grubunda daha güçlü görsel korteks yanıtları gösterilmiştir [96]. İktal dönemde fotofobiye inceleleyen bir PET çalışmasında ise görsel kortekste hipereksitabilite gösterilmiş, fotofobinin preiktal ve postiktal dönemde beyin sapı tarafından, iktal dönemde ise trigeminal nosisepsiyona bağlı olarak kontrol ediliyor olabileceği hipotezi geliştirilmiştir [97].

Migren ilişkili fotofobide rol oynayan mekanizma retino-talamo-kortikal nöronları içeren yolak ile açıklanmıştır (Şekil 6). Bu yolakta ağrı sinyalleri trigeminal ganglion (birinci sıra), spinal trigeminal nükleus (ikinci sıra), talamus (üçüncü sıra) nöronları ile somatosensoriyel ve görsel korteks dahil çok sayıda kortikal bölgelere iletilir. Retinadan gelen fotik sinyaller (retinal ganglion hücreleri ile) talamik nöronlara iletilir ve aynı zamanda meningeal kan damarlarından iletilen nosiseptif bilgi trigeminotalamik yolak ile talamusa ulaşır. Talamusa ulaşan bu girdilerin somatosensoriyel kortekse iletilmesiyle migren baş ağrısının ışıkla kötüleşmesine neden olduğu, görsel kortekse iletilmesiyle de artmış ışık hassasiyetinin geliştiği öne sürülmüştür [94].

Retinal görsel yollar; intrinsik ışık duyarlı retinal ganglion hücreleri (ipRGC), koni (fotopik-ışık adaptasyonlu) ve çubuk (skotopik-karanlık adaptasyonlu) hücreleri olarak sayılabilir. Melanopsin ekspresyonu yapan ipRGC, görüntü oluşturmeyen ışık algısını beyne iletir ve sirkadiyen döngüde ışık bilgisini iletir, pupiller ışık refleksinde yer alır [98]. Koni hücreleri renkli görmede, çubuk hücreleri ise karanlık ortamda görmede daha aktif rol alır [8, 92, 93]. Koni/çubuk hücreleri aracılığıyla olan retinal yolak optik sinir ile ilerleyerek devamında talamusa uğradıktan sonra görsel kortekse ulaşır.



Şekil 6. Migrene bağlı fotofobide rol oynadığı düşünülen retino-talamo-kortikal nöral yollar [94]

Noseda ve arkadaşları migrende fotofobi ile ilgili çok sayıda araştırma yapmıştır. Kör migren hastalarında yaptıkları çalışmada ışık ile baş ağrısında kötüleşmenin görüntü oluşturmeyan ışık algısının olduğu hastalarda var olduğu fakat optik sinirini veya gözünü kaybetmiş hastalarda bulunmadığı gösterilmiştir. Ayrıca aynı grubun yaptığı hayvan çalışması ile retinadan ışık algısını alan (görüntü oluşturmeyan) ve dura materden kortikal bölgelere projeksiyonu olan trigeminovasküler talamik nöron alt kümesinin (posterior talamusta) aktivitesinin ışık ile modüle edildiği saptanmıştır [99].

Işığın rengine (koni hücreleri aracılı) ve yoğunluğuna (koni/çubuk hücreleri, ipRGC aracılı) bağlı olarak, bireylerin duyarlılığına göre fotofobi seviyesi değişebilmektedir. Nir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, migren hastalarının iktal ve interiktal döneminde farklı ışık renklerinde artan ışık yoğunluğuna bağlı olarak baş ağrısı seviyesinin arttığı; beyaz, mavi, amber ve kırmızı rengin hastaların %80'inde, yeşil rengin hastaların %40'ında baş ağrısını artırdığı, kontrol grubu ile kıyaslandığında renk ayrımının migrenli bireylere özgü olduğu bulunmuştur [8].

Trigeminovasküler sistem migren nörobiyolojisinde görev alan CGRP ve PACAP nöropeptidlerinin fotofobi ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. CGRP reseptöründe fonksiyon kazanımı mutasyonu olan farelerde, CGRP enjeksiyonu sonrası ışıktan kaçınma davranışı gösterdikleri gözlenmiştir [100]. Preklinik çalışmalarda, CGRP'nin periferik ve santral enjeksiyondan sonra farelerde ışıktan kaçınma davranışı gözlenmiş, klinik olarak etkili iki migren ilacı sumatriptan ve CGRP bloke edici monoklonal antikor uygulandığında periferik CGRP'nin neden olduğu ışıktan kaçınma davranışlarını zayıflattığı gözlenmiştir [101]. CGRP molekülüne karşı geliştirilen monoklonal antikorlardan biri olan galcanezumab tedavisinin kullanıldığı migren hastalarında yapılan çalışmada hastaların %68'inde iktal fotofobinin azaldığı bildirilmiştir [102]. Fotofobi araştırılırken PACAP ile ilgili yapılan çalışmalar henüz çok yenidir. Nitrogliserin ile fotofobi yanıtı incelendiğinde PACAP geni silinmiş farelerde ışıktan kaçınma yanıtının oldukça azalmış olduğu ve trigeminal duyarlılık gelişmediği gösterilmiştir [103].

Pupil ışık refleksinin de fotofobi ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Pupil ışık refleksi, koni/çubuk-ipRGC fotoreseptörlerinden gelen fotik sinyallerinin Edinger-Westphal nükleusuna iletildiği ve siliyer ganglion yoluyla pupil daralmasına neden olan parasempatik yolu içerir. Kronik migrenlilerde daha belirgin olan interiktal düşük fotofobi eşiğinin anormal pupil ışık refleksi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [104].

Tüm bu çalışmalar ve açıklamalar ışığında fotofobinin, koni/çubuk hücreleri aracılı görüntü oluşturan yolların sağlam bir optik sinir aracılığıyla ve melanopsin aracılı görüntü oluşturmeyan (ipRGC) görsel yolların optik sinir bağımsız/ aracılığıyla ışık bilgisini talamus, primer/sekonder görsel korteks, somatosensoriyel korteks, otonomik ve emosyonel regülasyon ile ilişkili çok sayıda kortikal ve subkortikal beyin bölgelerine aktarmasıyla gerçekleştiği söylenebilir [81, 84, 105].

2.4 Migrende Nörofizyolojik Çalışmalar

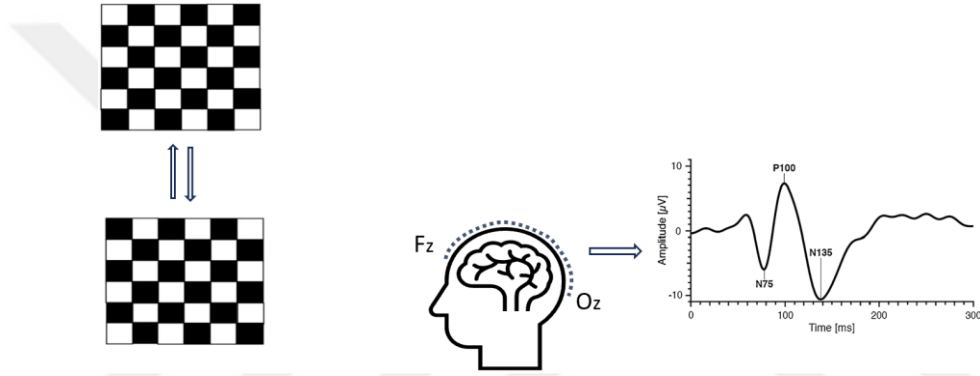
2.4.1 Görsel Uyarılmış Potansiyeller

Görsel Uyarılmış Potansiyeller (GUP) çeşitli görsel uyarılar sonucu ortaya çıkan kortikal yanıtların kaydedilmesi ile elde edilir. Kortikal yanıtlar yüzey elektrodları ve

amplifikatörler kullanılarak kaydedilirler. GUP kayıt tekniği ve temel parametreleri ile ilgili standartlar ISCEV tarafından güncel olarak 2016 yılında yayınlanmıştır [106].

Uyarılar patern GUP (pGUP) yönteminde dama tahtası görüntüsündeki karelerinin birbiri ardı sıra değişmesi (tersine çevrilme) şeklinde (Şekil 7), flaş GUP (fGUP) yönteminde ışıık flaşı uyarını şeklindedir. Flaş GUP, kooperasyonu iyi olmayanlarda, anestezi altında ve çocuklarda kullanımı tercih edilir. Patern GUP kayıtlaması yapılabilmesi için kişinin kooperasyonu önemlidir.

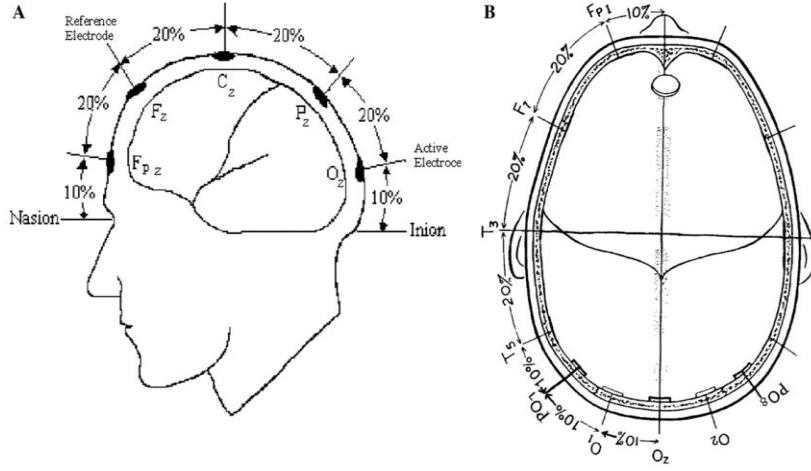
ISCEV standartlarına göre 2016'da güncellenen pGUP kayıtlaması için gereken bazı temel parametreler aşağıda açıklanacaktır [106].



Şekil 7. Patern GUP dama tahtası uyarınının siyah beyaz karelerin ardı sıra değişmesiyle kayıtlanan dalga formu temsili

2.4.1.1 Elektrodlar ve Elektrod yerleşimi

Cilt yüzey elektrodlarının standart gümüş, gümüş klorid ya da altın disk yüzey elektrodları elektrodlar olması önerilir. Elektrod-cilt iletim empedansının 20-40 Hz arasında 5 k Ω değerinin altında olması önerilir. Kafatası elektrodları uluslararası 10/20 sisteminde belirtilen kemik referans noktalarına göre yerleştirilmelidir (Şekil 8). Anterior/posterior orta hat ölçümleri nasiyon ve iniyon'un verteks üzerinden mesafesi göz önünde bulundurularak ölçülür. Aktif elektrod Oz'de görme korteksi üzerine, referans elektrod Fz'ye yerleştirilir. Toprak elektrod genellikle alın, verteks (Cz), mastoid, kulak memesi (A1 ve A2) bölgelerine yerleştirilir.



Şekil 8. GUP tetkiki için elektrotların Uluslararası 10/20 sistemine göre yerleşimi [106]

2.4.1.2 Patern Uyarım

Tüm standart patern uyarıları, eşit kenarları olan karelerden oluşan yüksek kontrastlı, siyah-beyaz dama tahtalarıdır. Uyarın görüntüleme mesafesinin 50 ile 150 cm arasında olması önerilmiştir.

2.4.1.3 Alan ve Kare Büyüklüğü

Patern uyarılar, göze yönelik derece ($^{\circ}$) veya yay dakikası (min) cinsinden tek bir karenin kenarının oluşturduğu görsel açıyla tanımlanır ($1^{\circ} = 60$ dakika). Tüm kareler eşit kenarlı olmalı ve eşit sayıda açık ve koyu kare bulunmalıdır. Kare alan kullanılmasına gerek yoktur ancak genişlik ve yükseklik arasındaki en boy oranı 4:3'ü geçmemesi önerilmiştir. Sabitleme noktası kullanıldığında, sahanın ortasında bulunan dört karenin köşesine yerleştirilmelidir.

2.4.1.4 Luminans (parlaklık) ve Kontrast

Patern uyarıda luminans metrekare başına kandela ($\text{cd}\cdot\text{m}^{-2}$) ile ölçülmelidir. 50 $\text{cd}\cdot\text{m}^{-2}$ 'lik ortalama fotopik parlaklık (kabul edilebilir aralık 40-60 $\text{cd}\cdot\text{m}^{-2}$) önerilir.

Siyah ve beyaz kareler arasındaki kontrast yüksek olmalıdır. Michelson kontrastı ($\{[L_{\max}-L_{\min}]/[L_{\max}+L_{\min}]\} \times 100$) en az %80 olmalıdır. ($L_{\max}$: beyaz karelerin maksimum luminansı, $L_{\min}$: siyah karelerin minimum luminansı). Uyarı ekranının ortalama parlaklığı, dama tahtasının tersine çevrilmesi sırasında değişmeyecek şekilde olmalıdır. Ortalama luminans miktarı merkezde ve çevrede eşit olmalıdır.

2.4.1.5 Patern tersine çeviren (Pattern-reversal) Uyarımlar

Patern tersine çeviren (Pattern-reversal) protokolü için, siyah ve beyaz kareler ekranın parlaklığında genel bir değişiklik olmaksızın fazı (tersine) aniden değiştirir (yani siyahtan beyaza ve beyazdan siyaha). Bu gereksinimi karşılamak için ekranda eşit sayıda açık ve koyu kare bulunmalıdır. Standart GUP testi için kullanılan ekranlar, ortalama parlaklığı ile senkronize edilmeli ve geçici parlaklık bozulmalarını önleyecek şekilde tasarlanmalıdır. Standart pGUP'lar, saniyede $2,0 \pm 0,2$ geri dönüş (rps) ters oranı kullanılarak elde edilmelidir (tam bir döngü iki geri dönüş içerdiğinden bu, $1,0 \pm 0,1$ Hz'ye karşılık gelir). Belirli bir standart pGUP testi için, kullanıcıların kare genişliğini (hem büyük hem de küçük kareler için), uyarım hızını (saniyedeki ters çevirme cinsinden), ortalama ters çevirme sayısını, ortalama parlaklığı, Michelson kontrastını ve alan boyutunu belirtmesi gerekir.

2.4.1.6 Kayıt Parametreleri

50–60 Hz aralığında minimum giriş empedansı $10 \text{ M}\Omega$ olan DC amplifikatörler (yükselticiler) veya AC bağlantılı amplifikatörler kullanılabilir. Yükseltici sistemleri, tıbbi kayıt sistemlerine yönelik mevcut güvenlik standartlarına uygun olarak hastadan elektriksel olarak izole edilmelidir. Bant geçiren amplifikatörlerin kayıt frekans bandı 1 ila 100 Hz aralığını içermelidir. Çentik filtreleri (şebeke hattı frekansındaki sinyalleri baskılayan), sinyali azaltabileceği veya bozabileceği için kontrendikedir. Minimum örnekleme hızının 1000 Hz (nokta başına 1 ms) olması önerilir.

Uyarıcılar arasındaki farklardan kaynaklanan pik (tepe) zamanlarındaki varyasyonları önlemek için, pikler uyarı başlangıcının ortası noktasındaki sıfır zamanından ölçülmelidir. Sıfır zamanı bazı sistemlerde farklı şekilde tanımlanır

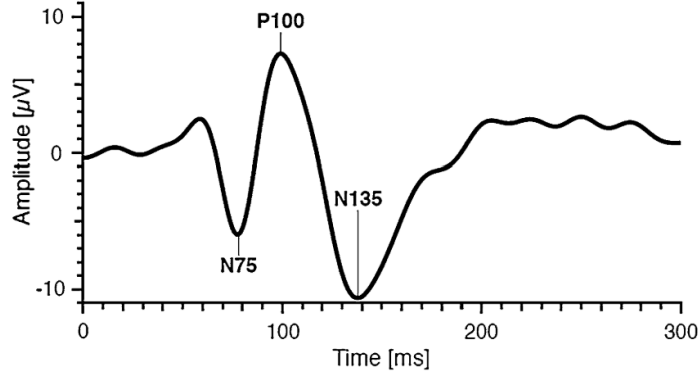
(genellikle orta nokta yerine ekran yenilemenin başlangıcında). Bu kabul edilebilir ancak raporlarda belirtilmelidir, kaydedilen pik zamanı üzerinde sistemik bir etkisi vardır.

Ortalama başına sunulan uyarı sayısı (sweeps-süpürmeler), GUP ile arka plan gürültüsü arasındaki sinyal-gürültü oranına bağlıdır. Çoğu klinik ayarında, ortalama başına minimum süpürme sayısı 50 olmalıdır. Her GUP'un tekrarlanabilirliğini doğrulamak için en az iki ortalama kaydedilmelidir. Ortalama başına daha az sayıda süpürme bazen daha net bir yanıt üretebilir çünkü örnek boyutunu artırmak için gereken daha uzun kayıt süresi, dikkat kaybı ve/veya artan hareket nedeniyle artan değişkenliğe neden olabilir. Bu özellikle bebekler ve küçük çocuklar için geçerlidir.

Tüm pGUP'lar için minimum analiz süresi (uyarandan sonraki süpürme süresi) uyarı sonrası 250 ms'dir. Patern GUP uyarımı pupiller midriyatik veya miyotik ilaçlar tarafından değiştirilmediğinde yapılmalıdır. Tüm testler için aşırı pupil boyutları (miyozis veya dilatasyon) ve anizokori not edilmelidir.

2.4.1.7 ISCEV Standardı-pGUP Dalga Formu

Tipik bir paterni tersine çeviren (pattern-reversal) GUP dalga formu N75, P100 ve N135 tepe noktalarından oluşur. Bu tepe noktaları negatif ve pozitif olarak tanımlanır ve ardından tipik ortalama tepe zamanı gelir (Şekil 9). GUP genliğinin standart ölçüsü, P100'ün önceki N75 pikinden yüksekliğidir. P100 genellikle denekler arasında nispeten az değişiklik gösteren, denekler arası minimum göz içi farkı ve zaman içinde tekrarlanan ölçümlerle minimum varyasyon gösteren belirgin bir tepe noktasıdır. P100 pik süresi, patern boyutu, patern kontrastı, ortalama parlaklık, sinyal filtreleme, hasta yaşı, kırma kusuru, zayıf fiksasyon ve aşırı büyük veya küçük pupil boyutları gibi patofizyolojik olmayan parametrelerden etkilenir.



Şekil 9. Patern tersine çeviren (pattern-reversal) GUP dalga formu [106]

2.4.2 Migrende Görsel Uyarılmış Potansiyel Çalışmaları

Görme, görsel işleme, görmenin dikkat ve bilişsel işlevlerle ilgisi günümüze kadar araştırılmıştır. Görsel işleme, dış dünyadan elde edilen görsel bilgileri kullanma ve yorumlama yeteneğidir. Nesnenin tanınması, yüz tanıma, renk ve şekil ayrımının yapılması, hareketin algılanması gibi birçok önemli fonksiyon da görme ile ilişkili fonksiyonların başında gelir [107, 108].

Görsel işleme, ışığın gözde ilk olarak korneaya ulaşır kırıldıktan sonra retinaya ulaşması ile başlar ve retinadan alınan uyarıların görsel (striat) kortekse ulaşırken sürece dahil olan subkortikal ve kortikal yapıların hepsini kapsar. Retinada bulunan ışığa duyarlı çubuk (skotopik-karanlık adaptasyonlu) ve koni (fotopik-ışık adaptasyonlu) fotoreseptör hücre grupları sinaptik sonlanmaları ile bipolar hücrelere bağlanarak retinal ganglion hücrelerinde aksiyon potansiyeli oluşturur. Optik sinirin göz dibinde görülen bölümü olan, optik diskte retinal ganglion hücreleri bulunur. Her iki gözden alınan görsel bilgi sinyalleri sırasıyla retina, optik sinir, optik kiyazma, traktuslar, lateral genikulat nükleus ve optik radyasyonlar tarafından striat korteks ve ekstrastriat assosiasyon kortekslerine iletilir [109].

Migrenle ilgili görsel bulgular başta görsel auralar ve ışık hassasiyeti (fotofobi) uzun zamandır bilinmektedir ve ICHD-3 migren tanı kriterlerinde mevcuttur [3]. Migrende hem bir takım görsel auraların varlığı hem de fotofobi bulgularının varlığı migren patofizyolojisini anlamak için önemli bilgiler sağlayabileceği için araştırmacılarda merak uyandırmış ve görsel uyarılmış potansiyel çalışmaları (GUP)

dahil nörofizyoloji çalışmalarında değerlendirilmiştir [110, 111]. Görsel uyarılmış potansiyel çalışmaları migrenlilerde görsel sistemi incelemek için farklı tasarımlar kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Dama tahtası veya flaş uyarımı kullanılarak GUP tetkiki yapılmaktadır. Uyarım frekansına göre geçici (transient<3 Hz) ve durağan-hal (steady-state>3,5 Hz) olarak gruplandırılabilir. Dama tahtası uyarımı ile elde edilen GUP dalgası bileşenlerinin nöral jeneratörleri tanımlanmıştır. Bu yanıtlarda ilk negatif komponent olan N75 görsel korteksten, ilk pozitif komponent olan P100 dorsal ekstrasriat korteksten ve ikinci negatif komponent olan N145 ise ventral ekstrasriat korteksten kaynaklanmaktadır [112, 113].

Migren popülasyonunda yapılan GUP çalışmalarında dama tahtası ve flaş uyarımları kullanılmış, elde edilen yanıtların amplitüd ve latansları incelenmiştir [18, 19, 114-116]. Patern elektroretinografi (PERG) ile retina tabakasında ganglion hücreleri ve liflerden elde edilen yanıtlar incelenmektedir. Auralı ve aurasız migren hastalarında PERG kayıtlarında farklılık saptanmamıştır [20, 117].

Auralı ve aurasız migren hastalarının interiktal dönemde incelendiği bir çalışmada PERG ile eş zamanlı geçici ve durağan-hal uyarımlarla patern GUP kayıtları yapılmıştır [20]. Auralı migren grubunda geçici patern GUP amplitüdü kontrollere göre anlamlı azalırken her iki migren grubunda durağan-hal patern GUP amplitüdü kontrollere göre anlamlı derecede azalma göstermiştir ve bu sonuçlar migrende interiktal dönemde anormal kortikal yanıt (artmış duyarlılık) varlığı olarak yorumlanmıştır.

Migrende görsel uyarılara artmış hassasiyetin iktal ve interiktal dönemde varlığı migrenli bireylerin görsel sisteminin artmış uyarılabilir veya artmış duyarlılığa sahip olduğu görüşüne yol açmıştır [118]. Migren ilişkili fotofobinin patofizyolojisinde görsel kortekste hipereksitabilitenin rol oynadığı düşünülmektedir [5].

Migren popülasyonunda GUP çalışmalarında sadece kortikal uyarılabilirlik değerlendirilmemiş habitüasyon çalışmaları da yapılmıştır. Tekrarlanan stimülasyonlarla GUP amplitüdlerinin azalması habitüasyon (alışma) olarak tanımlanır. Daha önce yapılan çalışmalarda interiktal dönemdeki migren popülasyonlarında GUP habitüasyon eksikliği gösterilmişken bir grup çalışmada ise bulunmamıştır [21]. Yazarlar bu elektrofizyolojik bulgulardaki tutarsızlığın körleme eksikliği nedeniyle olabileceğini belirtmişlerdir. Habitüasyonun değerlendirildiği bir

Çalışmada migreni olmayan ama birinci derece akrabasında migren öyküsü olan kişilerde migrenlilere benzer şekilde habitüasyon kaybı olduğu saptanmıştır [119]. Marti-Marca ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada migrenli bireylerde yaş ve baş ağrısı sıklığı faktörlerinin duysal hassasiyet, kortikal uyarılabilirlik ve habitüasyon üzerine etkisi incelenmiş, faktörlerle ilgili belirgin etki bulunmamış, migren hastalarında belirgin aşırı duyarlılık olduğu, habitüasyon ve kortikal uyarılabilirlik açısından anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır [120].

Literatürde interiktal dönem migren GUP çalışmalarında farklı metodolojilerin kullanılması ve birbiriyle uyumsuz sonuçların elde edilmesi nedeniyle ileri çalışmalara ve ortak metodolojiye ihtiyaç vardır.



3 GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Araştırmanın Özelliği

Bu kesitsel klinik çalışma Acıbadem Üniversitesi ve Acıbadem Sağlık Kuruluşları Tıbbi Araştırma Etik Kurulu (ATADEK) tarafından 22/04/2022 tarih ve 2022-07/25 karar numarası ile uygun görülüp onaylanmıştır (Ek-1). Çalışma başlığının revizyonu ise 30/10/2023 tarih ve 2023-19/657 karar numarası ile uygun görülüp onaylanmıştır (Ek-2). Çalışmamız, Mayıs 2022 ve Mayıs 2023 tarihleri arasında Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Acıbadem Maslak Hastanesi Elektronörofizyoloji Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Tüm katılımcılar çalışma hakkında kapsamlı bilgilendirildi, yazılı ve imzalı onamları alınarak çalışmaya dahil edildi.

3.2 Katılımcılar

Çalışmaya Acıbadem Maslak Hastanesi Nöroloji Polikliniği'ne başvuran, Uluslararası Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflandırması 3. Baskısı'na (ICHD-3) göre auralı ve/veya aurasız migren ve kronik migren tanı kriterlerini karşılayan 18-65 yaş arası hastalar dahil edildi. Çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri aşağıda tanımlandığı şekilde belirlendi.

Hastalar için dahil edilme kriterleri:

- 18-65 yaş aralığında olmak.
- ICHD-3'e göre auralı migren ve/veya aurasız migren, kronik migren tanı kriterlerini karşılamak.
- Son 2 aydır migren profilaksi tedavisi değişmemiş olmak.
- Auralı/aurasız epizodik migren hastalarında en az 72 saat baş ağrısız olmak (interiktal dönem).
- Kronik migren hastalarında interiktal dönem nadir olduğundan migren baş ağrısız günde olmak, günlük baş ağrısı veya migren dışı baş ağrısı var ise şiddetinin yüksek olmadığı günde olmak.

Hastalar için dışlanma kriterleri:

- Migren tanı kriterlerini karşılamayan baş ağrısı
- Migren profilaksisi tedavisinin son 2 ay içerisinde değiştirilmiş olması
- Migren dışında merkezi sinir sistemini etkileyen nörolojik hastalık olması (örn: inme, epilepsi, demiyelinizan hastalık vb.)
- İntrakraniyal patoloji varlığı (menenjit, hemoraji, beyin tümörü, posterior sistem inmelerine bağlı kortikal körlük vb.)
- Travmatik beyin hasarı
- Gözde enfeksiyöz hastalıklar (keratit, iritis, blefarit vb.)
- Göz hastalıkları (ön kamara hastalığı, glokom, maküler dejenerasyon, retinal dejeneratif hastalıklar, akromatopsi, retinitis pigmentosa, Leber'in konjenital körlüğü, gece körlüğü vb.)
- Optik sinir hastalıkları
- Blefarospazm
- Kuru göz hastalığı

Kontrol Grubu için dahil edilme kriterleri:

- 18-65 yaş aralığında olmak

Kontrol grubu için dışlanma kriterleri:

- Geçmişte veya güncel olarak aurasız ve/veya auralı migren tanısı almış olmak
- Birinci derece akrabalarında migren öyküsünün olması
- Merkezi sinir sistemini etkileyen nörolojik hastalık olması (örn: inme, epilepsi, demiyelinizan hastalık vb.)
- İntrakraniyal patoloji varlığı (menenjit, hemoraji, beyin tümörü, posterior sistem inmelerine bağlı kortikal körlük vb.)
- Travmatik beyin hasarı
- Gözde enfeksiyöz hastalıklar (keratit, iritis, blefarit vb.)
- Göz hastalıkları (ön kamara hastalığı, glokom, maküler dejenerasyon, retinal dejeneratif hastalıklar, akromatopsi, retinitis pigmentosa, Leber'in konjenital körlüğü, gece körlüğü vb.)

- Optik sinir hastalıkları
- Blefarospazm
- Kuru göz hastalığı

Hasta grupla yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi bakımından benzer 20 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu seçildi. Toplamda 3 grup oluşturuldu.

1. Grup: Auralı veya aurasız epizodik migren tanılı 24 hasta

2. Grup: Kronik Migren tanılı 20 hasta

3. Grup: Sağlıklı 20 gönüllü birey

Epizodik migren grubunda hastalar interiktal dönemde (en az 72 saat baş ağrısız dönem) çalışmaya alındı. Kronik migren grubu hastalarında interiktal dönem nadir olduğundan bu hastalar baş ağrısız veya baş ağrısı şiddetinin yüksek olmadığı dönemde çalışmaya alındı. Ayrıca bu grupta hafif-orta şiddetli baş ağrısı var ise bulantı, kusma, fotofobi, fonofobi semptomları eşlik etmiyor ise çalışmaya alındı.

Fotofobi şiddeti, UPSIS-12 skoruna göre ≥ 30 şiddetli fotofobi ve < 30 hafif fotofobi olarak derecelendirildi. Migren hastası olan katılımcılar fotofobi şiddetine göre detaylı analizler için UPSIS-12 skoruna göre iki alt gruba ayrıldı.

1. Alt grup (şiddetli fotofobi): 12 epizodik, 8 kronik migren tanılı toplam 20 hasta,

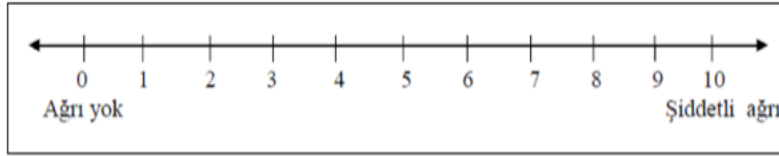
2. Alt grup (hafif fotofobi): 12 epizodik, 12 kronik migren tanılı 24 hasta,

Çalışmamızda tüm katılımcıların çalışmayı herhangi bir aşamada istedikleri zaman durdurmalarına, istedikleri zaman çalışmadan ayrılmalarına izin verildi.

3.3 Klinik Değerlendirme

Çalışmaya katılan tüm hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet, eğitim), migren hastalık özellikleri (aylık baş ağrılı gün sayısı, aylık migren baş ağrılı gün sayısı, baş ağrısına eşlik eden bulgular; bulantı – kusma – fotofobi – fonofobi – osmofobi, baş ağrısı lokalizasyonu – özelliği – şiddeti, hastalık süresi, ailede migren

öyküsü, kullanmakta olduğu migren profilaktik tedavi) ile ilgili detaylı öykü, varsa ek hastalıklar ve diğer ilaç kullanımı bilgileri kayıt altına alındı. Tüm hastalarda migren ilişkili fotofobiye değerlendirmek için, iktal ve interiktal migren ilişkili fotofobiye değerlendiren 12 maddelik Utah Fotofobi Semptom Etki Skalası (Utah Photophobia Symptom Impact Scale - UPSIS-12), iktal ve interiktal fotofobi 4'lü Likert skalaları (0: Hiç yok, 1: Hafif, 2: Orta, 3: Şiddetli) kullanıldı. Son 1 aya ait baş ağrısı şiddeti ve çalışma başlangıcındaki baş ağrısı seviyesinin değerlendirilmesi için VAS (Visual Analog Scale-Görsel Analog Skala) kullanıldı (Şekil 10). Migrenin günlük yaşama etkisi MIDAS skalası (Migraine Disability Assessment Scale - Migren Özürlülük Değerlendirme Ölçeği), HIT-6 skalası (Headache Impact Test-6 - Baş Ağrısı Etki Ölçeği) ile değerlendirildi. Kutanöz allodini değerlendirmesi için iktal/interiktal dönem allodini semptom anketi (Allodynia Symptom Checklist-ASC-12), iktal ve interiktal dönem Allodini 4'lü Likert skalaları (0: Hiç yok, 1: Hafif, 2: Orta, 3: Şiddetli) kullanıldı. Fotofobi şiddeti, UPSIS-12 skoruna göre $UPSIS-12 \geq 30$ şiddetli fotofobi ve $UPSIS-12 < 30$ hafif fotofobi olarak derecelendirildi.



Şekil 10. VAS (Visual Analog Scale-Görsel Analog Skala)

3.3.1 UPSIS-12

Utah Üniversitesi Baş Ağrısı ve Oftalmoloji kliniği tarafından, migren ilişkili fotofobiye değerlendiren 12 maddelik bir ölçek olarak UPSIS-12 skalası geliştirildi [10]. Fotofobinin iktal ve interiktal dönemde günlük yaşam aktivitelerine etkisini ortaya koyan bir ölçektir (Tablo 5). Aydınlar ve arkadaşları tarafından UPSIS-12 skalasının Türkçe versiyonu geliştirilmiştir [87]. Fotofobi derecelendirme puanlarının 4 grup olarak değerlendirilmesi önerilmiştir (Tablo 6).

Tablo 5. UPSIS-12 Skalası

1) Genel olarak ışık hassasiyetinizin/duyarlılığınızın ne kadar şiddetli olduğunu düşünüyorsunuz?

(0: ışık hassasiyeti yok, 5: mümkün olan en kötü ışık hassasiyeti anlamına gelir)

0 1 2 3 4 5

2) Baş ağrınızın olmadığı dönemde güçlü ışık sizi ne kadar rahatsız eder?

(0: hiç rahatsız etmez, 5: çok rahatsız eder anlamına gelir)

0 1 2 3 4 5

3) Baş ağrısı sırasında güçlü ışık sizi ne kadar rahatsız eder?

0 1 2 3 4 5

4) Baş ağrısı atağı esnasında ışığa karşı duyarlılığınız baş ağrısının olmadığı döneme göre ne kadar fazladır?

(0: eşit, 5: çok fazladır anlamına gelir)

0 1 2 3 4 5

5) Güçlü ışık ne kadar sıklıkta baş ağrınızı tetikler?

(0: Hiçbir zaman tetiklemez, 5: çok sık tetikler anlamına gelir)

0 1 2 3 4 5

Baş ağrınızın olmadığı dönemdeki ışık duyarlılığınız ile ilgili 6-10 numaralı soruları 0-5 arası derecelendirerek yanıtlayınız. (0: etkilemez/kısıtlamaz, 3: orta dereceli etkiler, 5: belirgin olarak etkiler anlamına gelir)

6) Herhangi bir zamanda bilgisayar ekranına bakmak sizin için ne kadar zordur?

0 1 2 3 4 5

7) Işık hassasiyetiniz televizyon izlemenizi ne kadar etkiler?

0 1 2 3 4 5

8) Işık hassasiyetiniz ev işinizi yapmanızı ya da evin dışındaki çalışmanızı ne kadar etkiler?

0 1 2 3 4 5

9) Işık hassasiyetiniz araç kullanmanızı ne kadar etkiler?

0 1 2 3 4 5

10) Işık hassasiyetiniz sizin bir arabada gitmenizi ne kadar etkiler?

0 1 2 3 4 5

11) A) Baş ağrılarınızı azaltmak için güneş gözlüklerinizi takar mısınız?

Evet Hayır

B) Cevabınız 11 A için “evet” ise; nerede?

Dış mekanlarda İç mekanlarda ikisi birlikte

12) A) Şu an araba kullanır mısınız?

Evet Hayır

B) Cevabınız 12 A için “hayır” ise; ışık hassasiyetiniz mi araba kullanmanıza engel oldu?

Evet Hayır

C) Cevabınız 12 A için “evet” ise; ışık hassasiyeti araba kullanmanızı etkiler mi?

Evet Hayır

D) Cevabınız 12 C için “evet” ise ışık hassasiyetinizin araba kullanmanız üzerindeki etkisi nedir?

1. Işık hassasiyetim gece araba kullanmama engel olur.
2. Gündüz kullanabilirim, ancak güneş gözlüğü takmam gerekir.
3. Işık hassasiyetim nedeniyle ancak kısa mesafede araba kullanabilirim.

Tablo 6. UPSIS-12 Puanlama

Fotofobi Şiddeti	UPSIS-12 Skoru
Yok veya hafif	0-14
Orta	15-28
Ciddi	30-42
Çok ciddi	43-56

3.3.2 MIDAS

Migren Özürülük Değerlendirme Ölçeği (MIDAS), migrenin günlük yaşam aktiviteleri üzerindeki etkisini son 3 ay içerisinde değerlendirmeyi sağlayan, okul, iş, ev işleri, sosyal alan, serbest zaman ve aile aktiviteleri alanlarına etkisini kapsayan, migren ile ilişkili engelliliği belirlemekte kullanılan bir ölçektir [121]. Ertaş ve arkadaşları tarafından Türkçe versiyonu geliştirilmiştir [122]. Toplam puan 4 kategoriye ayrılmaktadır (Tablo 7).

Tablo 7. MIDAS Puanlama

MIDAS Derecesi	Tanım	MIDAS Skoru
1	Hiç engellilik yok veya çok az engellilik	0-5
2	Hafif düzey engellilik	6-10
3	Orta düzey engellilik	11-20
4	Ağır engellilik	≥21

3.3.3 HIT-6

Baş Ağrısı Etki Ölçeği-6 (HIT-6), ağrı, canlılık, psikolojik sıkıntı, sosyal işlevsellik, rol ve bilişsel işlevsellik alanlarını değerlendiren, migren ilişkili engelliliği belirlemekte kullanılan 6 maddelik bir ankettir [123]. Yalınay ve arkadaşları tarafından Türkçe versiyonunun geçerliliği ve güvenilirliği gösterilmiştir [124]. Toplam puan 36 ile 78 arasında değişir ve elde edilen puan 4 kategoriye ayrılmaktadır (Tablo 8).

Tablo 8. HIT-6 Puanlama

HIT-6 Derecesi	Tanım	HIT-6 Skoru
1	Çok az etki veya hiç etki yok	≤ 49
2	Biraz etki	50-55
3	Önemli etki	56-59
4	Şiddetli etki	≥ 60

3.3.4 ASC-12

Allodini semptom anketi (ASC-12) migren hastalarında statik, dinamik ve termal alt tipleri ile kutanöz allodini derecesini ölçen 12 maddelik bir ankettir [75], Yalın ve arkadaşları tarafından Türkçe versiyonu geliştirilmiştir [125]. Kutanöz allodini şiddeti 4 kategoride değerlendirilmektedir (Tablo 9).

Tablo 9. ASC-12 Puanlama

Kutanöz Allodini Şiddeti	ASC-12 Skoru
Kutanöz allodini yok	0-2
Hafif	3-5
Orta	6-8
Ciddi	≥ 9

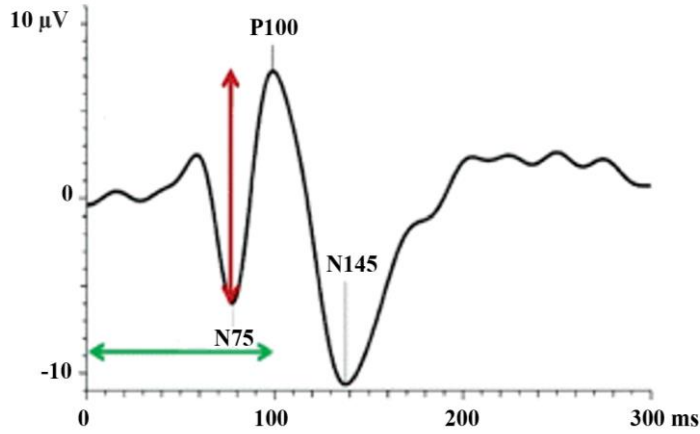
3.4 Görsel Uyarılmış Potansiyel Kayıtlaması

Çalışma Acıbadem Maslak Hastanesi Nöroloji Bölümü Elektronörofizyoloji Laboratuvarında, hastalar ve sağlıklı gönüllülerde, monoküler patern (dama tahtası) uyararı ile yapıldı. ISCEV (International Society for Clinical Electrophysiology of Vision - Uluslararası Klinik Görsel Elektrofizyoloji Topluluğu) standartlarına uygun şekilde kayıtlamalar elde edildi [106]. GUP kayıtlaması için altın disk elektrotlar kullanıldı. Elektrodların yerleştirileceği bölge önce Nuprep ve cilt antiseptiği ile temizlendi. Empedans ölçümünün 10 k Ω 'dan düşük olması sağlandı. Elektrotlar Uluslararası 10/20 sistemine göre aktif elektrotlar O1 (sol), Oz (orta), O2 (sağ) oksipital, referans elektrot Fz, toprak elektrot Cz noktalarında olacak şekilde

yerleştirildi (Şekil 5). Kayıtlamalardan önce hastaların pupil boyutları değerlendirildi, anizokori veya midriazis olmadığı teyit edildi. Optik kırma kusuru bulunan katılımcıların ölçümler sırasında gözlük kullanımı ile kırma kusurunun düzeltilmesi sağlandı.

Görsel uyarı için Nicolet 2015 Visual Stimulator sistemi ve 17 inç LCD monitör (HP L1710) kullanıldı. Kayıtlar Nicolet EDX EMG / NCS / EP cihazı ile Synergy yazılımı kullanılarak yapıldı. Dama tahtası (patern) uyaranları stimülatörün yazılımı ile (1.01 versiyonu) tasarlandı. Dama tahtası beyaz kareler R G B (red, green, blue; sırasıyla kırmızı, yeşil, mavi) eşit olarak, satürasyon %90 ve %70 olacak şekilde iki farklı uyarın luminans değerleri belirlendi. Luminans ölçümü için Delta OHM cihazı ve LP 471 LUM 2 probu kullanıldı. Monitörden tek renk olacak şekilde luminans ölçümleri ardışık 5 ölçümün ortalaması alınarak elde edildi. Bu değerler siyah için $0 \text{ cd}\cdot\text{m}^{-2}$, %70 satürasyonda beyaz için $45 \text{ cd}\cdot\text{m}^{-2}$ düşük luminans (DL), %90 satürasyonda beyaz için $85 \text{ cd}\cdot\text{m}^{-2}$ yüksek luminans (YL) olarak ölçüldü. Dama tahtası uyaranının göze yansıyan ortalama luminans değerleri DL: $25 \text{ cd}\cdot\text{m}^{-2}$, YL: $48 \text{ cd}\cdot\text{m}^{-2}$ olarak ölçüldü. Her iki uyarım protokolü için Michelson kontrastı %99 olarak hesaplandı.

Dama tahtası uyaranının iki versiyonu da görme açısı 1° (dama tahtası uyarını 12×16 'lık kareler) olacak şekilde ayarlandı. Karanlık ve sessiz bir odada katılımcı monitöre 100 cm görüş mesafesinde oturur pozisyonda iken monoküler (tek göz) kayıt alındı. Göz seçimi randomize olarak yapıldı. Kayıt alınmayan göz ışık geçirmeyecek şekilde kapatıldı. Dama tahtası uyarını uygulanırken katılımcılardan, ekran ortasındaki sabit kırmızı noktaya bakmaları istendi. Uyarın frekansı 1 Hz olarak siyah kareler beyaza, beyaz kareler ise siyaha döndü (saniyede 2 dönüş). Düşük ve yüksek luminans uyaranlarından her biri için bloklar arası en az 2 dk dinlenme süresi verilerek 3 tane aralıklı GUP bloğu kaydedildi (toplam 6 blok). Bir GUP bloğunda 100 uyarın kaydedildi. Her bir luminans uyarımında aralıklı kaydedilen 300 uyarının ortalaması alınarak elde edilen yanıtın ölçümler yapıldı. Elde edilen yanıtların N75, P100 ve N145 latansları milisaniye (ms) ve N75-P100 tepeden tepeye P100 amplitüdü mikrovolt (μV) olarak ölçüldü (Şekil 11).



Şekil 11. GUP dalgaları; Yeşil ok: Latans (ms), Kırmızı ok: Amplitüd (μV)

3.5 Verilerin İstatistiksel Analizi

Veriler IBM SPSS V23 ile analiz edildi. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk Testi ile incelendi. Gruplara göre kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Fisher's Exact Testi; Yates Düzeltmesi, Pearson Ki-Kare Testi kullanıldı ve çoklu karşılaştırmalar için Bonferroni Düzeltmesi uygulandı. İkili gruplara göre normal dağılım gösteren parametrelerin karşılaştırılmasında Bağımsız Örnekler t Testi, normal dağılmayan parametrelerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U Testi kullanıldı. Üç ve üzeri gruplara göre normal dağılım gösteren parametrelerin karşılaştırılmasında Tek Yönlü Varyans Analizi (One-way ANOVA) uygulandı ve çoklu karşılaştırmalar Duncan Testi ile yapıldı, normal dağılım göstermeyen parametrelerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis Testi kullanıldı ve çoklu karşılaştırmalar Dunn Testi ile yapıldı. Lineer Regresyon Analizi iki ayrı model olarak tasarlandı: 1. UPSIS-12 skoruna etki eden bağımsız değişkenlerin incelenmesi 2. Değişen luminans değerlerinde N75 latans farkına etki eden bağımsız değişkenlerin incelenmesi. Analiz sonuçları kategorik değişkenler için frekans (yüzde) şeklinde nicel değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (minimum: maksimum) şeklinde sunuldu. Önem düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.

4 BULGULAR

4.1 Demografik Özellikler

Çalışmaya ICHD-3 tanı kriterlerine göre auralı ve/veya aurasız epizodik migren tanısı alan 17 kadın, 7 erkek toplam 24 hasta ve kronik migren tanısı alan 19 kadın, 1 erkek toplam 20 hasta, 15 kadın, 5 erkek toplam 20 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 64 katılımcı dahil edildi. Gruplara göre cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0,115$). Epizodik migren grubunun yaşları 20 ile 60 arasında değişip yaş ortalaması $34,42 \pm 10,46$; kronik migren grubunun yaşları 18 ile 50 arasında değişip yaş ortalaması $31,8 \pm 9,17$; kontrol grubunun yaşları 20 ile 56 yaşları arasında değişip yaş ortalaması $34,8 \pm 11,58$ 'ydi. Gruplara göre katılımcıların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0,610$). Gruplara göre eğitim durumu dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık elde edilmedi ($p=0,064$). Demografik verilerin dağılımı tablo olarak sunulmuştur (Tablo 10).

Tablo 10. Gruplara göre demografik özelliklerin dağılımları

	Grup			Test İst.	p
	Kontrol	Epizodik migren	Kronik migren		
Cinsiyet					
Kadın	15 (75)	17 (70,8)	19 (95)	4,331 ¹	0,115
Erkek	5 (25)	7 (29,2)	1 (5)		
Eğitim durumu					
İlkokul	0 (0)	0 (0)	2 (10)	14,772 ¹	0,064
Ortaokul	0 (0)	0 (0)	1 (5)		
Lise	7 (35)	3 (12,5)	1 (5)		
Üniversite	10 (50)	17 (70,8)	15 (75)		
Yüksek lisans ve üzeri	3 (15)	4 (16,7)	1 (5)		
Yaş					
Ortalama $\pm$ s.sapma*	$34,8 \pm 11,58$	$34,42 \pm 10,46$	$31,8 \pm 9,17$	0,498 ²	0,610
Ortanca (min-mak)**	32 (20 : 56)	35 (20 : 60)	29 (18 : 50)		

¹Pearson Ki-Kare Testi; ²Tek Yönlü Varyans Analizi

*s.sapma: standart sapma; **min:minimum, mak:maksimum

Migreni olan katılımcılar fotofobi şiddetine göre detaylı analizler için UPSIS-12 skoruna göre iki alt gruba ayrıldı. Fotofobi seviyesi, UPSIS-12 skoruna göre ≥ 30 şiddetli fotofobi ve < 30 hafif fotofobi olarak derecelendirildi. Şiddetli fotofobi (ŞF) grubunda 12 epizodik migren ve 12 kronik migren olmak üzere toplam 24 katılımcı, hafif fotofobi (HF) grubunda 12 epizodik migren ve 8 kronik migren olmak üzere toplam 20 katılımcı dahil edildi. Fotofobi şiddetine göre ayrılan migren gruplarında demografik özellikler farklılık göstermemiştir ($p > 0,050$). Demografik verilerin dağılımı tablo olarak sunulmuştur (Tablo 11).

Tablo 11. Fotofobi şiddetine göre ayrılan migren gruplarında demografik özelliklerin dağılımı

	Grup			Test İst.	p
	Kontrol	Hafif fotofobi	Şiddetli fotofobi		
Cinsiyet					
Kadın	15 (75)	17 (85)	19 (79,2)	0,624 ¹	0,732
Erkek	5 (25)	3 (15)	5 (20,8)		
Eğitim durumu					
İlkokul	0 (0)	2 (10)	0 (0)	13,404 ¹	0,099
Ortaokul	0 (0)	0 (0)	1 (4,2)		
Lise	7 (35)	2 (10)	2 (8,3)		
Üniversite	10 (50)	13 (65)	19 (79,2)		
Yüksek lisans ve üzeri	3 (15)	3 (15)	2 (8,3)		
Yaş					
Ortalama $\pm$ s.sapma*	34,8 $\pm$ 11,58	36,5 $\pm$ 9,71	30,5 $\pm$ 9,33	3,919 ²	0,141
Ortanca (min-mak)**	32 (20 : 56)	37,5 (18 : 50)	28 (20 : 60)		

¹Pearson Ki-Kare Testi; ²Kruskal Wallis Testi

*s.sapma: standart sapma; **min:minimum, mak:maksimum

4.2 Tanımlayıcı Analiz

Epizodik migren (EM) ve kronik migren (KM) gruplarının tanımlayıcı analiz bulguları aşağıda tablolarda gösterilmiştir (Tablo 12,13,14,15).

Epizodik migren grubunda 20 aurasız migren, 4 auralı+aurasız (3 vizüel auralı, 1 beyin sapı auralı) migren olmak üzere toplam 24 katılımcı, KM grubunda 18 aurasız migren, 2 auralı+aurasız (1 vizüel auralı, 1 beyin sapı auralı) olmak üzere toplam 20 katılımcı bulunmaktadır. Epizodik migren grubu aylık baş ağrılı gün sayısına göre incelendiğinde çok düşük frekans (1-3 gün/ay) oranı %25, düşük frekans (4-7 gün/ay) oranı %37,5, yüksek frekans (8-14 gün/ay) oranı %37,5 olarak elde edilmiştir. Epizodik migren grubunda ilaç aşırı kullanım baş ağrısı olan kimse yok iken KM grubunda bu oran %25 dir. Kronik migren grubunda profilaktik migren tedavisi alan

kimse yok iken EM grubunda bu oran %45,8 dir. Gruplara göre aylık baş ağrılı gün sayısı EM grubunda ortanca değer 4,5 iken KM grubunda bu değer 17,5 olarak elde edilmiştir (p <0,001). Gruplara göre aylık migren baş ağrılı gün sayısı EM grubunda ortanca değer 3 iken KM grubunda 8 olarak elde edilmiştir (p <0,001).

Gruplara göre ağrı şiddeti değerinin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0,003). Epizodik migren grubunda VAS değeri en yüksek 9 en düşük 3 olup ortanca değeri 7 iken KM grubunda en yüksek 10 en düşük 4 olup ortanca değeri 8 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre baş ağrısına eşlik eden bulguların kategorilerinin dağılımları farklılık göstermiştir (p=0,002). Osmofobi eşlik edenlerin oranı EM grubunda %41,7 iken KM grubunda bu oran %80 dir. İşlem sırası VAS değeri EM grubunda tüm katılımcılarda 0 iken KM grubunda en yüksek 6 en düşük 0'dır. Gruplara göre MIDAS kategorilerinin dağılımları farklılık göstermiştir (p=0,023). Epizodik migren grubunda derece 4 (puan ≥ 21 : ciddi dizabilite) olanların oranı %54,2 iken KM grubunda bu oran %95 dir. Gruplara göre HIT-6 kategorilerinin dağılımları farklılık göstermiştir (p=0,017). Epizodik migren grubunda şiddetli etki kategorisinde (puan ≥ 60) olanların oranı %66,7 iken KM grubunda bu oran %100 dür.

Tablo 12. Epizodik migren ve kronik migren gruplarına göre değişkenlerin karşılaştırılması

	Grup		Test İst.	p
	Epizodik migren	Kronik migren		
Migren türü~				
Aurasız	20 (83,3)	18 (90)	0,412 ¹	0,521
Auralı+aurasız	4 (16,7)	2 (10)		
Baş ağrısı tanısı bilgileri*				
ÇDFEM	6 (25) ^a	0 (0) ^b	44 ¹	<0,001
DFEM	9 (37,5) ^a	0 (0) ^b		
YFEM	9 (37,5) ^a	0 (0) ^b		
Kronik migren	0 (0) ^a	20 (100) ^b		
İlaç aşırı kullanım baş ağrısı				
Yok	24 (100)	15 (75)	---	0,014 ²
Var	0 (0)	5 (25)		

U:Mann Whitney U Testi; t: Bağımsız Örnekler t Testi; ¹Pearson Ki-Kare Testi; ²Fisher's Exact Testi;

³Yates Düzeltmesi; a-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında bir fark yoktur; ~Çoklu Yanıt

*Epizodik Migren hastaları aylık baş ağrılı gün sayısına göre gruplandırılmıştır. ÇDFEM: Çok Düşük Frekans Epizodik Migren (1-3 gün/ay), DFEM: Düşük Frekans Epizodik Migren (4-7 gün/ay), YFEM: Yüksek Frekans Epizodik Migren (8-14 gün/ay)

Tablo 13. Epizodik migren ve kronik migren gruplarına göre değişkenlerin karşılaştırılması (Devamı)

	Grup		Test İst.	p
	Epizodik migren	Kronik migren		
Migren profilaktik tedavi				
Topiramet	1 (9,1)	---		
Migren botoksu	2 (18,2)	---	---	---
Galcanezumab	8 (72,7)	---		
Sigara kullanımı				
Var	8 (33,3)	8 (40)	0,02 ³	0,886
Yok	16 (66,7)	12 (60)		
Alkol kullanımı				
Var	13 (54,2)	7 (35)	0,936 ³	0,333
Yok	11 (45,8)	13 (65)		
Eşlik eden hastalıklar~				
Anksiyete	2 (25)	0 (0)		
Tiroid hastalıkları	3 (37,5)	2 (28,6)		
Kalp kapak hastalığı	1 (12,5)	0 (0)		
Ailevi Akdeniz Ateşi	1 (12,5)	0 (0)		
Behçet hastalığı	1 (12,5)	0 (0)		
Hipertansiyon	1 (12,5)	1 (14,3)	12,224 ¹	0,347
Depresyon	0 (0)	1 (14,3)		
Ankilozan Spondilit	1 (12,5)	0 (0)		
Fibromiyalji	0 (0)	1 (14,3)		
Sistemik Lupus Eritematosus	0 (0)	1 (14,3)		
İnsülin direnci	0 (0)	2 (28,6)		
Kullanmakta olduğu diğer ilaçlar~				
SSRI/SNRI*	3 (50)	1 (12,5)		
Amitriptilin	1 (16,7)	0 (0)		
Tiroid ilaçları	2 (33,3)	2 (25)		
Ecopirin	1 (16,7)	0 (0)		
Deposilin	1 (16,7)	0 (0)		
Kolşisin	1 (16,7)	0 (0)	14,317 ¹	0,216
Antihipertansif ilaç	0 (0)	1 (12,5)		
Plaquenil	0 (0)	1 (12,5)		
NSAI**	0 (0)	3 (37,5)		
Kas gevşetici ilaç	0 (0)	1 (12,5)		
Ergotamin	0 (0)	1 (12,5)		
Migren hastalık süresi/yıl	11,25 ± 7,17 10 (2 : 27)	10,5 ± 6,44 10 (1 : 22)	U= 231,500	0,840
Ailede migren öyküsü				
Yok	11 (45,8)	5 (25)	1,245 ³	0,265
Var	13 (54,2)	15 (75)		

U:Mann Whitney U Testi; t: Bağımsız Örnekler t Testi; ¹Pearson Ki-Kare Testi; ²Fisher's Exact Testi; ³Yates Düzeltmesi; a-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında bir fark yoktur; ~Çoklu Yanıt
 * SSRI: Seçici seratonin geri alım inhibitörü; SNRI: Serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörü;
 **NSAI: Nonsteroid antiinflatuar ilaç

Tablo 14. Epizodik migren ve kronik migren gruplarına göre değişkenlerin karşılaştırılması (Devamı)

	Grup		Test İst.	p
	Epizodik migren	Kronik migren		
Aylık baş ağrılı gün sayısı	6,46 ± 4,15 4,5 (1 : 14)	19,55 ± 5,65 17,5 (15 : 30)	U= 0,000	<0,001
Aylık migren baş ağrılı gün sayısı	4,08 ± 3,26 3 (0 : 12)	10,65 ± 4,34 8 (8 : 23)	U= 41,500	<0,001
Menstrüel ilişki (n=36)				
Var	11 (64,7)	16 (84,2)	2,322 ¹	0,313
Yok	5 (29,4)	3 (15,8)		
Menopoz	1 (5,9)	0 (0)		
Ağrı Şiddeti VAS*	6,54 ± 1,91 7 (3 : 9)	8,1 ± 1,41 8 (4 : 10)	U=116,500	0,003
Ağrı karakteri				
Zonklayıcı	23 (95,8)	20 (100)	---	1,000 ²
Zonklayıcı değil	1 (4,2)	0 (0)		
Ağrı lokalizasyonu				
Unilateral	15 (62,5)	13 (65)	0,029 ¹	0,864
Bilateral	9 (37,5)	7 (35)		
Baş ağrısına eşlik eden bulgular~				
Bulantı	15 (62,5)	20 (100)	19,538 ¹	0,002
Kusma	12 (50)	11 (55)		
Fotofobi	23 (95,8)	18 (90)		
Fonofobi	15 (62,5)	17 (85)		
Osmofobi	10 (41,7) ^a	16 (80) ^b		
VAS (işlem sırası)*	0 ± 0 0 (0 : 0)	1,3 ± 2,08 0 (0 : 6)	U=144,000	0,001
MIDAS kategori**				
Yok/çok az engellilik	4 (16,7)	0 (0)	9,507 ¹	0,023
Hafif düzey engellilik	2 (8,3)	0 (0)		
Orta düzey engellilik	5 (20,8)	1 (5)		
Ağır engellilik	13 (54,2) ^a	19 (95) ^b		
HIT-6 kategori***				
Biraz etki	4 (16,7)	0 (0)	8,148 ¹	0,017
Önemli etki	4 (16,7)	0 (0)		
Şiddetli etki	16 (66,7) ^a	20 (100) ^b		

U:Mann Whitney U Testi; t: Bağımsız Örnekler t Testi; ¹Pearson Ki-Kare Testi; ²Fisher's Exact Testi; ³Yates Düzeltmesi; a-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında bir fark yoktur; ~Çoklu Yanıt
*VAS: Görsel Analog Skala; **MIDAS: Migren Özürülük Değerlendirme Ölçeği;
*** HIT-6: Baş Ağrısı Etki Ölçeği-6

Tablo 15. Epizodik migren ve kronik migren gruplarına göre değişkenlerin karşılaştırılması (Devamı)

	Grup		Test İst.	p
	Epizodik migren	Kronik migren		
İktal fotofobi*				
Hiç yok	0 (0)	1 (5)	1,895 ¹	0,594
Hafif	1 (4,2)	1 (5)		
Orta	3 (12,5)	1 (5)		
Şiddetli	20 (83,3)	17 (85)		
İnteriktal fotofobi*				
Hiç yok	7 (29,2)	7 (35)	0,245 ¹	0,885
Hafif	10 (41,7)	7 (35)		
Orta	7 (29,2)	6 (30)		
UPSIS-12 skoru**	28,38 ± 7,37 29,5 (11 : 39)	29,25 ± 10,04 32 (11 : 42)	t= -0,324	0,748
İktal allodini*				
Hiç yok	3 (12,5)	0 (0)	3,106 ¹	0,376
Hafif	6 (25)	4 (20)		
Orta	4 (16,7)	4 (20)		
Şiddetli	11 (45,8)	12 (60)		
İnteriktal allodini*				
Hiç yok	19 (79,2)	14 (70)	3,086 ¹	0,379
Hafif	1 (4,2)	3 (15)		
Orta	4 (16,7)	2 (10)		
Şiddetli	0 (0)	1 (5)		
İktal ASC-12 kategori***				
Kutanöz allodini yok	4 (16,7)	2 (10)	1,794 ¹	0,616
Hafif	9 (37,5)	5 (25)		
Orta	5 (20,8)	7 (35)		
Ciddi	6 (25)	6 (30)		
İnteriktal ASC-12 kategori***				
Kutanöz allodini yok	21 (87,5)	17 (85)	1,268 ¹	0,530
Hafif	3 (12,5)	2 (10)		
Orta	0 (0)	1 (5)		
Ciddi	0 (0)	0 (0)		

U: Mann Whitney U Testi; t: Bağımsız Örnekler t Testi; ¹Pearson Ki-Kare Testi; ²Fisher's Exact Testi, ³Yates Düzeltmesi; a-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında bir fark yoktur; ~Çoklu Yanıt

*Likert skalası 0: Hiç yok, 1: Hafif, 2: Orta, 3: Şiddetli

**UPSIS-12: Utah Fotofobi Semptom Etki Skalası-12

***ASC-12: Allodini Semptom Anketi

Migreni olan katılımcıların UPSIS-12 skoruna göre iki alt gruba ayrılmasıyla elde edilen grupların (puan ≥ 30 : şiddetli fotofobi, puan < 30 : hafif fotofobi) tanımlayıcı analiz bulguları aşağıda tablolarda gösterilmiştir (Tablo 16,17,18).

Hafif fotofobi (HF) grubunda UPSIS-12 skoru ortanca değer 21 iken şiddetli fotofobi (ŞF) grubunda 35,5 olarak elde edilmiştir ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0,001$). Gruplarda ağrı lokalizasyonunun

dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,045$). Unilateral ağrı oranı HF grubunda %80 iken ŞF grubunda bu değer %50 olarak elde edilmiştir. Gruplarda baş ağrısına eşlik eden bulguların dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,042$). Baş ağrısına fonofobi eşlik etme oranı HF grubunda %55 iken ŞF grubunda bu değer %87,5 olarak elde edilmiştir.

Gruplarda interiktal fotofobi kategorilerinin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,011$). İnteriktal fotofobinin hiç olmadığını belirtenlerin oranı HF grubunda %55 iken ŞF grubunda bu değer %12,5 olarak elde edilmiştir. İnteriktal fotofobi derecesi hafif olanların oranı HF grubunda %25 iken ŞF grubunda bu değer %50 olarak elde edilmiştir. İnteriktal fotofobi şiddeti orta dereceli olanların oranı HF grubunda %20 iken ŞF grubunda bu değer %37,5 olarak elde edilmiştir. Her iki grupta da şiddetli interiktal fotofobi bildiren katılımcı yoktu.

Tablo 16. Fotofobi şiddetine göre ayrılan migren gruplarında değişkenlerin karşılaştırılması

	Grup		Test İst.	p
	Hafif fotofobi	Şiddetli fotofobi		
Migren türü~				
Aurasız	16 (80)	22 (91,7)	1,261 ¹	0,261
Auralı+aurasız	4 (20)	2 (8,3)		
Baş ağrısı tanısı bilgileri*				
ÇDFEM	2 (10)	4 (16,7)	2,233 ¹	0,526
DFEM	6 (30)	3 (12,5)		
YFEM	4 (20)	5 (20,8)		
Kronik migren	8 (40)	12 (50)		
İlaç aşırı kullanım baş ağrısı				
Yok	18 (90)	21 (87,5)	---	1,000 ²
Var	2 (10)	3 (12,5)		
Migren profilaktik tedavi				
Topiramet	0 (0)	1 (25)	2,897 ¹	0,235
Migren botoksu	2 (28,6)	0 (0)		
Galcanesumab	5 (71,4)	3 (75)		
Sigara kullanımı				
Var	4 (20)	12 (50)	3,045 ³	0,081
Yok	16 (80)	12 (50)		
Alkol kullanımı				
Var	10 (50)	10 (41,7)	0,062 ³	0,804
Yok	10 (50)	14 (58,3)		

U:Mann Whitney U Testi; t: Bağımsız Örnekler t Testi; ¹Pearson Ki-Kare Testi; ²Fisher's Exact Testi;

³Yates Düzeltmesi; a-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında bir fark yoktur, ~Çoklu Yanıt

*Epizodik Migren hastaları aylık baş ağrılı gün sayısına göre gruplandırılmıştır. ÇDFEM: Çok Düşük Frekans Epizodik Migren (1-3 gün/ay), DFEM: Düşük Frekans Epizodik Migren (4-7 gün/ay), YFEM: Yüksek Frekans Epizodik Migren (8-14 gün/ay)

Tablo 17. Fotofobi şiddetine göre ayrılan migren gruplarında değişkenlerin karşılaştırılması (Devamı)

	Grup		Test İst.	p
	Hafif fotofobi	Şiddetli fotofobi		
Eşlik eden hastalıklar~				
Anksiyete	1 (12,5)	1 (14,3)		
Tiroid hastalıkları	2 (25)	3 (42,9)		
Kalp kapak hastalığı	0 (0)	1 (14,3)		
Ailevi Akdeniz Ateşi	0 (0)	1 (14,3)		
Behçet hastalığı	0 (0)	1 (14,3)		
Hipertansiyon	2 (25)	0 (0)	12,913 ¹	0,299
Depresyon	1 (12,5)	0 (0)		
Ankilozan Spondilit	1 (12,5)	0 (0)		
Fibromiyalji	0 (0)	1 (14,3)		
Sistemik Lupus Eritematozus	1 (12,5)	0 (0)		
İnsülin direnci	0 (0)	2 (28,6)		
Kullanmakta olduğu diğer ilaçlar~				
SSRI/SNRI*	3 (42,9)	1 (14,3)		
Amitriptilin	1 (14,3)	0 (0)		
Tiroid ilaçları	1 (14,3)	3 (42,9)		
Ecopirin	0 (0)	1 (14,3)		
Deposilin	0 (0)	1 (14,3)		
Kolşisin	0 (0)	1 (14,3)	11,840 ¹	0,376
Antihipertansif ilaç	1 (14,3)	0 (0)		
Plaquenil	1 (14,3)	0 (0)		
NSAI**	1 (14,3)	2 (28,6)		
Kas gevşetici	0 (0)	1 (14,3)		
Ergotamin	0 (0)	1 (14,3)		
Migren hastalık süresi/yıl	11,8 ± 7,73 9,5 (2 : 27)	10,17 ± 5,95 10 (1 : 20)	U= 228,500	0,785
Ailede migren öyküsü				
Yok	7 (35)	9 (37,5)	0 ³	1,000
Var	13 (65)	15 (62,5)		
Aylık baş ağrılı gün sayısı	11,4 ± 7,84 12 (1 : 30)	13,25 ± 8,52 13,5 (1 : 30)	U= 212,500	0,513
Aylık migren baş ağrılı gün sayısı	6,55 ± 5,45 6,5 (0 : 23)	7,5 ± 4,65 8 (1 : 20)	U= 198,000	0,317
Menstrüel ilişki				
Var	13 (76,5)	14 (73,7)	0,929 ¹	0,629
Yok	4 (23,5)	4 (21,1)		
Menopoz	0 (0)	1 (5,3)		
Ağrı şiddeti VAS***	7,1 ± 1,8 8 (3 : 9)	7,38 ± 1,93 8 (3 : 10)	U= 208,500	0,444
Ağrı karakteri				
Zonklayıcı	19 (95)	24 (100)	---	0,455 ²
Zonklayıcı değil	1 (5)	0 (0)		
Ağrı lokalizasyonu~				
Unilateral	16 (80)	12 (50)	4,243 ¹	0,039
Bilateral	4 (20)	12 (50)		
VAS (işlem sırası)***	0,35 ± 0,81 0 (0 : 3)	0,79 ± 1,93 0 (0 : 6)	U= 238,500	0,958

U:Mann Whitney U Testi; t: Bağımsız Örnekler t Testi; ¹Pearson Ki-Kare Testi; ²Fisher's Exact Testi

³Yates Düzeltmesi; a-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında bir fark yoktur, ~Çoklu Yanıt

* SSRI: Seçici seratonin geri alım inhibitörü; SNRI: Serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörü

NSAI: Nonsteroid antiinflatuar ilaç; * VAS: Görsel Analog Skala

Tablo 18. Fotofobi şiddetine göre ayrılan migren gruplarında değişkenlerin karşılaştırılması (Devamı)

	Grup		Test İst.	p
	Hafif fotofobi	Şiddetli fotofobi		
Baş ağrısına eşlik eden bulgular~				
Bulantı	15 (75)	20 (83,3)		
Kusma	11 (55)	12 (50)		
Fotofobi	17 (85)	24 (100)	115,011	0,042
Fonofobi	11 (55) ^a	21 (87,5) ^b		
Osmofobi	10 (50)	16 (66,7)		
MIDAS kategori*				
Yok/çok az engellilik	3 (15)	1 (4,2)		
Hafif düzey engellilik	1 (5)	1 (4,2)	33,311	0,343
Orta düzey engellilik	4 (20)	2 (8,3)		
Ağır engellilik	12 (60)	20 (83,3)		
HIT-6 kategori**				
Biraz etki	3 (15)	1 (4,2)		
Önemli etki	1 (5)	3 (12,5)	20,981	0,350
Şiddetli etki	16 (80)	20 (83,3)		
İktal fotofobi***				
Hiç yok	1 (5)	0 (0)		
Hafif	2 (10)	0 (0)	39,941	0,262
Orta	2 (10)	2 (8,3)		
Şiddetli	15 (75)	22 (91,7)		
İnteriktal fotofobi***				
Hiç yok	11 (55) ^a	3 (12,5) ^b		
Hafif	5 (25)	12 (50)	90,881	0,011
Orta	4 (20)	9 (37,5)		
UPSIS-12 Skoru****	21,05 ± 5,69 21 (11 : 29)	35,21 ± 4 35,5 (30 : 42)	U= 0,000	<0,001
İktal allodini***				
Hiç yok	0 (0)	3 (12,5)		
Hafif	4 (20)	6 (25)	3,611	0,307
Orta	5 (25)	3 (12,5)		
Şiddetli	11 (55)	12 (50)		
İnteriktal allodini***				
Hiç yok	16 (80)	17 (70,8)		
Hafif	1 (5)	3 (12,5)	23,531	0,502
Orta	2 (10)	4 (16,7)		
Şiddetli	1 (5)	0 (0)		
İktal ASC-12 kategori *****				
Kutanöz allodini yok	2 (10)	4 (16,7)		
Hafif	9 (45)	5 (20,8)	31,381	0,371
Orta	4 (20)	8 (33,3)		
Ciddi	5 (25)	7 (29,2)		
İnteriktal ASC-12 kategori *****				
Kutanöz allodini yok	19 (95)	19 (79,2)		
Hafif	1 (5)	4 (16,7)	24,571	0,293
Orta	0 (0)	1 (4,2)		
Ciddi	0 (0)	0 (0)		

U: Mann Whitney U Testi; t: Bağımsız Örnekler t Testi; ¹Pearson Ki-Kare Testi; ²Fisher's Exact Testi;

³Yates Düzeltmesi; a-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında bir fark yoktur, ~Çoklu Yanıt

*MIDAS: Migren Özürlülük Değerlendirme Ölçeği; ** HIT-6: Baş Ağrısı Etki Ölçeği-6

***Likert skalası: 0: Hiç yok, 1: Hafif, 2: Orta, 3: Şiddetli

****UPSIS-12: Utah Fotofobi Semptom Etki Skalası-12; *****ASC-12: Allodini Semptom Anketi

4.3 Görsel Uyarılmış Potansiyel Bulguları

Elde edilen GUP yanıtları Oz-Fz (orta hat), O1-Fz (sol lateral), O2-Fz (sağ lateral) elektrodlarından kaydedildi. İki farklı luminans uyarımında (DL: düşük luminans ve YL: yüksek luminans) elde edilen yanıtların N75 latansı (ms), P100 latansı (ms), N145 latansı (ms), P100 amplitüd (μV) değerleri istatistiksel olarak incelendi ve karşılaştırıldı. Kontrol grubu (KG), epizodik migren, kronik migren ve kontrol grubu, hafif fotofobi (HF), şiddetli fotofobi (ŞF) olmak üzere iki ayrı grup incelemeleri yapıldı.

4.3.1 Kontrol, Epizodik Migren, Kronik Migren Gruplarının Analizi

4.3.1.1 Oz-Fz Elektrod Kayıtları

Düşük luminans uyarımla Oz-Fz elektrod kayıtlarından elde edilen GUP yanıtları N75 latans, P100 latans, N145 latans, P100 amplitüd değerleri arasında gruplara (KG, EM, KM) göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Yüksek luminans uyarımla Oz-Fz elektrod kayıtlarından elde edilen GUP yanıtları N75 latans, P100 latans, N145 latans, P100 amplitüd değerleri arasında gruplara (KG, EM, KM) göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 19).

Her iki luminans uyarımında (DL ve YL) her bir katılımcının Oz-Fz elektrod kayıtlarından elde edilen N75 latans, P100 latans, N145 latans, P100 amplitüd değerlerinin farkı (DL-YL) alınarak incelendi. Düşük luminans ve yüksek luminans GUP ölçümlerinde N75 latans farkı ortalama değerleri gruplara göre farklılık göstermektedir ($p=0,001$). Kontrol grubu ortalama değeri 0,5 ms iken EM -0,33 ms ve KM 3,65 ms olarak elde edilmiştir. Kronik migren grubunda ortalama değer diğer gruplardan farklılık göstermektedir. Oz-Fz elektrod kayıtlarında düşük luminans ve yüksek luminans GUP ölçümlerinde P100 latans, N145 latans, P100 amplitüd farkı değerleri gruplara göre farklılık göstermemektedir (Tablo 20).

Tablo 19. Oz-Fz elektrod kayıtlarının gruplara göre karşılaştırılması

		Grup			Test İst.	p
		Kontrol	Epizodik migren	Kronik migren		
Düşük Luminans	N75 ms	81,45 ± 7,08	78,58 ± 7,53	81,65 ± 5,50	4,256 ²	0,119
		81,5 (65 : 97)	78,5 (68 : 99)	83,5 (73 : 87)		
	P100 ms	115,85 ± 4,29	113,83 ± 4,95	115,05 ± 4,59	1,424 ²	0,491
		114 (111 : 128)	114 (105 : 129)	115 (107 : 124)		
	N145 ms	150,35 ± 9,14	149,08 ± 7,89	144,9 ± 6,87	4,182 ²	0,124
		149 (135 : 170)	147 (138 : 164)	143,5 (131 : 158)		
	P100 µv	11,98 ± 4,36	11,84 ± 4,33	12,75 ± 3,80	0,695 ²	0,707
		12,25 (5,8 : 21,5)	11 (6,7 : 20,9)	12,6 (5,4 : 21,1)		
Yüksek Luminans	N75 ms	80,95 ± 5,97	78,91 ± 6,45	78 ± 4,8	1,349 ¹	0,267
		81 (64 : 93)	79 (68 : 91)	78 (70 : 89)		
	P100 ms	112,45 ± 3,50	111,66 ± 3,68	112,35 ± 4,59	0,264 ¹	0,769
		112,5 (106 : 118)	111,5 (103 : 118)	113 (103 : 118)		
	N145 ms	146,5 ± 7,02	145,33 ± 7,94	144,96 ± 10,81	1,390 ²	0,499
		145 (133 : 162)	145 (133 : 159)	142 (131 : 179)		
	P100 µv	11,69 ± 4,42	11,73 ± 4,17	12,98 ± 4,16	0,288 ¹	0,750
		11,6 (5,2 : 21,1)	11,15 (6,1 : 21,4)	12,2 (5 : 21)		

¹Tek Yönlü Varyans Analizi; ²Kruskal Wallis Testi; Ortalama ± standart sapma; Ortanca (minimum – maksimum)

Tablo 20. Oz-Fz elektrod kayıtlarında düşük luminans ve yüksek luminans ölçüm farklarının gruplara göre karşılaştırılması

		Grup			Test İst.	p
		Kontrol	Epizodik Migren	Kronik Migren		
N75 ms		0,50 ± 2,61 ^a	-0,33 ± 3,32 ^a	3,65 ± 3,86 ^b	8,543 ¹	0,001
		1 (-6: 5)	-0,5 (-8: 8)	4 (-4: 10)		
P100 ms		3,4 ± 2,74	3,21 ± 3,01	2,65 ± 2,68	0,384 ¹	0,683
		3 (-1: 10)	2,5 (-2: 11)	2,5 (-2: 7)		
N145 ms		3,85 ± 7,07	3,75 ± 3,93	0,05 ± 7,59	3,196 ²	0,202
		3 (-9: 18)	3,5 (-2: 12)	2,5 (-29: 6)		
P100 µV		0,28 ± 1,45	0,10 ± 1,21	-0,23 ± 1,77	0,642 ¹	0,530
		0,65 (-2,8: 2)	0,1 (-2,8: 2,5)	-0,2 (-4,9: 2,8)		

¹Tek yönlü varyans analizi, ²Kruskal Wallis H testi, a-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur; Ortalama ± standart sapma; Ortanca (minimum – maksimum)

4.3.1.2 O1-Fz Elektrod Kayıtları

Düşük luminans uyarımla O1-Fz elektrod kayıtlarından elde edilen GUP yanıtları N75 latans, P100 latans, N145 latans, P100 amplitüd değerleri arasında gruplara (KG, EM, KM) göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Yüksek luminans uyarımla O1-Fz elektrod kayıtlarından elde edilen GUP yanıtları YL N75 latans, P100 latans, N145 latans, P100 amplitüd değerleri arasında gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 21).

Tablo 21. O1-Fz elektrod kayıtlarının gruplara göre karşılaştırılması

		Grup			Test İst.	p
		Kontrol	Epizodik migren	Kronik migren		
Düşük Luminans	N75 ms	81,5 ± 7,31	78,46 ± 7,66	81,7 ± 5,46	4,187 ²	0,123
		81,5 (65 : 98)	77,5 (66 : 99)	84,5 (73 : 87)		
	P100 ms	115,6 ± 4,2	113,83 ± 4,95	115,2 ± 4,75	1,383 ²	0,501
		114 (110 : 126)	114 (105 : 129)	115,5 (107 : 124)		
	N145 ms	150,5 ± 9,11	148,71 ± 7,52	145,5 ± 7,5	1,990 ¹	0,145
		149 (135 : 170)	147 (138 : 164)	143,5 (131 : 160)		
	P100 µV	9,47 ± 3,6	8,97 ± 3,34	9,47 ± 3,93	0,146 ¹	0,865
		9,95 (4 : 17,9)	8,5 (4,2 : 17,4)	9 (3,7 : 21,1)		
Yüksek Luminans	N75 ms	80,65 ± 6,56	78,63 ± 6,73	78,15 ± 6,13	0,848 ¹	0,433
		81 (64 : 96)	79 (68 : 93)	77,5 (66 : 91)		
	P100 ms	112,5 ± 3,41	111,71 ± 3,72	112,6 ± 4,57	0,349 ¹	0,707
		113 (106 : 118)	111,5 (103 : 118)	114 (103 : 118)		
	N145 ms	146,45 ± 7	145,21 ± 8,13	144,6 ± 11,1	1,822 ²	0,402
		145 (133 : 162)	145 (131 : 159)	142 (131 : 179)		
	P100 µV	9,17 ± 3,68	8,81 ± 3,06	9,72 ± 4,1	0,347 ¹	0,708
		8,3 (4,2 : 17,2)	8,95 (4,4 : 14,9)	9,1 (3,4 : 20,4)		

¹Tek Yönlü Varyans Analizi; ²Kruskal Wallis Testi; Ortalama ± standart sapma; Ortanca (minimum – maksimum)

Her iki luminans uyarımında (DL ve YL) her bir katılımcının O1-Fz elektrod kayıtlarından elde edilen N75 latans, P100 latans, N145 latans, P100 amplitüd değerlerinin farkı (DL-YL) alınarak incelendi. Düşük luminans ve yüksek luminans GUP ölçümlerinde N75 latans farkı ortalama değerleri gruplara göre farklılık göstermektedir (p=0,004). Kontrol grubu ortalama değeri 0,85 ms iken EM -0,17 ms ve KM 3,55 ms olarak elde edilmiştir. Kronik migren grubunda ortalama değer diğer

gruplardan farklılık göstermektedir. O1-Fz elektrod kayıtlarında düşük luminans ve yüksek luminans GUP ölçümlerinde P100 latans, N145 latans, P100 amplitüd farkı değerleri gruplara göre farklılık göstermemektedir (Tablo 22).

Tablo 22. O1-Fz elektrod kayıtlarında düşük luminans ve yüksek luminans ölçüm farklarının gruplara göre karşılaştırılması

	Grup			Test İst.	p
	Kontrol	Epizodik Migren	Kronik Migren		
N75 ms	0,85 ± 2,94 ^a 1 (-5: 6)	-0,17 ± 2,88 ^a -0,5 (-6: 6)	3,55 ± 4,74 ^b 3 (-6: 14)	6,114 ¹	0,004
P100 ms	3,1 ± 2,75 3 (-1: 9)	2,13 ± 3,15 1,5 (-2: 11)	2,6 ± 3,8 2,5 (-2: 12)	1,968 ²	0,374
N145 ms	4,05 ± 7,01 3 (-9: 18)	3,5 ± 4,16 2,5 (-5: 12)	0,9 ± 6,14 3 (-19: 6)	0,730 ²	0,694
P100 µV	0,3 ± 1,48 0,65 (-2,8: 2,5)	0,16 ± 1,14 0,2 (-3: 2,5)	-0,25 ± 1,54 -0,4 (-3,6: 2,5)	0,843 ¹	0,435

¹Tek yönlü varyans analizi, ²Kruskall Wallis H testi, a-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur; Ortalama ± standart sapma; Ortanca (minimum – maksimum)

4.3.1.3 O2-Fz Elektrod Kayıtları

Düşük luminans uyarımla O2-Fz elektrod kayıtlarından elde edilen GUP yanıtları N75 latans, P100 latans, N145 latans, P100 amplitüd değerleri arasında gruplara (KG, EM, KM) göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Yüksek luminans uyarımla O2-Fz elektrod kayıtlarından elde edilen GUP yanıtları N75 latans, P100 latans, N145 latans, P100 amplitüd değerleri arasında gruplara (KG, EM, KM) göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 23).

Her iki luminans uyarımında (DL ve YL) her bir katılımcının O2-Fz elektrod kayıtlarından elde edilen N75 latans, P100 latans, N145 latans, P100 amplitüd değerlerinin farkı (DL-YL) alınarak incelendi. Düşük luminans ve yüksek luminans GUP ölçümlerinde N75 latans farkı ms ortalama değerleri gruplara göre farklılık göstermektedir (p=0,008). Kontrol grubu ortalama değeri 0,95 ms iken EM 0,63 ms ve KM 3,7 ms olarak elde edilmiştir. Kronik migren grubunda ortalama değer diğer gruplardan farklılık göstermektedir. O2-Fz elektrod kayıtlarında düşük luminans ve yüksek luminans GUP ölçümlerinde P100 latans, N145 latans, P100 amplitüd farkı değerleri gruplara göre farklılık göstermemektedir (Tablo 24).

Tablo 23. O2-Fz elektrod kayıtlarının gruplara göre karşılaştırılması

		Grup			Test İst.	p
		Kontrol	Epizodik migren	Kronik migren		
Düşük Luminans	N75 ms	81,35 ± 6,95 81 (65 : 95)	79,13 ± 7,28 78,5 (68 : 99)	81,75 ± 4,89 82,5 (73 : 89)	3,219 ²	0,200
	P100 ms	115,95 ± 4,38 114 (110 : 128)	114,04 ± 4,85 114 (106 : 129)	115,1 ± 4,48 115 (107 : 124)	1,346 ²	0,510
	N145 ms	150,45 ± 9,1 149 (135 : 173)	149,25 ± 7,71 147 (138 : 164)	145,4 ± 7,59 144,5 (131 : 160)	3,635 ²	0,162
	P100 µV	10,49 ± 3,9 10,15 (4,3 : 18,2)	9,72 ± 3,79 8,65 (4,8 : 16,5)	11,13 ± 3,94 10,85 (4,6 : 19,6)	1,730 ²	0,421
Yüksek Luminans	N75 ms	80,4 ± 6,08 81 (64 : 93)	78,5 ± 7,14 79 (63 : 91)	78,05 ± 5,04 78 (70 : 91)	0,816 ¹	0,447
	P100 ms	112,75 ± 3,54 112,5 (106 : 119)	112,08 ± 3,82 112 (103 : 119)	112,35 ± 4,59 113 (103 : 118)	0,152 ¹	0,859
	N145 ms	146,4 ± 7 144,5 (133 : 162)	145,63 ± 8,11 145 (133 : 162)	144,95 ± 10,81 142 (131 : 179)	1,347 ²	0,510
	P100 µV	10,45 ± 3,79 10,9 (3,7 : 17,4)	9,5 ± 3,26 8,95 (4,1 : 15,7)	11,2 ± 4,15 10,5 (3,6 : 20,8)	1,141 ¹	0,326

¹Tek yönlü varyans analizi, ²Kruskall Wallis H testi; Ortalama ± standart sapma; Ortanca (minimum – maksimum)

Tablo 24. O2-Fz elektrod kayıtlarında düşük luminans ve yüksek luminans ölçüm farklarının gruplara göre karşılaştırılması

		Grup			Test İst.	p
		Kontrol	Epizodik Migren	Kronik Migren		
N75 ms		0,95 ± 2,68 ^a	0,63 ± 3,67 ^a	3,7 ± 3,64 ^b	5,193 ¹	0,008
		1 (-5: 6)	1 (-7: 8)	3,5 (-3: 10)		
P100 ms		3,2 ± 2,97	1,96 ± 3,48	2,75 ± 3,02	1,589 ²	0,452
		3 (-3: 9)	1 (-3: 11)	2,5 (-3: 9)		
N145 ms		4,05 ± 7,36	3,63 ± 4,19	0,45 ± 5,67	0,658 ²	0,720
		2,5 (-9: 21)	3 (-4: 12)	2,5 (-19: 6)		
P100 µV		0,05 ± 1,22	0,21 ± 1,43	-0,07 ± 1,61	0,218 ¹	0,805
		0,15 (-2,5: 2)	0,3 (-3,2: 2,5)	-0,3 (-3,1: 2,7)		

¹Tek yönlü varyans analizi, ²Kruskall Wallis H testi , a-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur; Ortalama ± standart sapma; Ortanca (minimum – maksimum)

4.3.2 Kontrol, Hafif Fotofobi, Şiddetli Fotofobi Gruplarının Analizi

4.3.2.1 Oz-Fz Elektrod Kayıtları

Düşük luminans uyarımla Oz-Fz elektrod kayıtlarından elde edilen GUP yanıtları P100 latans ortanca değerleri gruplara (KG, HF, ŞF) göre farklılık göstermektedir ($p=0,013$). Kontrol grubu ortanca değeri 114 ms iken HF grubunda 116 ms ve ŞF grubunda 113 ms olarak elde edilmiştir. Şiddetli fotofobi grubunda ortanca değer HF grubuna göre farklılık göstermektedir. Düşük luminans uyarımla Oz-Fz elektrod kayıtlarından elde edilen GUP yanıtları N75 latans, N145 latans, P100 amplitüd değerleri arasında gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Yüksek luminans uyarımla Oz-Fz elektrod kayıtlarından elde edilen GUP yanıtları P100 latans ortanca değerleri gruplara göre farklılık göstermektedir ($p=0,033$). Kontrol grubu ortanca değeri 112,5 ms iken HF grubunda 115 ms ve ŞF grubunda 111 ms olarak elde edilmiştir. Şiddetli fotofobi grubunda ortanca değer hafif fotofobi grubuna göre farklılık göstermektedir. Yüksek luminans uyarımla Oz-Fz elektrod kayıtlarından elde edilen GUP yanıtları N75 latans, N145 latans, P100 amplitüd değerleri arasında gruplara (KG, HF, ŞF) göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 25).

Her iki luminans uyarımında (DL ve YL) her bir katılımcının Oz-Fz elektrodlarından elde edilen N75 latans, P100 latans, N145 latans, P100 amplitüd değerlerinin farkı (DL-YL) alınarak incelendi. Düşük luminans ve yüksek luminans GUP ölçümlerinde N75 latans farkı ortalama değerleri gruplara göre farklılık göstermektedir ($p=0,011$). Kontrol grubu ortalama değeri 0,5 ms iken HF grubunda -0,2 ms ve ŞF grubunda 2,87 ms olarak elde edilmiştir. Şiddetli fotofobi grubunda ortalama değer hafif fotofobi grubuna göre farklılık göstermektedir. Oz-Fz elektrod kayıtlarında düşük luminans ve yüksek luminans GUP ölçümlerinde P100 latans, N145 latans, P100 amplitüd farkı değerleri gruplara göre farklılık göstermemektedir (Tablo 26).

Tablo 25. Oz-Fz elektrod kayıtlarının fotofobi şiddetine göre ayrılan migren grupları ve kontrol grubu ile karşılaştırılması

		Grup			Test İst.	p
		Kontrol	Hafif fotofobi	Şiddetli fotofobi		
Düşük Luminans	N75 ms	81,4 ± 7	78,9 ± 5,6	80,8 ± 7	0,817 ¹	0,447
		81,5 (65 - 97)	79 (68 - 90)	81,5 (68 - 99)		
	P100 ms	115,8 ± 4,3	115,9 ± 4,2	113,0 ± 4,9	8,693 ²	0,013
		114 (111 - 128) ^{ab}	116 (107 - 124) ^a	113 (105 - 129) ^b		
	N145 ms	150,3 ± 9,1	148,0 ± 7,3	146,4 ± 8	1,238 ¹	0,297
		149 (135 - 170)	147,5 (136 - 160)	144,5 (131 - 164)		
	P100 µV	11,9 ± 4,3	12,2 ± 4,5	12,2 ± 3,7	0,030 ¹	0,970
		12,2 (5,8 - 21,5)	11,2 (5,4 - 21,1)	12,6 (6,7 - 20)		
Yüksek Luminans	N75 ms	80,9 ± 5,9	79,1 ± 5,5	78 ± 5,9	1,411 ¹	0,252
		81 (64 - 93)	79 (70 - 89)	77,5 (68 - 91)		
	P100 ms	112,4 ± 3,5	113,5 ± 4,4	110,7 ± 3,3	6,826 ²	0,033
		112,5(106 - 118) ^{ab}	115 (103 - 118) ^a	111 (103 - 118) ^b		
	N145 ms	146,5 ± 7	146,7 ± 11,4	143,8 ± 6,9	1,546 ²	0,462
		145 (133 - 162)	144,5 (131 - 179)	142 (136 - 159)		
	P100 µV	11,6 ± 4,4	12 ± 4,8	12,5 ± 3,6	0,224 ¹	0,800
		11,6 (5,2 - 21,1)	11,1 (5,0 - 21,4)	12,8 (6,1 - 19)		

¹Tek yönlü varyans analizi, ²Kruskall Wallis H testi, a-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur; Ortalama ± standart sapma; Ortanca (minimum – maksimum)

Tablo 26. Oz-Fz elektrod kayıtlarında düşük luminans ve yüksek luminans ölçüm farklarının fotofobi şiddetine göre ayrılan migren grupları ve kontrol grubu ile karşılaştırılması

		Grup			Test İst.	p
		Kontrol	Hafif fotofobi	Şiddetli fotofobi		
N75 ms		0,5 ± 2,61 ^{ab}	-0,2 ± 3,42 ^a	2,87 ± 4,07 ^b	4,827 ¹	0,011
		1 (-6: 5)	0,0 (-8: 5)	3 (-5: 10)		
P100 ms		3,4 ± 2,74	2,6 ± 2,7	3,25 ± 2,98	0,460 ¹	0,633
		3 (-1: 10)	2 (-2: 7)	3 (-2: 11)		
N145 ms		3,85 ± 7,07	1,35 ± 7,96	2,58 ± 4,09	0,826 ²	0,662
		3 (-9: 18)	3,5 (-29: 8)	2,5 (-6: 12)		
P100 µV		0,28 ± 1,45	0,2 ± 1,27	-0,26 ± 1,63	0,908 ¹	0,409
		0,65 (-2,8: 2)	0,15 (-2,3: 2,8)	-0,15 (-4,9: 2,5)		

¹Tek yönlü varyans analizi, ²Kruskall Wallis H testi; Ortalama ± standart sapma; Ortanca (minimum – maksimum)

4.3.2.2 O1-Fz Elektrod Kayıtları

Düşük luminans uyarımla O1-Fz elektrod kayıtlarından elde edilen GUP yanıtları P100 latans ortanca değerleri gruplara (KG, HF, ŞF) göre farklılık göstermektedir ($p=0,031$). Kontrol grubu ortanca değeri 114 ms iken HF grubunda 117 ms ve ŞF grubunda 113 ms olarak elde edilmiştir. Şiddetli fotofobi grubunda ortanca değer hafif fotofobi grubuna göre farklılık göstermektedir. Düşük luminans uyarımla O1-Fz elektrod kayıtlarından elde edilen GUP yanıtları N75 latans, N145 latans, P100 amplitüd değerleri arasında gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Yüksek luminans uyarımla O1-Fz elektrod kayıtlarından elde edilen GUP yanıtları N75 latans, P100 latans, N145 latans, P100 amplitüd değerleri arasında gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 27).

Tablo 27. O1-Fz elektrod kayıtlarının fotofobi şiddetine göre ayrılan migren grupları ve kontrol grubu ile karşılaştırılması

		Grup			Test İst.	p
		Kontrol	Hafif fotofobi	Şiddetli fotofobi		
Düşük Luminans	N75 ms	80,7 ± 7,5 81,5 (66 - 99)	79 ± 6 79,5 (68 - 90)	81,5 ± 7,3 81,5 (65 - 98)	0,630 ¹	0,536
	P100 ms	115,6 ± 4,2 114 (110 - 126) ^{ab}	115,9 ± 4,2 117 (107 - 124) ^a	113,2 ± 5,1 113 (105 - 129) ^b	6,938 ²	0,031
	N145 ms	146,3 ± 7,7 143,5 (131 - 164)	148,4 ± 7,5 147,5 (136 - 160)	150,5 ± 9,1 149 (135 - 170)	1,473 ¹	0,237
	P100 µV	9,5 ± 3,6 10 (4 - 17,9)	9,5 ± 3,7 9,6 (4,2 - 21,1)	9,0 ± 3,5 8,3 (3,7 - 17,4)	0,418 ²	0,812
Yüksek Luminans	N75 ms	78,1 ± 7 76,5 (66 - 93)	78,8 ± 5,8 79 (70 - 91)	80,6 ± 6,6 81 (64 - 96)	0,870 ¹	0,424
	P100 ms	112,5 ± 3,4 113 (106 - 118)	113,4 ± 4,4 115 (103 - 118)	111 ± 3,6 111 (103 - 118)	5,273 ²	0,072
	N145 ms	146,4 ± 7 145 (133 - 162)	146,6 ± 11,9 144,5 (131 - 179)	143,6 ± 6,8 142 (135 - 159)	1,606 ²	0,448
	P100 µV	9,2 ± 3,7 8,3 (4,2 - 17,2)	9,3 ± 3,7 8,7 (4 - 20,4)	9,2 ± 3,5 9,2 (3,4 - 14,9)	0,042 ²	0,979

¹Tek yönlü varyans analizi, ²Kruskal Wallis H testi, a-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur; Ortalama ± standart sapma; Ortanca (minimum – maksimum)

Her iki luminans uyarımında (DL ve YL) her bir katılımcının O1-Fz elektrodlarından elde edilen N75 latans, P100 latans, N145 latans, P100 amplitüd değerlerinin farkı (DL-YL) alınarak incelendi. Düşük luminans ve yüksek luminans GUP ölçümlerinde N75 latans, P100 latans, N145 latans, P100 amplitüd farkı değerleri gruplara göre farklılık göstermemektedir (Tablo 28).

Tablo 28. O1-Fz elektrod kayıtlarında düşük luminans ve yüksek luminans ölçüm farklarının fotofobi şiddetine göre ayrılan migren grupları ve kontrol grubu ile karşılaştırılması

	Grup			Test İst.	p
	Kontrol	Hafif fotofobi	Şiddetli fotofobi		
N75 ms	0,85 ± 2,94	0,3 ± 3,15	2,54 ± 4,78	2,119 ¹	0,129
	1 (-5: 6)	0,5 (-6: 5)	2 (-6: 14)		
P100 ms	3,1 ± 2,75	2,45 ± 2,87	2,25 ± 3,89	1,968 ²	0,374
	3 (-1: 9)	2 (-2: 7)	1,5 (-2: 12)		
N145 ms	4,05 ± 7,01	1,85 ± 6,72	2,71 ± 3,74	0,73 ²	0,694
	3 (-9: 18)	3 (-19: 12)	3 (-6: 12)		
P100 µV	0,3 ± 1,48	0,2 ± 1,1	-0,21 ± 1,51	0,843 ¹	0,435
	0,65 (-2,8: 2,5)	0,45 (-2: 2,5)	-0,15 (-3,6: 2,5)		

¹Tek yönlü varyans analizi, ²Kruskall Wallis H testi; Ortalama ± standart sapma; Ortanca (minimum – maksimum)

4.3.2.3 O2-Fz Elektrod Kayıtları

Düşük luminans uyarımla O2-Fz elektrod kayıtlarından elde edilen GUP yanıtları P100 latans ortalanca değerleri gruplara göre farklılık göstermektedir (p=0,012). Kontrol grubu ortalanca değeri 114 ms iken HF grubunda 117 ms ve ŞF grubunda 113 ms olarak elde edilmiştir. Şiddetli fotofobi grubunda ortalanca değer hafif fotofobi grubuna göre farklılık göstermektedir. Düşük luminans uyarımla O2-Fz elektrod kayıtlarından elde edilen GUP yanıtları N75 latans, N145 latans, P100 amplitüd değerleri arasında gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Yüksek luminans uyarımla O2-Fz elektrod kayıtlarından elde edilen GUP yanıtları N75 latans, P100 latans, N145 latans, P100 amplitüd değerleri arasında gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 29).

Tablo 29. O2-Fz elektrod kayıtlarının fotofobi şiddetine göre ayrılan migren grupları ve kontrol grubu ile karşılaştırılması

		Grup			Test İst.	p
		Kontrol	Hafif fotofobi	Şiddetli fotofobi		
Düşük Luminans	N75 ms	81,0 ± 7,1	79,6 ± 5,5	81,4 ± 7,0	0,418 ¹	0,660
		81,5 (68 - 99)	78,5 (73 - 90)	81 (65 - 95)		
	P100 ms	116,0 ± 4,4	116 ± 4,1	113,2 ± 4,8	8,758 ²	0,012
		114 (110 - 128) ^{ab}	117 (107 - 124) ^a	113 (106 - 129) ^b		
	N145 ms	146,5 ± 8,0	148,8 ± 7,6	150,4 ± 9,1	1,303 ¹	0,279
		144,5 (131 - 164)	147,5 (136 - 160)	149 (135 - 173)		
	P100 µV	10 ± 3,6	10,8 ± 4,3	10,5 ± 3,9	0,261 ¹	0,771
		10,2 (4,6 - 16,4)	10 (4,8 - 19,6)	10,2 (4,3 - 18,2)		
Yüksek Luminans	N75 ms	77,7 ± 6,5	79 ± 5,9	80,4 ± 6,1	1,066 ¹	0,351
		77,5 (63 - 91)	79 (70 - 91)	81 (64 - 93)		
	P100 ms	112,8 ± 3,5	113,8 ± 4,4	110,9 ± 3,4	7,265 ²	0,026
		112,5 (106 - 119) ^{ab}	115 (103 - 119) ^a	111 (103 - 118) ^b		
	N145 ms	146,4 ± 7,0	146,7 ± 11,4	144,2 ± 7,2	1,252 ²	0,535
		144,5 (133 - 162)	144,5 (131 - 179)	142 (136 - 162)		
	P100 µV	10,2 ± 3,3	10,3 ± 4,3	10,4 ± 3,8	0,015 ¹	0,985
		9,7 (3,6 - 16,2)	10,2 (4,1 - 20,8)	10,9 (3,7 - 17,4)		

¹Tek yönlü varyans analizi, ²Kruskall Wallis H testi, a-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur; Ortalama ± standart sapma; Ortanca (minimum – maksimum)

Her iki luminans uyarımında (DL ve YL) her bir katılımcının O2-Fz elektrodlarından elde edilen N75 latans, P100 latans, N145 latans, P100 amplitüd değerlerinin farkı (DL-YL) alınarak incelendi. Düşük luminans ve yüksek luminans GUP ölçümlerinde N75 latans farkı ortalama değerleri gruplara göre farklılık göstermektedir (p=0,018). Kontrol grubu ortalama değeri 0,95 ms iken HF grubunda 0,5 ms ve ŞF grubunda 3,29 ms olarak elde edilmiştir. Şiddetli fotofobi grubunda ortalama değer diğer gruplara göre farklılık göstermektedir. Düşük luminans ve yüksek luminans GUP ölçümlerinde P100 latans, N145 latans, P100 amplitüd farkı değerleri gruplara göre farklılık göstermemektedir (Tablo 30).

Tablo 30. O2-Fz elektrod kayıtlarında düşük luminans ve yüksek luminans ölçüm farklarının fotofobi şiddetine göre ayrılan migren grupları ve kontrol grubu ile karşılaştırılması

Grup	Test İst.	p
------	-----------	---

	Kontrol	Hafif fotofobi	Şiddetli fotofobi		
N75 ms	0,95 ± 2,68 ^a 1 (-5: 6)	0,5 ± 3,62 ^a 0,5 (-7: 6)	3,29 ± 3,79 ^b 3 (-5: 10)	4,29 ¹	0,018
P100 ms	3,2 ± 2,97 3 (-3: 9)	2,25 ± 3,32 1,5 (-3: 9)	2,38 ± 3,29 2 (-3: 11)	0,529 ¹	0,592
N145 ms	4,05 ± 7,36 2,5 (-9: 21)	2,05 ± 6,24 3,5 (-19: 10)	2,29 ± 4,08 2 (-6: 12)	0,658 ²	0,720
P100 µV	0,05 ± 1,22 0,15 (-2,5: 2)	0,52 ± 1,23 0,3 (-1,3: 2,6)	-0,28 ± 1,64 -0,3 (-3,2: 2,7)	1,751 ¹	0,182

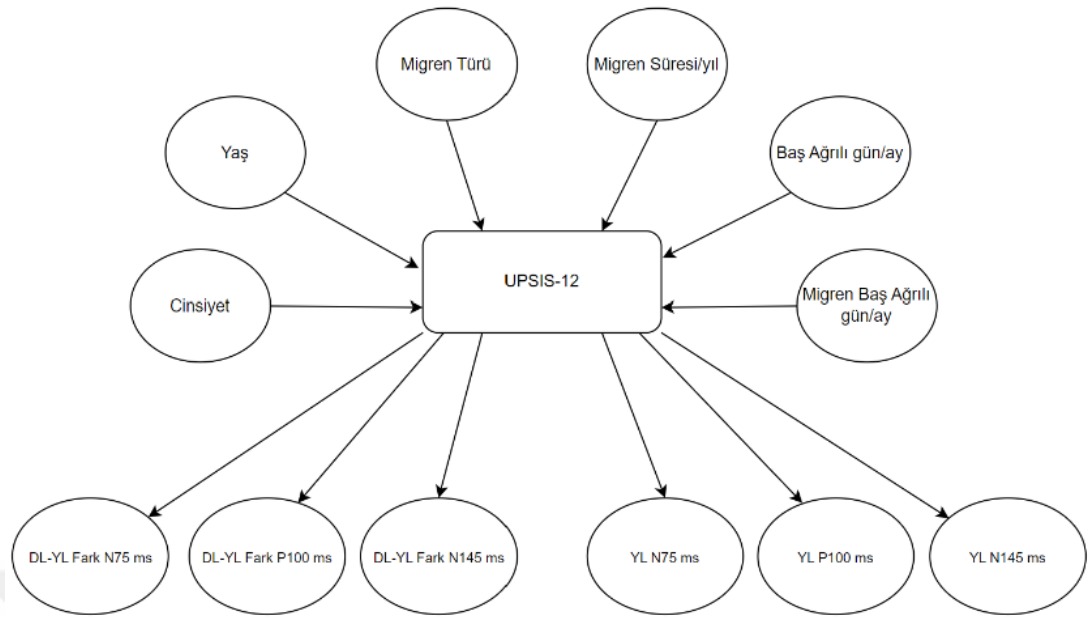
¹Tek yönlü varyans analizi, ²Kruskall Wallis H testi, a-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur; Ortalama ± standart sapma; Ortanca (minimum – maksimum)

4.3.3 Lineer Regresyon Analizi

UPSIS-12 ye etki eden bağımsız değişkenlerin incelenmesi, değişen luminans değerlerinde her bir katılımcının N75 latans ölçüm farkına etki eden bağımsız değişkenlerin incelenmesi için Lineer Regresyon Analizi kullanıldı. Migren grubundaki katılımcılarda Oz-Fz elektrodundan kayıtlanan ölçümler, migren türü (epizodik, kronik), cinsiyet, yaş, migren hastalık süresi (yıl), aylık baş ağrılı gün sayısı, aylık migren baş ağrılı gün sayısı verileri bu analizlerde kullanıldı.

4.3.3.1 UPSIS-12'ye Etki Eden Bağımsız Değişkenlerin İncelenmesi

UPSIS-12'ye etki eden bağımsız değişkenleri incelemek için kurulan lineer regresyon modeli aşağıda gösterilmiştir (Şekil 12). Oz-Fz elektrodundan kayıtlanan ölçümler bu analizde kullanılmıştır.



Şekil 12. UPSIS-12'ye etki eden bağımsız değişkenleri incelemek için kurulan lineer regresyon modeli

UPSIS-12 etki eden bağımsız değişkenleri incelemek için kurulan lineer regresyon modeli istatistiksel olarak anlamlı elde edilmemiştir ($F=1,884$, $p=0,077$) (Tablo 31).

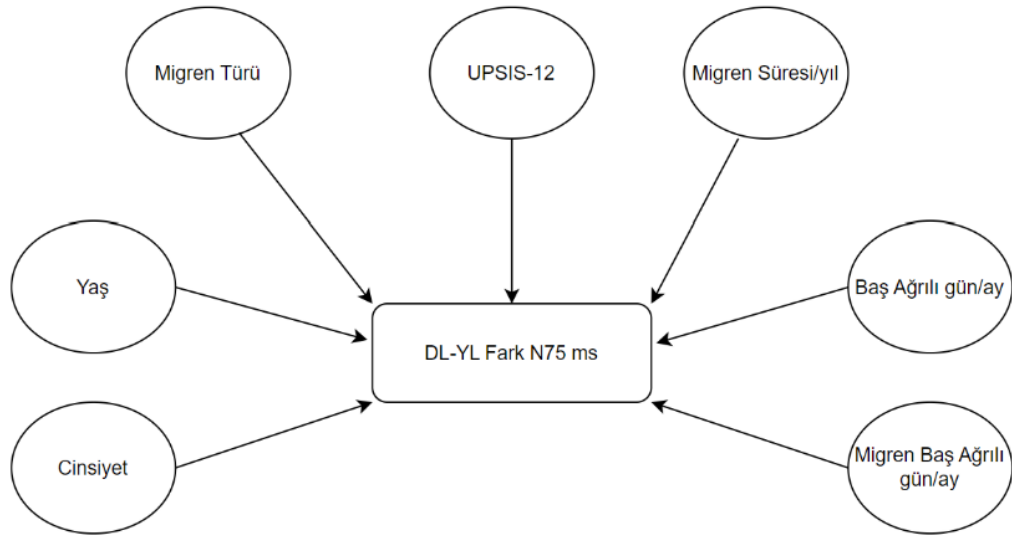
Tablo 31. UPSIS-12'ye etki eden bağımsız değişkenler Lineer regresyon analizi

	β_1 (%95 CI)	S. hata	β_2	t	p	r^1	r^2	VIF
Sabit	108,695 (32,894 - 184,497)	37,166		2,925	0,006			
Grup = Kronik	-3,159 (-12,766 - 6,448)	4,710	-0,185	-0,671	0,507	0,051	-0,120	4,094
Cinsiyet = Kadın	-5,095 (-13,137 - 1,947)	3,453	-0,232	-1,476	0,150	-0,089	-0,256	1,320
Yaş	-0,444 (-0,757 - -0,130)	0,154	-0,510	-2,886	0,007	-0,282	-0,460	1,675
Migren süresi/yıl	0,109 (-0,305 - 0,522)	0,203	0,086	0,536	0,596	-0,072	0,096	1,375
Baş ağrılı gün/ay	0,387 (-0,397 - 1,171)	0,384	0,369	1,007	0,322	0,106	0,178	7,177
Migren baş ağrılı gün/ay	-0,288 (-1,321 - 0,746)	0,507	-0,167	-0,568	0,574	0,048	-0,101	4,659
DL-YL fark N75 ms	0,601 (-0,211 - 1,412)	0,398	0,284	1,510	0,141	0,363	0,262	1,898
DL-YL fark P100 ms	0,758 (-0,415 - 1,930)	0,575	0,251	1,318	0,197	0,103	0,230	1,944
DL-YL fark N145 ms	0,195 (-0,353 - 0,742)	0,269	0,139	0,725	0,474	0,117	0,129	1,961
YL N75 ms	-0,028 (-0,477 - 0,532)	0,247	0,018	0,111	0,912	-0,143	0,020	1,452
YL P100 ms	-0,390 (-1,238 - 0,457)	0,416	-0,186	-0,939	0,355	-0,318	-0,166	2,095
YL N145 ms	-0,176 (-0,622 - 0,271)	0,219	-0,189	-0,189	0,429	-0,212	-0,142	2,980

$F=1,884$, $p=0,077$, β_1 : Standartlaştırılmamış beta katsayısı, β_2 : Standartlaştırılmış beta katsayısı, r^1 : Zero-order korelasyon katsayısı, r^2 : Kısmi korelasyon katsayısı, $R^2=0,422$, düzeltilmiş $R^2=0,198$

4.3.3.2 Değişen Luminans Değerlerinde N75 Latans Farkına Etki Eden Bağımsız Değişkenlerin İncelenmesi

Değişen luminans değerlerinde her bir katılımcının N75 latans farkına (DL-YL farkı) etki eden bağımsız değişkenleri incelemek için kurulan lineer regresyon modeli aşağıda gösterilmiştir (Şekil 13).



Şekil 13. Değişen luminans değerlerinde N75 latans farkına etki eden bağımsız değişkenlerin incelenmesinde kullanılan Lineer Regresyon Analizi modeli

Değişen luminans değerlerinde her bir katılımcının N75 latans farkına (DL-YL farkı) etki eden bağımsız değişkenleri incelemek için kurulan lineer regresyon modeli istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($F=3,642$, $p=0,005$) (Tablo 32). Diğer bir ifadeyle, her bir katılımcının DL ölçüm değerinden YL ölçüm değerinin çıkarılması ile elde edilen N75 latans farkının üzerine UPSIS-12 skorunun ve kronik migren grubunda olmanın anlamlı bir etkisi mevcuttur. Cinsiyet, yaş, migren süresi, aylık baş ağrılı gün sayısı, aylık migren baş ağrılı gün sayısı değişkenlerinin N75 latans ölçüm farkına etkisi anlamlı değildir.

N75 latans ölçüm farkının %30,1’lik kısmı UPSIS-12 skoru, migren grubu (EM, KM), cinsiyet, yaş, migren süresi, aylık baş ağrılı gün sayısı, aylık migren baş ağrılı gün sayısı değişkenleri ile ifade edilmektedir.

Tablo 32. Değişen luminans değerlerinde N75 latans ölçüm farkına etki eden bağımsız değişkenler Lineer Regresyon Analizi Sonucu (Enter)

	β_1 (%95 CI)	S. hata	β_2	t	p	r^1	r^2	VIF
Sabit	-7,904 (-14,540 - -1,269)	3,272		-2,416	0,021			
Grup = Kronik	3,890 (0,110 - 7,670)	1,864	0,483	2,087	0,044	0,494	0,329	3,287
Cinsiyet = Kadın	1,157 (-1,793 - 4,107)	1,455	0,111	0,795	0,432	0,173	0,131	1,201
Yaş	0,073 (-0,047 - 0,192)	0,059	0,176	1,230	0,227	-0,053	0,201	1,264
Migren süresi/yıl	-0,108 (-0,278 - 0,061)	0,084	-0,181	-1,294	0,204	-0,137	-0,211	1,198
Baş ağrılı gün/ay	-0,145 (-0,485 - 0,194)	0,167	-0,292	-0,869	0,391	0,434	-0,143	6,974
Migren baş ağrılı gün/ay	0,253 (-0,181 - 0,686)	0,214	0,311	1,183	0,245	0,396	0,193	4,245
UPSIS-12 skoru	0,190 (0,058 - 0,321)	0,065	0,401	2,931	0,006	0,363	0,439	1,150

F=3,642, p=0,005, β_1 : Standartlaştırılmamış beta katsayısı, β_2 : Standartlaştırılmış beta katsayısı, r^1 : Zero-order korelasyon katsayısı, r^2 : Kısmi korelasyon katsayısı, $R^2=0,415$, düzeltilmiş $R^2=0,301$

Anlamsız olan değişkenler ‘stepwise’ metodu ile mevcut modelden çıkarıldığında elde edilen analiz sonuçları tabloda belirtilmiştir. Değişen luminans değerlerinde N75 latans ölçüm farkı (DL-YL farkı) ile UPSIS-12 skoru ve migren grubu arasında oluşturulan lineer regresyon modeli istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (F=11,445, p<0,001) (Tablo 33).

Tablo 33. Değişen luminans değerlerinde N75 latans ölçüm farkına etki eden bağımsız değişkenler Lineer regresyon analiz sonucu (Stepwise)

	β_1 (%95 CI)	S. hata	β_2	t	p	r^1	r^2	VIF
Sabit	-4,873 (-8,535 - -1,210)	1,813		-2,687	0,10			
Grup = Kronik	3,843 (1,804 - 5,883)	1,8010	0,477	3,806	<0,001	0,494	0,511	1,003
UPSIS-12 skoru	0,160 (0,040 - 0,280)	0,059	0,338	2,700	0,010	0,338	0,439	1,003

F=11,445, p<0,001, β_1 : Standartlaştırılmamış beta katsayısı, β_2 : Standartlaştırılmış beta katsayısı, r^1 : Zero-order korelasyon katsayısı, r^2 : Kısmi korelasyon katsayısı, $R^2=0,358$, düzeltilmiş $R^2=0,327$

5 TARTIŞMA

Çalışmamız migrende iktal ve interiktal fotofobi düzeyinin değişken olarak kullanıldığı, farklı luminans değerlerinde patern (dama tahtası) uyarımın uygulanarak görsel uyarılmış potansiyel (GUP) yanıtlarının incelendiği ilk çalışmadır. Amacımız ise değişen luminans değerlerinde GUP kayıtları ile migrene bağlı fotofobi şiddetine (UPSIS-12 skalası kullanılarak) dair objektif bir parametre bulmaktır. Epizodik migren ve kronik migren hasta grupları ile sağlıklı kontrol grubu kullanıldı.

Daha önceki migren çalışmalarında her iki gözden elde edilen GUP yanıtlarında ve literatürde yer alan sağlıklı popülasyonda gözler arasında elde edilen GUP yanıtlarında fark olmadığı gösterilmiştir [20, 113, 126]. Araştırmamızda benzer şekilde sağ veya sol monoküler yanıtların alındığı yayınların olması [20, 126] nedeniyle randomize şekilde monoküler kayıt alındı. Habitüasyonu incelemek istemediğimiz için, çalışmamızdaki uyarılar her GUP bloğu arasında en az 2 dakika dinlenme süresi verilerek kaydedildi. Araştırmamızda hiçbir katılımcıda test sırasında ve/veya sonrasında migren atağı tetiklenme, baş ağrısı başlangıcı, baş ağrısında şiddetlenme, bulantı, kusma, vertigo bulguları gelişmedi. Herhangi bir rahatsızlık ifade eden ve/veya uyum bozukluğu ile çalışmayı tamamlayamayan katılımcı olmadı.

Çalışmamızdaki katılımcıların demografik bulguları ve özelliklerinin analizlerinden elde ettiğimiz sonuçları değerlendirdiğimizde; migren gruplarında yaş ve cinsiyet özellikleri daha önce yapılan epidemiyolojik çalışmalarla uyumluydu [33]. Epizodik migren grubunun yaş ortalaması 34,42, KM grubunun yaş ortalaması 31,8'di ve EM grubunun %70'i, KM grubunun %95'i kadın katılımcıdan oluşmaktaydı. Hastalık süreleri açısından EM ve KM grubunda farklılık yoktu. İlaç aşırı kullanım baş ağrısı KM grubunda %25 oranında eşlik etmekte iken EM grubunda hiç yoktu. Literatürde de aşırı miktarda akut ilaç kullanımının kronik migrene geçişi kolaylaştırabileceği [127] ve KM hastalarının yaklaşık yarısında eşlik edebileceği belirtilmiştir [128].

Fotofobinin iktal ve interiktal dönemde günlük yaşam aktivitelerine etkisini değerlendiren UPSIS-12 skoruna göre fotofobi düzeyini değerlendirdiğimiz bu çalışmada UPSIS-12 skoru ≥ 30 olan katılımcılar şiddetli fotofobi, < 30 olanlar hafif fotofobi grubuna dahil edildi. Şiddetli fotofobi grubu 12 epizodik migren ve 12 kronik

migren olmak üzere toplam 24 katılımcıdan, hafif fotofobi grubu 12 epizodik migren ve 8 kronik migren olmak üzere toplam 20 katılımcıdan oluşmaktaydı. Hafif fotofobi grubunun yaş ortalaması 36,5, şiddetli fotofobi grubunun yaş ortalaması 30,5 idi ve hafif fotofobi grubunun %85'i, şiddetli fotofobi grubunun %79,2'si kadın katılımcıdan oluşmaktaydı. Hastalık süreleri açısından hafif fotofobi ve şiddetli fotofobi grubunda farklılık yoktu. Şiddetli fotofobi grubunda interiktal fotofobi (4'lü Likert skalası) değeri hafif fotofobi grubuna kıyasla daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0,011$). Yüksek UPSIS-12 skoru ile hasta tarafından bildirilen yüksek oranda interiktal fotofobinin varlığı literatür ile uyumluydu [10]. Hafif fotofobi grubunda şiddetli fotofobi grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek oranda tek taraflı (unilateral) migren baş ağrısı varlığı saptandı ($p=0,039$). Hafif fotofobi grubunda bu oran %80 iken şiddetli fotofobi grubunda %50 idi. Şiddetli fotofobi grubunda baş ağrısına fonofobi eşlik etme oranı %87,5 idi ve hafif fotofobi grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p=0,042$). İnteriktal dönemde dahi fotofobi varlığı yüksek oranda olan şiddetli fotofobi grubunda fonofobi ve yaygın baş ağrısının olması artmış duysal duyarlılık ve ağrı eşik değerinde düşüklük sonucu gelişmiş olabilir [1, 44, 47, 69].

Allodini, sadece migren baş ağrısı sırasında değil interiktal dönemde de görülebilen, kronik migrende epizodik migrene göre daha yaygın görülen bir bulgudur [75]. Santral ağrı yollarında duyarlılaşma allodini gelişiminden sorumlu tutulmaktadır ve allodini varlığının migrenin kronikleşmesinde risk faktörü olduğu belirtilmiştir [129]. Çalışmamızda iktal allodini KM grubunda %100 oranda mevcutken EM grubunda bu oran %87,5'ti. Baş ağrısı şiddeti KM grubunda EM grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,003$). Baş ağrılı gün sayısı ve migren baş ağrılı gün sayısı anlamlı olarak KM grubunda daha yüksekti (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$). Hafif fotofobi ve şiddetli fotofobi grupları arasında migren baş ağrılı gün sayısı, baş ağrılı gün sayısı ve iktal/interiktal allodini varlığı özellikleri açısından farklılık yoktu. Bigal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yüksek atak sıklığı ve ağrıların şiddetli olmasının migrende allodini gelişimi için risk faktörü olabileceği belirtilmiştir [130]. Kronik migren grubunun fotofobi şiddeti istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da EM grubuna kıyasla daha yüksek bulundu. Kronik migrende fotofobi ve allodini birlikteliğinin daha sık olduğunu, baş ağrısı sıklığının da allodini

ve fotofobi ile ilişkili olduğunu bildiren Lovati ve arkadaşlarının çalışması ile bulgularımız uyumludur [131].

Migrende yalnızca baş ağrısı fazı değil interiktal dönemde fotofobi, fonofobi, osmofobi ve allodini gibi eşlik eden semptomlar da hastalığa bağlı engellilik oluşumuna neden olur [72, 85]. Gossrau ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada migrende koku duyarlılığı değerlendirilmiş daha uzun hastalık süresi ve yüksek MIDAS skoru olanlarda osmofobi daha sık bildirilmiştir. Ayrıca kronik migren ve yüksek migrene bağlı dizabilite skoru ilişkili bulunmuştur [132]. Çalışmamızda da KM grubunda iktal osmofobi varlığının EM grubuna göre daha yüksek oranda görülmesi istatistiksel olarak anlamlıydı (EM: %41,7; KM: %80; $p=0,002$). Kronik migren grubunda EM grubuna kıyasla daha yüksek dizabilite skorlarının (MIDAS, HIT-6) varlığı istatistiksel olarak anlamlı bulundu (MIDAS; $p=0,023$, HIT-6; $p=0,017$). Hafif fotofobi ve şiddetli fotofobi gruplarında dizabilite skorları benzerdi. Kronik migrenin epizodik migrene göre daha fazla engelliliğe neden olduğu bilinmektedir [133].

Migren patofizyolojisi elektrofizyolojik çalışmalarla farklı bakış açıları ve farklı protokoller kullanılarak değerlendirilmiştir. Bunlar arasında görsel, işitsel, koku, vestibüler, somatosensoriyel ve lazer uyarılmış potansiyeller, PET, fMRG, EEG ve TMU çalışmaları bulunmaktadır [11-17]. Migrendeki görsel anormalliklerin (görsel auralar, görsel duyarlılık/rahatsızlık, fotofobi gibi) varlığı nedeniyle görsel modalite elektrofizyoloji çalışmaları migren patofizyolojisini açıklayabilmek için birçok araştırmada kullanılmıştır. Migrende görsel sistemin hem iktal hem de interiktal dönemde görsel uyaranlara karşı aşırı hassas olduğu görüşü mevcuttur [118]. Görsel rahatsızlığın migren (auralı veya aurasız) hastalarında interiktal dönemde patern uyarımla değerlendirildiği bir çalışmada iktal fotofobisi olan grupta gözlenen görsel rahatsızlık kontrol grubuna ve iktal fotofobi eşlik etmeyen migren grubuna göre daha ciddi bulunmuştur [134]. Cuccihara ve arkadaşlarının yaptığı bir fMRG çalışmasında auralı ve aurasız migrende interiktal görsel duyarlılık mevcutken, sadece auralı migren grubunda interiktal görsel duyarlılık artmış görsel korteks aktivasyonu ile ilişkili olduğu saptanmıştır [135].

Görsel uyarılmış potansiyeller nöroloji pratiğinde ön görme yolları dahil tüm görsel yolun işleyişini değerlendirmek için kullanılır. Patern elektroretinografi (PERG) ile retina tabakasında ganglion hücreleri ve liflerden elde edilen yanıtlar

incelenmektedir. Auralı ve aurasız migren hastalarında PERG kayıtlarında farklılık saptanmamıştır [20, 117]. Görsel korteksin biyoelektriksel aktivitesi, görsel uyaranlara karşı elde edilen yanıtlarla elektrofizyolojik olarak değerlendirilmektedir. Patern uyarı ile elde edilen GUP yanıtlarında elde edilen dalganın bileşenleri N75 (N1), P100 (P1), N145 (N2) latansları ve N75-P100 tepeden tepeye (peak-to-peak) amplitüd ölçümü (P100 amplitüdü) ile değerlendirilmektedir [106]. Bu yanıtlarda ilk negatif komponent olan N75 primer görsel korteksten, ilk pozitif komponent olan P100 dorsal ekstrasriat korteksten [112, 113] ve ikinci negatif komponent olan N145 ise ventral ekstrasriat korteks, pariyetal lob dahil birçok bölgeden kaynaklanmaktadır [136]. Çalışmamızda GUP yanıtları oksipital korteks orta hat (Oz), sol lateral (O1), sağ lateral (O2) lokasyonlarından kayıtlanmıştır. Elde edilen orta hat ve her iki lateral elektrot GUP yanıtları karşılaştırıldığında tüm gruplarda benzer şekilde bulunmuştur. Bu nedenle tartışma kısmında orta hat Oz elektrodundan elde edilen değerlerin istatistiksel sonuçları belirtilmiştir.

Çalışmamızda şiddetli fotofobi grubunda düşük luminans (DL) ve yüksek luminans (HL) GUP ölçümlerinde P100 latans değerleri hafif fotofobi grubuna göre anlamlı olarak kısa saptandı (sırasıyla DL için $p=0,013$, HL için $p=0,033$). P100 latansının, patern boyutu, patern kontrastı, parlaklık, pupil boyutlu gibi parametrelerden etkilendiği bilinmektedir [106]. Fakat tüm katılımcılar aynı koşullar altındayken sadece yüksek fotofobi skoruna sahip grupta, ekstrasriat korteksten kaynaklanan P100 bileşeni değerinde (latans süresinde kısalma) anlamlı farklılık saptanmıştır. Migren ilişkili fotofobinin patofizyolojisinde retino-talamo-kortikal yolağın yer aldığı düşünülmektedir [94]. Daha önce auralı ve aurasız migren hastalarında yapılan çalışmalarda retinal ganglion hücreleri ve lifleri yansıtan yanıtlarda farklılık saptanmamıştır [20, 117]. Uyarın luminansından bağımsız olarak şiddetli fotofobi grubunda P100 latansının daha kısa olmasının nedeni retina seviyesinden sonraki bağlantılarla ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Aurora ve arkadaşlarının yaptığı TMU çalışmasında migren ve kontroller arasında görsel kortekte uyarılma eşiğinin farklı olduğu ve migrende aşırı uyarılabilir görsel korteks, görsel olarak tetiklenen baş ağrısına yatkın olduğu gösterilmiştir [137]. TMU ve GUP habitüasyon yöntemleri arasında korelasyon olup olmadığını araştıran bir interiktal dönem migren çalışmasında ise fosfen indüksiyonu ile TMU normal eşik değerde iken

GUP habitüasyon eksikliği olduğu gösterilmiştir [138]. Nosedo ve arkadaşlarının migrende ışıkla baş ağrısında kötüleşmenin mekanizmasının araştırıldığı çalışmada; Posterior talamusta, retinadan gelen ışık algısı (özellikle melanopsin aracılı-görüntü oluşturmeyan görsel yolak aracılığıyla) trigeminovasküler yolaktaki duramater kaynaklı nöronların aktivitesinin ışık ile modüle edildiği saptanmıştır [99]. Işık uyarımının yüksek atak sıklığı olan migren hastalarında ağrı yollarında santral duyarlılaşmaya katkı sağladığı düşünülmektedir [131]. Migrende nörofizyoloji çalışmalarının derlendiği bir makalede migrende beyin sapı-talamus korteks döngüsündeki dinamik fonksiyonel değişikliklerin sürekli, tekrarlayıcı şekilde değiştiği ve bu işlevsel değişikliklerin sinaptik kısa ve uzun dönem öğrenme mekanizmalarının sonucu gelişebileceği öne sürülmüştür [139]. İnteriktal dönemde artmış ışık duyarlılığı olan (fotofobisi yüksek) migrenlilerde elde ettiğimiz bu bulgular; migren ilişkili fotofobinin retino-talamo-kortikal yolda yer alan posterior talamusta duyarlılaşma ile düşük uyarılma eşiğine sahip olması ve melanopsin aracılı ipRGC'nin retino-hipotalamik/semipatik/parasemipatik yollarla etkileşimi gibi birtakım faktörlerin katkısıyla ekstrasitriat görsel korteks alanlarının uyarılabilirliğinin değişebileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda düşük luminans ve yüksek luminans GUP ölçümlerinde elde edilen N75 latans değerlerinin farkı kronik migren grubunda epizodik migren ve kontrol grubuna kıyasla anlamlı yüksek saptandı ($p=0,001$). Ayrıca düşük luminans ve yüksek luminans GUP ölçümlerinde elde edilen N75 latans değerlerinin farkı şiddetli fotofobi grubunda hafif fotofobi grubuna göre anlamlı yüksek saptandı ($p=0,011$). Yüksek luminans GUP ölçümlerinde elde edilen N75 latans değerleri arasında gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmasa da kronik migren grubu ve şiddetli fotofobi grubu daha kısa N75 latansına sahipti. Bu bulgular sonucunda N75 latans ölçüm farkı üzerine etki eden değişkenlerin incelendiği lineer regresyon analizi modelinde cinsiyet, yaş, migren süresi, aylık baş ağrılı gün sayısı, aylık migren baş ağrılı gün sayısı, UPSIS-12 skoru ve grup değişkenleri kullanıldı ve bu model istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($F=3,642$, $p=0,005$). Lineer regresyon analizinde UPSIS-12 skorunun ve kronik migren grubunda olmanın anlamlı bir etkisi olduğu doğrulandı (sırasıyla UPSIS-12 için $p=0,01$, Kronik migren $p<0,001$). Her iki luminans uyarımında ayrı olarak elde edilen yanıtların tüm gruplarda benzer olması

fakat kronik migren ve şiddetli fotofobi grubunda N75 ölçüm farkının daha fazla olması primer görsel korteksten kaynaklanan bu bileşenin parlaklık artışı (luminans artışı) ile daha fazla değişim göstermesi, kronik migrende ve fotofobisi yüksek bireylerde artmış santral duyarlılaşma [131], kortikal inhibisyonun azalmış olması ve görsel korteksin azalmış uyarılma eşiği gibi faktörlerin migren ilişkili fotofobinin patofizyolojisinde etkili olduğunu gösteriyor olabilir.

Migren ilişkili fotofobinin olası mekanizmaları arasında görsel korteksten trigeminal sisteme gelen girdilerin artması, görsel kortekte uyarılabilirlik artışı ve beyin sapının anormal habitüasyonu gibi görüşler yer alır [5]. Sadece migren hastalarının atak sırasında ve ataksız dönemde incelendiği PET çalışmasında interiktal dönemde belirgin bir beyin bölgesinde aktivasyon gözlenmemiş, bu durumun nedeni olarak da ışıklı uyarının eşik değerinin altında kaldığını ama ağrıyla birlikte kortikal uyarılabilirliğin arttığını belirtmişlerdir [97]. İnteriktal dönemde fotofobinin değerlendirildiği bir PET çalışmasında yalnızca ışıklı uyarın uygulandığında kontrol grubunda görsel korteks aktivasyonu gözlenmemiş, her iki grupta da ışıklı uyarınla birlikte ağrılı uyarın uygulandığında migren grubunda daha güçlü görsel korteks yanıtları gösterilmiştir [96]. Literatürde patern tersine çeviren GUP çalışmalarında migren hastaları sağlıklı kontrollere kıyaslandığında P100 amplitüd değerlerinde düşüklük, yükseklik veya bir fark olmadığını gösteren sonuçlar elde edilmiştir. Yakın zamanda Marti-Marca ve arkadaşlarının yaptığı GUP çalışmasında, kortikal uyarılabilirliği değerlendirmekte kullanılan P100 amplitüd değerinde epizodik migren ve sağlıklı kontroller arasında farklılık saptanmamıştır [120]. Çalışmamızda da benzer şekilde GUP kayıtlarında hem kronik hem epizodik migren gruplarında hem de fotofobi şiddetine göre ayrılan migren gruplarında gruplar arası ve kontrollere kıyasla P100 amplitüd değerlerinde anlamlı fark bulunmamıştır. Migren ilişkili fotofobide retino-hipotalamik/semipatik/parasemipatik yolların [94, 140] da katkısı olabilir, fotofobi mekanizmasını tek başına kortikal uyarılabilirlik ile açıklamak yeterli olmayacaktır. Çalışmamızda hasta sayısının az olması, interiktal dönem ve iktal dönemin kıyaslanmıyor olması faktörleri nedeniyle anlamlı fark bulunmamış olabilir. PET ve fMRG gibi fonksiyonel yöntemlerin de dahil edilebileceği ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın yeniliği hem kronik migren hem de epizodik migren popülasyonunda değişken olarak iktal ve interiktal dönem dahil fotofobi düzeyinin kullanılması ile farklı luminans koşullarında GUP yanıtlarının değerlendirilmesidir. Diğer güçlü yönü ise migren dışı fotofobiye neden olabilecek kuru göz hastalığı, travmatik beyin hasarı, fotofobiye neden olabilecek ilaç kullanımı gibi [82] diğer durumlar dışlanarak katılımcılar dahil edilmiştir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. 44 hasta ile görece küçük bir hasta popülasyonunun kullanılmıştır. Daha detaylı alt grup analizlerinin yapılması için daha büyük bir hasta popülasyonu katılımı gerekmektedir. Hasta grubumuzda çoğu migren çalışmasında olduğu gibi kadın hastaların çoğunlukta olması ve yüksek eğitim düzeyine sahip hastaların çoğunlukta olması genel olarak tüm toplumu yansıtmamaktadır. Bir diğer kısıtlılık ise çalışmamızda interiktal dönemde kayıt alınan katılımcıların iktal verilerinin bulunmamasıdır. UPSIS-12 iktal ve interiktal fotofobiye değerlendiren bir skaladır ve soruların yaklaşık yarısı interiktal dönem fotofobiye değerlendirmektedir. Bu nedenle katılımcılarda iktal ve interiktal GUP yanıtlarının elde edilmesi ile bu dönemlerin kıyaslanması daha detaylı analizlere imkan sağlayabilir.

6 SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamızda 3 ana bulgu öne çıktı:

1. Şiddetli fotofobi skoru olan migrenli katılımcılarda her iki luminans değerinde P100 latansı hafif fotofobi grubuna kıyasla anlamlı olarak daha kısaydı.
2. Şiddetli fotofobi skoru olan migrenli katılımcılarda düşük luminans ve yüksek luminans kayıtlarında elde edilen N75 latans ölçüm farkı hafif fotofobi grubuna kıyasla anlamlı olarak daha fazlaydı.
3. Kronik migren grubunda düşük luminans ve yüksek luminans kayıtlarında elde edilen N75 latans ölçüm farkı EM grubu ve KG'na kıyasla anlamlı olarak daha fazlaydı.

Tüm bu bulgular sonucunda kurulan lineer regresyon analizi N75 latans ölçüm farkı üzerine yüksek UPSIS-12 skorunun ve kronik migren grubunda olmanın anlamlı bir etkisi olduğunu desteklemektedir. Retino-talamo-kortikal yolak ve retino-

hipotalamik yolağın modülasyonundaki değişiklikler dorsal ekstrasatriat korteksi (P100'ün kaynağı) etkileyerek migrenle ilişkili fotofobiden sorumlu olabilir. Ayrıca talamus ve görsel kortekste (N75'in kaynağı) ilgili duyuşal ağlarının modülasyonu, kronik migren ve migrenle ilişkili fotofobinin nörobiyolojisinde rol oynayabilir. Bu bulgular, migrenle ilişkili fotofobi için bir biyobelirteç olarak kullanılması açısından umut vericidir.



7 KAYNAKLAR

1. Goadsby, P.J., et al., *Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing*. *Physiol Rev*, 2017. **97**(2): p. 553-622.
2. Collaborators, G.B.D.N., *Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016*. *Lancet Neurol*, 2019. **18**(5): p. 459-480.
3. *Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition*. *Cephalalgia*, 2018. **38**(1): p. 1-211.
4. Burstein, R., R. Nosedá, and A.B. Fulton, *Neurobiology of Photophobia*. *J Neuroophthalmol*, 2019. **39**(1): p. 94-102.
5. Nosedá, R. and R. Burstein, *Advances in understanding the mechanisms of migraine-type photophobia*. *Curr Opin Neurol*, 2011. **24**(3): p. 197-202.
6. Main, A., A. Dowson, and M. Gross, *Photophobia and phonophobia in migraineurs between attacks*. *Headache*, 1997. **37**(8): p. 492-5.
7. Mulleners, W.M., et al., *Self-reported photophobic symptoms in migraineurs and controls are reliable and predict diagnostic category accurately*. *Headache*, 2001. **41**(1): p. 31-9.
8. Nir, R.R., et al., *Color-selective photophobia in ictal vs interictal migraineurs and in healthy controls*. *Pain*, 2018. **159**(10): p. 2030-2034.
9. Munjal, S., et al., *Most Bothersome Symptom in Persons With Migraine: Results From the Migraine in America Symptoms and Treatment (MAST) Study*. *Headache*, 2020. **60**(2): p. 416-429.
10. Cortez, M.M., et al., *Validation of a photophobia symptom impact scale*. *Cephalalgia*, 2019. **39**(11): p. 1445-1454.
11. Helling, R.M., et al., *TMS-evoked EEG potentials demonstrate altered cortical excitability in migraine with aura*. *Brain Topogr*, 2023. **36**(2): p. 269-281.
12. Özdemir, D., et al., *Vestibular evoked myogenic potential (VEMP) results in migraine and migrainous vertigo*. *Acta Otolaryngol*, 2020. **140**(2): p. 140-143.
13. Marucco, E., M. Lisicki, and D. Magis, *Electrophysiological Characteristics of the Migraine Brain: Current Knowledge and Perspectives*. *Curr Med Chem*, 2019. **26**(34): p. 6222-6235.
14. de Tommaso, M., et al., *Laser-evoked potential habituation and central sensitization symptoms in childhood migraine*. *Cephalalgia*, 2016. **36**(5): p. 463-73.
15. Li, M. and C. Wang, *Brainstem auditory-evoked potential and migraine: is there an association?* *Med Princ Pract*, 2015. **24**(3): p. 296.
16. Ambrosini, A., D. Magis, and J. Schoenen, *Migraine--clinical neurophysiology*. *Handb Clin Neurol*, 2010. **97**: p. 275-93.
17. Bjørk, M., et al., *Photic EEG-driving responses related to ictal phases and trigger sensitivity in migraine: a longitudinal, controlled study*. *Cephalalgia*, 2011. **31**(4): p. 444-55.

18. Coppola, G., et al., *Effects of light deprivation on visual evoked potentials in migraine without aura*. BMC Neurol, 2011. **11**: p. 91.
19. Schoenen, J., et al., *Potentiation instead of habituation characterizes visual evoked potentials in migraine patients between attacks*. Eur J Neurol, 1995. **2**(2): p. 115-22.
20. Nguyen, B.N., A.M. McKendrick, and A.J. Vingrys, *Simultaneous retinal and cortical visually evoked electrophysiological responses in between migraine attacks*. Cephalalgia, 2012. **32**(12): p. 896-907.
21. Omland, P.M., et al., *Visual evoked potentials in migraine: Is the "neurophysiological hallmark" concept still valid?* Clin Neurophysiol, 2016. **127**(1): p. 810-816.
22. Pearce, J.M., *Historical aspects of migraine*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1986. **49**(10): p. 1097-103.
23. *Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain*. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Cephalalgia, 1988. **8 Suppl 7**: p. 1-96.
24. Steiner, T.J., et al., *Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019*. J Headache Pain, 2020. **21**(1): p. 137.
25. Yeh, W.Z., L. Blizzard, and B.V. Taylor, *What is the actual prevalence of migraine?* Brain Behav, 2018. **8**(6): p. e00950.
26. Woldeamanuel, Y.W. and R.P. Cowan, *Migraine affects 1 in 10 people worldwide featuring recent rise: A systematic review and meta-analysis of community-based studies involving 6 million participants*. J Neurol Sci, 2017. **372**: p. 307-315.
27. Ertas, M., et al., *One-year prevalence and the impact of migraine and tension-type headache in Turkey: a nationwide home-based study in adults*. J Headache Pain, 2012. **13**(2): p. 147-57.
28. Stovner, L.J., et al., *The global prevalence of headache: an update, with analysis of the influences of methodological factors on prevalence estimates*. J Headache Pain, 2022. **23**(1): p. 34.
29. Deuschl, G., et al., *The burden of neurological diseases in Europe: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017*. Lancet Public Health, 2020. **5**(10): p. e551-e567.
30. Vetvik, K.G. and E.A. MacGregor, *Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine*. Lancet Neurol, 2017. **16**(1): p. 76-87.
31. Burch, R., P. Rizzoli, and E. Loder, *The prevalence and impact of migraine and severe headache in the United States: Updated age, sex, and socioeconomic-specific estimates from government health surveys*. Headache, 2021. **61**(1): p. 60-68.
32. Lyngberg, A.C., et al., *Incidence of primary headache: a Danish epidemiologic follow-up study*. Am J Epidemiol, 2005. **161**(11): p. 1066-73.
33. Baykan, B., et al., *Migraine incidence in 5 years: a population-based prospective longitudinal study in Turkey*. J Headache Pain, 2015. **16**: p. 103.
34. Sutherland, H.G., C.L. Albury, and L.R. Griffiths, *Advances in genetics of migraine*. J Headache Pain, 2019. **20**(1): p. 72.

35. Ophoff, R.A., et al., *Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4*. Cell, 1996. **87**(3): p. 543-52.
36. De Fusco, M., et al., *Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na⁺/K⁺ pump alpha2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2*. Nat Genet, 2003. **33**(2): p. 192-6.
37. Dichgans, M., et al., *Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine*. Lancet, 2005. **366**(9483): p. 371-7.
38. Russell, M.B. and A. Ducros, *Sporadic and familial hemiplegic migraine: pathophysiological mechanisms, clinical characteristics, diagnosis, and management*. Lancet Neurol, 2011. **10**(5): p. 457-70.
39. Gormley, P., et al., *Meta-analysis of 375,000 individuals identifies 38 susceptibility loci for migraine*. Nat Genet, 2016. **48**(8): p. 856-66.
40. Gormley, P., et al., *Common Variant Burden Contributes to the Familial Aggregation of Migraine in 1,589 Families*. Neuron, 2018. **98**(4): p. 743-753.e4.
41. Stewart, W.F., et al., *Familial risk of migraine: variation by proband age at onset and headache severity*. Neurology, 2006. **66**(3): p. 344-8.
42. Pelzer, N., et al., *Linking migraine frequency with family history of migraine*. Cephalalgia, 2019. **39**(2): p. 229-236.
43. Ferrari, M.D., et al., *Migraine pathophysiology: lessons from mouse models and human genetics*. Lancet Neurol, 2015. **14**(1): p. 65-80.
44. Recober, A., *Pathophysiology of Migraine*. Continuum (Minneapolis Minn), 2021. **27**(3): p. 586-596.
45. Andreou, A.P. and L. Edvinsson, *Mechanisms of migraine as a chronic evolutive condition*. J Headache Pain, 2019. **20**(1): p. 117.
46. Giffin, N.J., et al., *Premonitory symptoms in migraine: an electronic diary study*. Neurology, 2003. **60**(6): p. 935-40.
47. Puledra, F., et al., *Migraine: from pathophysiology to treatment*. J Neurol, 2023. **270**(7): p. 3654-3666.
48. Burstein, R., et al., *Thalamic sensitization transforms localized pain into widespread allodynia*. Ann Neurol, 2010. **68**(1): p. 81-91.
49. Skorobogatikh, K., et al., *Functional connectivity studies in migraine: what have we learned?* J Headache Pain, 2019. **20**(1): p. 108.
50. Maniyan, F.H., et al., *Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks*. Brain, 2014. **137**(Pt 1): p. 232-41.
51. Schulte, L.H. and A. May, *The migraine generator revisited: continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks*. Brain, 2016. **139**(Pt 7): p. 1987-93.
52. Messina, R., et al., *Functional MRI in migraine*. Curr Opin Neurol, 2022. **35**(3): p. 328-335.
53. Ashina, M., et al., *Migraine and the trigeminovascular system-40 years and counting*. Lancet Neurol, 2019. **18**(8): p. 795-804.
54. May, A. and P.J. Goadsby, *The trigeminovascular system in humans: pathophysiologic implications for primary headache syndromes of the neural influences on the cerebral circulation*. J Cereb Blood Flow Metab, 1999. **19**(2): p. 115-27.

55. Olesen, J., et al., *Origin of pain in migraine: evidence for peripheral sensitisation*. *Lancet Neurol*, 2009. **8**(7): p. 679-90.
56. Nosedá, R., et al., *Cortical projections of functionally identified thalamic trigeminovascular neurons: implications for migraine headache and its associated symptoms*. *J Neurosci*, 2011. **31**(40): p. 14204-17.
57. Iyengar, S., et al., *CGRP and the Trigeminal System in Migraine*. *Headache*, 2019. **59**(5): p. 659-681.
58. Giri, S., et al., *Randomized controlled studies evaluating Topiramate, Botulinum toxin type A, and mABs targeting CGRP in patients with chronic migraine and medication overuse headache: A systematic review and meta-analysis*. *Cephalalgia*, 2023. **43**(4): p. 3331024231156922.
59. Akerman, S., P.R. Holland, and P.J. Goadsby, *Diencephalic and brainstem mechanisms in migraine*. *Nat Rev Neurosci*, 2011. **12**(10): p. 570-84.
60. Zhang, X., et al., *Activation of central trigeminovascular neurons by cortical spreading depression*. *Ann Neurol*, 2011. **69**(5): p. 855-65.
61. Coppola, G., F. Pierelli, and J. Schoenen, *Is the cerebral cortex hyperexcitable or hyperresponsive in migraine?* *Cephalalgia*, 2007. **27**(12): p. 1427-39.
62. Gollion, C., *Cortical excitability in migraine: Contributions of magnetic resonance imaging*. *Rev Neurol (Paris)*, 2021. **177**(7): p. 809-815.
63. Marmura, M.J., *Triggers, Protectors, and Predictors in Episodic Migraine*. *Curr Pain Headache Rep*, 2018. **22**(12): p. 81.
64. Nosedá, R. and R. Burstein, *Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, CSD, sensitization and modulation of pain*. *Pain*, 2013. **154** Suppl 1.
65. Lai, J. and E. Dilli, *Migraine Aura: Updates in Pathophysiology and Management*. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2020. **20**(6): p. 17.
66. Eriksen, M.K., L.L. Thomsen, and J. Olesen, *Implications of clinical subtypes of migraine with aura*. *Headache*, 2006. **46**(2): p. 286-97.
67. Ferrari, M.D., et al., *Migraine*. *Nat Rev Dis Primers*, 2022. **8**(1): p. 2.
68. Chalmer, M.A., T.F. Hansen, and J. Olesen, *Nosographic analysis of osmophobia and field testing of diagnostic criteria including osmophobia*. *Cephalalgia*, 2019. **39**(1): p. 38-43.
69. Suzuki, K., et al., *Investigating the relationships between the burden of multiple sensory hypersensitivity symptoms and headache-related disability in patients with migraine*. *J Headache Pain*, 2021. **22**(1): p. 77.
70. Vanagaite, J., et al., *Light-induced discomfort and pain in migraine*. *Cephalalgia*, 1997. **17**(7): p. 733-41.
71. Ashkenazi, A., et al., *Ictal and interictal phonophobia in migraine-a quantitative controlled study*. *Cephalalgia*, 2009. **29**(10): p. 1042-8.
72. Vincent, M., et al., *The not so hidden impact of interictal burden in migraine: A narrative review*. *Front Neurol*, 2022. **13**: p. 1032103.
73. Polk, A.N., T.A. Protti, and T.A. Smitherman, *Allodynia and Disability in Migraine: The Mediating Role of Stress*. *Headache*, 2020. **60**(10): p. 2281-2290.
74. Mathew, N.T., J. Kailasam, and T. Seifert, *Clinical recognition of allodynia in migraine*. *Neurology*, 2004. **63**(5): p. 848-52.

75. Lipton, R.B., et al., *Cutaneous allodynia in the migraine population*. Ann Neurol, 2008. **63**(2): p. 148-58.
76. Burstein, R., et al., *An association between migraine and cutaneous allodynia*. Ann Neurol, 2000. **47**(5): p. 614-24.
77. Burstein, R., R. Nosedá, and D. Borsook, *Migraine: multiple processes, complex pathophysiology*. J Neurosci, 2015. **35**(17): p. 6619-29.
78. Digre, K.B. and K.C. Brennan, *Shedding light on photophobia*. J Neuroophthalmol, 2012. **32**(1): p. 68-81.
79. Katz, B.J. and K.B. Digre, *Diagnosis, pathophysiology, and treatment of photophobia*. Surv Ophthalmol, 2016. **61**(4): p. 466-77.
80. Cortese, A., et al., *Photophobia in multiple sclerosis*. Mult Scler Relat Disord, 2018. **26**: p. 55-57.
81. Nosedá, R., D. Copenhagen, and R. Burstein, *Current understanding of photophobia, visual networks and headaches*. Cephalalgia, 2019. **39**(13): p. 1623-1634.
82. Diel, R.J., et al., *Photophobia: shared pathophysiology underlying dry eye disease, migraine and traumatic brain injury leading to central neuroplasticity of the trigeminothalamic pathway*. Br J Ophthalmol, 2021. **105**(6): p. 751-760.
83. Wang, Y., et al., *Photophobia in headache disorders: characteristics and potential mechanisms*. J Neurol, 2022. **269**(8): p. 4055-4067.
84. Albilali, A. and E. Dilli, *Photophobia: When Light Hurts, a Review*. Curr Neurol Neurosci Rep, 2018. **18**(9): p. 62.
85. Leibovit-Reiben, Z., et al., *Photophobia Contributes to Migraine-Associated Disability and Reduced Work Productivity: Results From the American Registry for Migraine Research (ARMR)*. J Neuroophthalmol, 2023.
86. Mohanty, D., et al., *Clinical implications of photophobia in progressive supranuclear palsy*. Clin Park Relat Disord, 2021. **4**: p. 100097.
87. Aydınlar, E.I., et al., *The Adaptation of 12-Item Utah Photophobia Symptom Impact Scale (UPSIS-12) in Turkish, Internal Consistency, and Reproducibility*. Noro Psikiyatr Ars, 2023. **60**(3): p. 236-244.
88. Cortez, M.M., et al., *Validation of the Utah Photophobia Symptom Impact Scale (version 2) as a headache-specific photophobia assessment tool*. Headache, 2023. **63**(5): p. 672-682.
89. Olesen, J., *Migraine: A neural pathway for photophobia in migraine*. Nat Rev Neurol, 2010. **6**(5): p. 241-2.
90. Ahn, A.H. and K.C. Brennan, *Unanswered questions in headache: so what is photophobia, anyway?* Headache, 2013. **53**(10): p. 1673-4.
91. Rossi, H.L. and A. Recober, *Photophobia in primary headaches*. Headache, 2015. **55**(4): p. 600-4.
92. Nosedá, R., et al., *Migraine photophobia originating in cone-driven retinal pathways*. Brain, 2016. **139**(Pt 7): p. 1971-86.
93. Bernstein, C.A., et al., *The migraine eye: distinct rod-driven retinal pathways' response to dim light challenges the visual cortex hyperexcitability theory*. Pain, 2019. **160**(3): p. 569-578.
94. Artemenko, A.R., et al., *Migraine and light: A narrative review*. Headache, 2022. **62**(1): p. 4-10.

95. Zhang, L., et al., *The hypothalamus may mediate migraine and ictal photophobia: evidence from Granger causality analysis*. *Neurol Sci*, 2022. **43**(10): p. 6021-6030.
96. Boulloche, N., et al., *Photophobia in migraine: an interictal PET study of cortical hyperexcitability and its modulation by pain*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010. **81**(9): p. 978-84.
97. Denuelle, M., et al., *A PET study of photophobia during spontaneous migraine attacks*. *Neurology*, 2011. **76**(3): p. 213-8.
98. Kawasaki, A. and R.H. Kardon, *Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells*. *J Neuroophthalmol*, 2007. **27**(3): p. 195-204.
99. Nosedá, R., et al., *A neural mechanism for exacerbation of headache by light*. *Nat Neurosci*, 2010. **13**(2): p. 239-45.
100. Kaiser, E.A., et al., *Modulation of CGRP-induced light aversion in wild-type mice by a 5-HT(1B/D) agonist*. *J Neurosci*, 2012. **32**(44): p. 15439-49.
101. Mason, B.N., et al., *Induction of Migraine-Like Photophobic Behavior in Mice by Both Peripheral and Central CGRP Mechanisms*. *J Neurosci*, 2017. **37**(1): p. 204-216.
102. Schiano di Cola, F., et al., *Photophobia and migraine outcome during treatment with galcanezumab*. *Front Neurol*, 2022. **13**: p. 1088036.
103. Markovics, A., et al., *Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide plays a key role in nitroglycerol-induced trigeminovascular activation in mice*. *Neurobiol Dis*, 2012. **45**(1): p. 633-44.
104. Cortez, M.M., et al., *Altered pupillary light response scales with disease severity in migrainous photophobia*. *Cephalalgia*, 2017. **37**(8): p. 801-811.
105. Xue, T., et al., *Melanopsin signalling in mammalian iris and retina*. *Nature*, 2011. **479**(7371): p. 67-73.
106. Odom, J.V., et al., *ISCEV standard for clinical visual evoked potentials: (2016 update)*. *Doc Ophthalmol*, 2016. **133**(1): p. 1-9.
107. Cavanagh, P., *Visual cognition*. *Vision Res*, 2011. **51**(13): p. 1538-51.
108. Ungewiss, J., et al., *[Structure and function of the visual pathway]*. *Ophthalmologe*, 2020. **117**(11): p. 1062-1067.
109. Prasad, S. and S.L. Galetta, *Anatomy and physiology of the afferent visual system*. *Handb Clin Neurol*, 2011. **102**: p. 3-19.
110. Magis, D., et al., *Pearls and pitfalls: electrophysiology for primary headaches*. *Cephalalgia*, 2013. **33**(8): p. 526-39.
111. Vincent, M.B., *Vision and migraine*. *Headache*, 2015. **55**(4): p. 595-9.
112. Creel, D., *Visually Evoked Potentials*, in *Webvision: The Organization of the Retina and Visual System*, H. Kolb, E. Fernandez, and R. Nelson, Editors. 1995, University of Utah Health Sciences Center
Copyright: © 2023 Webvision . Salt Lake City (UT).
113. Husain, A.M., *Illustrated manual of clinical evoked potentials*. 2017: Springer Publishing Company.
114. Mortimer, M.J., P.A. Good, and J.B. Marsters, *The VEP in acephalgic migraine*. *Headache*, 1990. **30**(5): p. 285-8.
115. Tagliati, M., et al., *Multichannel visual evoked potentials in migraine*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1995. **96**(1): p. 1-5.
116. Coppola, G., et al., *Visual evoked potentials in subgroups of migraine with aura patients*. *J Headache Pain*, 2015. **16**: p. 92.

117. Shibata, K., M. Osawa, and M. Iwata, *Simultaneous recording of pattern reversal electroretinograms and visual evoked potentials in migraine*. Cephalalgia, 1997. **17**(7): p. 742-7.
118. Aurora, S.K. and F. Wilkinson, *The brain is hyperexcitable in migraine*. Cephalalgia, 2007. **27**(12): p. 1442-53.
119. Lisicki, M., et al., *Familial history of migraine influences habituation of visual evoked potentials*. Cephalalgia, 2017. **37**(11): p. 1082-1087.
120. Marti-Marca, A., et al., *Exploring sensory sensitivity, cortical excitability, and habituation in episodic migraine, as a function of age and disease severity, using the pattern-reversal task*. J Headache Pain, 2023. **24**(1): p. 104.
121. Stewart, W.F., et al., *Development and testing of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire to assess headache-related disability*. Neurology, 2001. **56**(6 Suppl 1): p. S20-8.
122. Ertaş, M., et al., *Validity and reliability of the Turkish Migraine Disability Assessment (MIDAS) questionnaire*. Headache, 2004. **44**(8): p. 786-93.
123. Bayliss, M.S., et al., *A study of the feasibility of Internet administration of a computerized health survey: the headache impact test (HIT)*. Qual Life Res, 2003. **12**(8): p. 953-61.
124. Dikmen, P.Y., et al., *Reliability and Validity of Turkish Version of Headache Impact Test (HIT-6) in Patients with Migraine*. Noro Psikiyatr Ars, 2021. **58**(4): p. 300-307.
125. Yalin, O., et al., *Identification of Allodynic Migraine Patients with the Turkish Version of the Allodynia Symptom Checklist: Reliability and Consistency Study*. Noro Psikiyatr Ars, 2017. **54**(3): p. 260-266.
126. Ambrosini, A., et al., *Visual and auditory cortical evoked potentials in interictal episodic migraine: An audit on 624 patients from three centres*. Cephalalgia, 2017. **37**(12): p. 1126-1134.
127. May, A. and L.H. Schulte, *Chronic migraine: risk factors, mechanisms and treatment*. Nat Rev Neurol, 2016. **12**(8): p. 455-64.
128. Natoli, J.L., et al., *Global prevalence of chronic migraine: a systematic review*. Cephalalgia, 2010. **30**(5): p. 599-609.
129. Louter, M.A., et al., *Cutaneous allodynia as a predictor of migraine chronification*. Brain, 2013. **136**(Pt 11): p. 3489-96.
130. Bigal, M.E., et al., *Prevalence and characteristics of allodynia in headache sufferers: a population study*. Neurology, 2008. **70**(17): p. 1525-33.
131. Lovati, C., et al., *Central sensitization in photophobic and non-photophobic migraineurs: possible role of retino nuclear way in the central sensitization process*. Neurol Sci, 2013. **34 Suppl 1**: p. S133-5.
132. Gossrau, G., et al., *Interictal osmophobia is associated with longer migraine disease duration*. J Headache Pain, 2022. **23**(1): p. 81.
133. Burch, R.C., D.C. Buse, and R.B. Lipton, *Migraine: Epidemiology, Burden, and Comorbidity*. Neurol Clin, 2019. **37**(4): p. 631-649.
134. Chu, M.K., et al., *Interictal pattern-induced visual discomfort and ictal photophobia in episodic migraineurs: an association of interictal and ictal photophobia*. Headache, 2011. **51**(10): p. 1461-7.

135. Cucchiara, B., et al., *Measurement of visual sensitivity in migraine: Validation of two scales and correlation with visual cortex activation*. Cephalalgia, 2015. **35**(7): p. 585-92.
136. Di Russo, F., et al., *Cortical sources of the early components of the visual evoked potential*. Hum Brain Mapp, 2002. **15**(2): p. 95-111.
137. Aurora, S.K., et al., *The occipital cortex is hyperexcitable in migraine: experimental evidence*. Headache, 1999. **39**(7): p. 469-76.
138. Ambrosini, A., et al., *Correlation between habituation of visual-evoked potentials and magnetophosphenes thresholds in migraine: A case-control study*. Cephalalgia, 2016. **36**(3): p. 258-64.
139. Puledda, F., et al., *Electrophysiological findings in migraine may reflect abnormal synaptic plasticity mechanisms: A narrative review*. Cephalalgia, 2023. **43**(8): p. 3331024231195780.
140. Nosedà, R., et al., *Neural mechanism for hypothalamic-mediated autonomic responses to light during migraine*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2017. **114**(28): p. E5683-e5692.

EK 1. Etik Kurul Kararı



22.04.2022

ATADEK Başkanı

EK 2. Etik Kurul Başlık Revizyonu



SAYI: ATADEK-2023/19

30.11.2023

KONU: Etik Kurul Kararı

Sayın Dr. Tuba Erdoğan Soyukibar, Prof. Dr. Elif Ilgaz Aydınlar,

Sorumluluğunu yürüttüğünüz **“Migrene Bağlı Fotofobi Şiddetinin Görsel Uyarılmış Potansiyellere Etkileri”** başlıklı proje 30 Kasım 2023 tarih 2023/19 sayılı ATADEK toplantısında görüşülmüş olup 2023-19/657 karar numarası ile tıbbi etik yönden uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Murat BAŞ

ATADEK Başkanı