

TUBA CERRAHOĞLU ŞİRİN

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İSTANBUL-2020

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**ALLODİNİLİ MİGREN HASTALARINDA PROFİLAKSİDE
TRANSKRANİYAL DOĞRU AKIM STİMÜLASYONUNUN
ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TUBA CERRAHOĞLU ŞİRİN

**DANIŞMAN
PROF. DR. BETÜL BAYKAN**

**SİNİRBİLİM ANABİLİM DALI
ELEKTRONÖROFİZYOLOJİ PROGRAMI**

İSTANBUL-2020

TEZ ONAYI

(Bu sayfa yerine, başarılı geçen Tez Sınavı sonrası sınav tutanağı ekinde yer alan Tez Onay sayfası gelecektir.)



BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda 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.

Tuba CERRAHOĞLU ŞİRİN

Tuba Cerrahoğlu Şirin




Bu çalışmayı eşim, Ege'm ve Defne'me ithaf ediyorum.

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

“Allodinili Migren Hastalarında Profilakside Transkraniyal Doğru Akım Stimülasyonunun Etkinliğinin Değerlendirilmesi” başlıklı bu çalışma İstanbul Üniversitesi Sinirbilim Anabilim Dalı Elektronörofizyoloji Programı’nda yüksek lisans tezi olarak hazırlanmıştır.

Tez çalışmam süresince bana yapıcı eleştirileri ve katkılarıyla yol gösterici olan, değerli bilgilerini benimle paylaşan, kıymetli zamanını benden esirgemeyerek her fırsatta çalışmamla yakından ilgilenen ve güler yüzünü benden esirgemeyen danışmanım Prof. Dr. Betül BAYKAN’a içtenlikle teşekkür ederim.

Bu çalışmanın fikir mimarisinde görüş, öneri ve olumlu eleştirileri ile tezimin oluşumuna değerli katkıları için Prof. Dr. Sacit KARAMÜRSEL’e,

Fikri desteği ve teknik desteği için sayın Adnan KURT’a,

Hasta takipleri için sonsuz destek sağlayan Uz. Dr. Buse HASIRCI ve Dr. Çağrı ULUKAN’a,

Teşekkürlerimi sunarım.

Cihaz uygulaması için gece gündüz demeden, hafta sonu dahi mesai yaparak eforunu ve yardımını hiç esirgemeyen değerli Serkan AKSU’ya teşekkürü bir borç bilirim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: TYL/2019-33704.

İstanbul,2020

Uz. Dr. Tuba CERRAHOĞLU ŞİRİN

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	İX
ŞEKİLLER LİSTESİ	Xİ
KISALTMALAR LİSTESİ	Xİİ
ÖZET	XIV
ABSTRACT.....	XV
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	16
2. GENEL BİLGİLER	19
2.1. MİGREN.....	19
2.1.1. Migren Patofizyolojisi	19
2.1.2. Migren Atağı.....	27
2.1.3. Migren Tanısı	29
2.1.4. Migren Tedavisi	31
2.1.4.1. Akut tedavi.....	32
2.1.4.2. Profilaktik tedavi	32
2.1.4.3. Yeni gelişmekte olan tedaviler	34
2.2. ALLODİNİ.....	36
2.2.1. Allodini Patofizyolojisi	37
2.2.2. Allodininin Taranması ve Tanısı	40
2.2.3. Migren Allodini İlişkisi	42
2.3. TRANSKRANİYAL DOĞRU AKIM STİMÜLASYONUNUN ELEKTROFİZYOLOJİSİ	43
2.3.1. TDAS Etki Mekanizması ve Eksitabilite Üzerine Etkileri.....	43
2.3.2. TDAS Etki Mekanizmasında Nöromodülatörler.....	45
2.3.3. Transkraniyal Doğru Akım Stimülasyonunun Farmakolojik Değerlendirmesi.....	46
2.3.4. Stimülasyon Parametreleri.....	47

2.3.4.1. TDAS protokolleri	47
2.3.4.2. Elektrod Pozisyonu	48
2.3.4.3. TDAS modellemesi	49
2.3.5. TDAS'ın Yan Etkileri ve Güvenlik	51
2.3.6. Körleme Yöntemi	52
2.3.7. TDAS'ın Diğer İnvazif ve Non-İnvazif Beyin Stimülasyon Tekniklerine Göre Avantajları	53
2.4. MİGREN TEDAVİSİNDE TDAS ÇALIŞMALARI	54
3. GEREÇ VE YÖNTEM	57
3.1. ÇALIŞMA DİZAYNI	57
3.2. BİREYLERİN SEÇİMİ VE GRUPLAMA	57
3.3. ALLODİNİ SORGULAMA VE ARAŞTIRMA YÖNTEMLERİ	59
3.4. TDAS ÖNCESİ DEĞERLENDİRME ANKETLERİ	60
3.5. TDAS UYGULAMASI	62
3.6. TDAS SONRASI İZLEM VE DEĞERLENDİRME	63
3.7. ANALİZ VE İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER	64
4. BULGULAR	65
4.1. HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ	67
4.2. MİGREN ATAK ÖZELLİKLERİ	69
4.2.1. Aylık Migren Atak Sayısı	73
4.2.2. Baş ağrılı Gün Sayısı	74
4.2.3. Aylık Semptomatik İlaç Kullanımı, Nonsteroid İlaç Kullanımı ve Triptan Kullanımı	76
4.2.4. Ortalama Atak Şiddeti	77
4.2.5. Ortalama Atak Süresi	78
4.2.6. Aktif ve Sham Gruplarının Migren Atak Özelliklerinin Karşılaştırılması	79
4.3. TEDAVİ YANITLILIĞI	81
4.4. ALLODİNİ PUANI	84
4.5. MIDAS SKALASI	87
4.6. DEPRESYON VE ANKSİYETE	88
4.7. YAŞAM KALİTESİ	91
4.8. YAN ETKİLER	93
4.9. EN RAHATSIZ EDİCİ MİGREN EŞLİKÇİ SEMPTOM	94

5. TARTIŞMA	99
5.1. M1-TDAS'ın allodini ve migren atak özellikleri üzerine etkinliği.....	100
5.2. M1-TDAS'ın allodinili migren profilaksisinde olası etkinlik mekanizması	101
5.3. M1-TDAS'ın kronik migren ve ilaç aşırı kullanım başağrısı üzerine etkinliği	104
5.4. M1-TDAS'ın migren eşlikçi semptomlar üzerine etkinliği	105
5.5. M1-TDAS'ın yaşam kalitesi, depresyon ve anksiyete üzerine etkinliği....	105
5.6. M1-TDAS'ın farmakolojik profilaksi ile beraberliği.....	107
5.7. Yan etkiler	107
5.8. M1-TDAS'ın migren tedavisinde kullanılan diğer yöntemlerle karşılaştırılması.....	108
5.9. Plasebo yanıt ve körlüğün değerlendirilmesi	111
5.10. M1-TDAS'ın migren tedavisinde uygulama protokolü	112
5.11. Çalışmanın önemi ve kısıtlılıkları	113
6. SONUÇ.....	114
KAYNAKLAR	115
ETİK KURUL KARARI	133
FORMLAR	134
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	145
ÖZGEÇMİŞ	147

TABLOLAR LİSTESİ

- Tablo 2.1 : Aurasız ve Auralı Migren, Kronik Migren ve İlaç Aşırı Kullanım Başağrısı Tanısı İçin Geçerli Kriterler**
- Tablo 2.2 : Migren Profilaksisinde Yapılan Önceki TDAS Çalışmalarının Yöntem ve Sonuçları.**
- Tablo 3.1 : Çalışmaya Dahil Edilme ve Edilmeme Kriterleri.**
- Tablo 3.2 : Allodini Soru Listesi.**
- Tablo 4.1 : Allodinili Hastalar ile Allodinisiz Hastaların Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması.**
- Tablo 4.2 : Çalışmaya Alınan Allodinili-Allodinisiz Aktif-“Sham” Hastaların Demografik Verileri.**
- Tablo 4.3 : Allodinili Hastalar ile Allodinisiz Hastaların TDAS Öncesi Migren Atak Özelliklerinin Karşılaştırılması.**
- Tablo 4.4 : Aktif ve “Sham” TDAS Uyarımı Alan İki Grubun TDAS Öncesi ve Sonrası Migren Özelliklerinin Karşılaştırılması.**
- Tablo 4.5 : Allodinili-Allodinisiz Migren Hastalarının TDAS Aktivliğine Göre Dört Alt-Grubunun TDAS Öncesi ve Sonrası Migren Atak Özelliklerinin Karşılaştırılması.**
- Tablo 4.6 : Aktif Grup İçinde Allodinili Ve Allodinisiz Migrenli Bireyler Arasında Aylık Atak Sıklığı, Aylık Başağrılı Gün, Aylık Ortalama Başağrısı Süresine Göre TDAS Yanıtlı Olan Hastaların Dağılımı.**
- Tablo 4.7 : Aktif ve “Sham” Uyarım Alan Gruplar Arasında Aylık Atak Sıklığı, Aylık Başağrılı Gün, Aylık Ortalama Başağrısı Süresine Göre TDAS Yanıtı Olan Hastaların Dağılımı.**
- Tablo 4.8 : Aktif ve “Sham” Uyarım Alan Kronik Migren Hastalarında Tedavi Yanıtlılığı.**
- Tablo 4.9 : Allodinili Hastaların Aktif ve “Sham” TDAS Uyarımı Sonrası Allodini Puanlarının Karşılaştırılması.**
- Tablo 4.10 : TDAS Sonrası Allodini Alt Tipi Puanları Değişimi.**
- Tablo 4.11 : Allodinili Hastalar ile Allodinisiz Hastaların MIDAS Skorlarının Karşılaştırılması.**
- Tablo 4.12 : Aktif TDAS Uyarımı Alan ve “Sham” Grubunun TDAS Öncesi ve Sonrası MIDAS Skorlarının Karşılaştırılması.**

Tablo 4.13 : Allodinili-Allodinisiz Aktif ve “Sham” Uyarım Alan Dört Alt-Grubun TDAS Öncesi ve Sonrası MIDAS Skorlarının Karşılaştırılması.

Tablo 4.14 : Allodinili Hastalar ile Allodinisiz Hastaların Depresyon ve Anksiyete Skorlarının Karşılaştırılması.

Tablo 4.15 : Aktif TDAS Uyarımı Alan ve “Sham” Grubunun TDAS Öncesi ve Sonrası Depresyon ve Anksiyete Puanlarının Karşılaştırılması.

Tablo 4.16 : Allodinili-Allodinisiz Migren Hastalarının TDAS Aktivliğine Göre Dört Alt-Grubun TDAS Öncesi ve Sonrası Depresyon ve Anksiyete Anket Puanlarının Karşılaştırılması.

Tablo 4.17 : Allodinili Hastalar ile Allodinisiz Hastaların TDAS Öncesi SF-36 Anket Puanlarının Karşılaştırılması.

Tablo 4.18 : Aktif TDAS Uyarımı Alan ve “Sham” Grubunun TDAS Öncesi ve Sonrası SF-36 Anket Puanlarının Karşılaştırılması.

Tablo 4.19 : Allodinili-Allodinisiz Migren Hastalarının TDAS Aktivliğine Göre Dört Alt-Grubun TDAS Öncesi ve Sonrası SF-36 Anket Puanlarının Karşılaştırılması.

Tablo 4.20 : Aktif ve “Sham” TDAS Alanlar Arasında Yan Etkilerin Karşılaştırılması.

Tablo 4.21 : Allodinili ve Allodinisiz Migren Hastaları TDAS Aktivliğine Göre Gruplandırıldığında TDAS Öncesi En Rahatsız Edici Migren Eşlikçi Semptomlarının Dağılımı.

Tablo 4.22 : TDAS Aktif ve “Sham” Grupların Migren Eşlikçi Semptomlarında Şiddet Değişimi.

Tablo 4.23 : Allodinili ve Allodinisiz Migren Hastaları TDAS Aktivliğine Göre Gruplandırıldığında Migren eşlikçi Semptomların Şiddet Değişimi.

ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 2.1 : Trigeminoservikal kompleks anatomisi ve migren patofizyolojisi.
- Şekil 2.2 : Allodini patofizyolojisi.
- Şekil 2.3 : Mekanik allodini değerlendirilmesinde kullanılan yumuşak tüylü fırça.
- Şekil 2.4 : Von Frey filamanları
- Şekil 2.5 : Transkraniyal doğru akım stimülasyon cihazı.
- Şekil 3.1 : Çalışmada kullanılan TDAS cihazı elektrod yerleşimi.
- Şekil 4.1 : Çalışma akış şeması
- Şekil 4.2 : Allodinili hastalar ile allodinisiz hastaların TDAS öncesi migren atak özelliklerinin karşılaştırılması.
- Şekil 4.3 : İlaç aşırı kullanım baş ağrısının TDAS öncesi ve sonrası aktif ve “sham” gruplarda dağılımı.
- Şekil 4.4 : TDAS sonrası aylık migren atak sayısı değişimi.
- Şekil 4.5 : TDAS sonrası aylık baş ağrılı gün sayısı değişimi
- Şekil 4.6 : Aktif uyarım alan hastalarda baş ağrılı gün sayısının haftalık değişimi.
- Şekil 4.7 : TDAS sonrası aylık semptomatik ilaç kullanımı değişimi.
- Şekil 4.8 : TDAS sonrası baş ağrısı şiddeti değişimi
- Şekil 4.9 : TDAS sonrası baş ağrısı süresi değişimi
- Şekil 4.10 : Aktif ve “sham” grupların TDAS öncesi ve sonrası migren özelliklerinin değişimi
- Şekil 4.11 : Aktif TDAS uyarımı alan allodinili ve allodinisiz migrenli bireylerin tedavi yanıtılık dağılımı.
- Şekil 4.12 : Allodini anketinde puan değişimi
- Şekil 4.13 : Allodinili hastalar arasında allodini alt tiplerinin dağılımı.
- Şekil 4.14 : Aktif TDAS uyarımı sonrasında allodini alt tiplerinin dağılımı.
- Şekil 4.15 : Allodinili ve allodinisiz grupların aldıkları TDAS uyarımına göre dört alt-grubunda en rahatsız eden migren eşlikçi semptomların TDAS öncesi ve sonrası dağılımı.

KISALTMALAR LİSTESİ

A-/a	: Allodinisiz Aktif
A-/s	: Allodinisiz “Sham”
A+/a	: Allodinili Aktif
A+/s	: Allodinili “Sham”
Ach	: Asetilkolin
BDNF	: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
CGRP	: Kalsitonin-Gen İlişkili Peptid
CSD	: Kortikal Yayılan Depresyon (Cortical Spreading Depression)
DLPFC	: Dorsolateralprefrontal Korteks
EEG	: Elektroensefalografi
FDA	: Food Drug Administration
FHM	: Familial Hemiplejik Migren
fMRG	: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
FS	: “Fade-In, Short-Stimulation”
FSF	: “Fade-In, Short-Stimulation, Fade-Out”
ICHD	: International Classification of Headache Disorders
İAKB	: İlaç Aşırı Kullanım Baş ağrısı
KDT	: Kantitatif Duyu Testi
LTD	: Uzun Süreli Depresyon (Long-Term Depression)
LTP	: Uzun Süreli Potansiyalizasyon (Long-Term Potentiation)
M1	: Primer Motor Korteks M1 alanı
MEP	: Motor Uyarılmış Potansiyel
MIDAS	: Migren Dizabilite Değerlendirme Skoru
NA	: Noradrenalin

NMDA	: N-metil-D-aspartik asit
NSAİ	: Nonsteroid Antienflamatuar İlaçlar
nVNS	: Noninvazif Vagus Sinir Stimülasyonu
OR	: Odds Oranı
PACAP-38	: Pitüiter Adenilat Siklaz Aktive Edici Polipeptid-38
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
PGE2	: Prostaglandin-E2
rTMS	: Tekrarlayıcı (Repetitive) Transkraniyal Manyetik Stimülasyon
SF-36	: Kısa Form-36 (Short Form-36)
sTMS	: “Single Pulse” TMS
SSRI	: Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörü
tAAS	: Transkraniyal Alternan Akım Stimülasyonu
TDAS	: Transkraniyal Doğru Akım Stimülasyonu
TES	: Transkraniyal Elektriksel Stimülasyon
TMS	: Transkraniyal Manyetik Stimülasyon
TSK	: Trigeminoservikal Kompleks
SO	: Supraorbital
SSS	: Santral Sinir Sistemi
V1	: Primer Görsel Korteks

ÖZET

Tez tanıtımı: Cerrahoğlu Şirin T, Allodinili Migren Hastalarında Profilakside Transkraniyal Doğru Akım Stimülasyonunun Etkinliğinin Değerlendirilmesi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı Elektroniköfzyoloji Programı, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, 2020.

Giriş: Allodini, bireyin sıradan günlük yaşam aktivitelerini etkileyerek yaşam kalitesini bozan, *santral duyarlılaşma*yla ilişkili migrenin tedaviye daha dirençli olmasına ve kronikleşmesine eğilimini arttıran bir durumdur. Migren iş gücü kaybı ve sosyal yaşamı etkileyerek kısıtlılığa neden olur ve yaşantıya olumsuz etki eder. Migrenin profilaktik tedavisinde amaç bireye normal fonksiyonlarını kazandırabilen, migren atak sıklığını ve şiddetini azaltacak, kısıtlılığı engelleyecek ve yan etkisiz bir tedavi sunmaktır. Transkraniyal doğru akım stimülasyonu (TDAS), migren profilaksisinde potansiyel bir alternatif tedavidir. Çalışmamızda allodinili migren hastalarında TDAS'ın migren atakları üzerine potansiyel etkinliğinin plasebo kontrollü randomize klinik bir araştırma ile değerlendirilmesi, allodinisiz migren hastalarıyla karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya tanıları Uluslararası Baş ağrısı Topluluğu'nun 2018 kriterlerine göre konulmuş, migren hastalarında allodini soru listesi kullanılarak allodinili hastalar tespit edildi. Allodinili ve allodinisiz hastalar kendi içlerinde randomize olarak aktif veya "sham" TDAS uyarımı aldı. Aktif uyarım için hastaların sol primer motor korteksi (M1) üzerine anodal, sağ supraorbital bölgeye katodal elektrod yerleştirilerek üç gün ardışık 20 dakika süreli, 2 mA'lık uyarım yapıldı.

Bulgular: Yetmiş yedi migren hastası içerisinde 48 hastada allodini tespit edildi. Aktif TDAS uyarımı sonrası aylık atak sıklığı, baş ağrılı gün sayısı, semptomatik ilaç kullanımı ve atak süresi azaldı. Aktif uyarım alan grup içerisinde allodinisiz hastaların allodinililere göre tedavi yanıtı anlamlı derece yüksekti. Öte yandan allodini puanı tedaviyle anlamlı derece azaldı ve MIDAS skorlarında anlamlı iyileşme görüldü. TDAS'a bağlı yan etkiler nadirdi ve "sham" grup ile benzerdi.

Sonuç: TDAS'ın migren profilaksisi için etkin ve güvenilir bir yöntem olduğu kanısına varılmıştır. Çalışmamız santral sensitizasyon gelişmeden, yani allodini ortaya çıkmadan TDAS uygulanmasının görece daha etkin tedavi yanıtı sağladığını ilk kez göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Allodini, migren, baş ağrısı, transkraniyal doğru akım stimülasyonu, santral duyarlılaşma

"Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje numarası: TYL/2019-33704.

ABSTRACT

Presentation of the study: Cerrahoğlu Şirin T, Evaluation of the Efficacy of Transcranial Direct Current Stimulation in Prophylaxis of Migraine Patients with Allodynia, Istanbul University Institute of Health Sciences, Department of Neuroscience Electroneurophysiology Program, Master Thesis, Istanbul, 2020.

Introduction: Allodynia is related to central sensitization that affects even simple daily living activities and increases the tendency for migraine to be more resistant to treatment and chronicity. Migraine causes loss of work force, affects social life, causes disability. The aims of prophylactic treatment of migraine are to restore the impaired normal functions, to decrease the migraine attack frequency and severity and to hinder related disability, but with various side effects. Transcranial direct current stimulation (TDCS) is a potential alternative treatment for migraine prophylaxis.

Objective: to evaluate the potential efficacy of TDCS on migraine attacks in migraine patients with allodynia by a placebo-controlled randomized clinical trial, to compare it to migraine patients without allodynia.

Method: Migraine patients diagnosed according to 2018 criteria of the International Headache Society were included in the study. Patients with allodynia were identified using the Allodynia Symptom Checklist. Patients with and without allodynia randomly received active or sham TDAS stimulation. For active stimulation, patients underwent three consecutive days of anodal left primary motor cortex (M1) stimulation for 2 mA, 20 minutes with cathodal electrode on the right supraorbital area. The patients were followed up for a month.

Results: Among 77 migraine patients, allodynia was detected in 48 patients. After active TDCS stimulation, attack frequency, number of headache days symptomatic drug use and attack duration were all decreased. Response to TDCS treatment of patients without allodynia was significantly higher in the active group. Furthermore, allodynia score decreased significantly, and MIDAS scores improved in the treatment arm. Side effects were rare and similar to the sham group.

Conclusion: It was concluded that TDCS is an effective and reliable method for migraine prophylaxis. However, administration of TDCS before allodynia occurs, which means before the development of central sensitization, will provide more effective treatment responsiveness.

Keywords: Allodynia, migraine, headache, transcranial direct current stimulation, central sensitization

This study was funded by Scientific Research Projects Coordination Unit of Istanbul University. Project number: **TYL/2019-33704**.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Migren en sık görülen nörolojik hastalıklardan biridir. Prevalansı 30-40'lı yaşlarda artar ve kadınlar yaklaşık dört kat daha yatkındır (**Buse ve ark., 2013**). Dünyada kısıtlılığa neden olan hastalıklar arasında altıncı sırada yer alır (**GDB, 2016; WHO, 2016**). İş gücü kaybı ve tedavi maliyetleriyle Avrupa Birliği'ne yıllık 10 milyar Euro'luk bir maliyete neden olmaktadır (**European Commission, 2011**). Migrenin, bireylerin yaşam kalitesi yanı sıra aile ve iş yaşantısındaki sosyal davranışlarını olumsuz etkilemesi nedeniyle profilaktik etkin tedavilerin arayışı halen sürmektedir.

Migrenin profilaktik tedavisinde amaç migren atak sıklığını düşürüp, migrene bağlı kısıtlılığı azaltarak bireye normal fonksiyonlarını kazandırabilen ve tüm bunları sağlarken yan etki yapmayacak bir tedavi sunmaktır. Günümüzde kullanılan migren profilaktik tedavilerin ya etkinliği düşüktür ya da etkinliği yüksektir ama istenmeyen yan etkilere sahiptir. Ayrıca migren profilaktik tedavilerin neredeyse tümü aslında başka hastalıklar için lisans almıştır (örn. epilepsi, depresyon, hipertansiyon). Güncel bilgiler ışığında, migren patogenezinde somatosensör süreçte çevresel girdilerin düzenlenmesinde bozulma olduğu ortaya konulmuştur (**Dodick D, 2018**). Migren patogenezinin giderek daha iyi bir şekilde anlaşılması migren profilaksisi için daha özgül tedavilerin geliştirilmesi için yeni bakış açıları sağlamıştır böylece klasik tedavilerin yanı sıra elektriksel stimülasyon tabanlı tedaviler de migren profilaksisi için tedavi amaçlı denenmektedir.

Allodini, *santral duyarlılaşma* sonucu sağlam bir ciltte normalde ağrı hissi uyandırmayacak bir uyarının ağrı veya nahoş bir his olarak algılanmasıdır (**Burstein ve ark., 2000a**). Allodini migren atağı sırasında hastaların üçte ikisinde vardır. Ataksız dönemlerde (interiktal) de migren hastalarında allodini mevcut olabilir. Migren hastasında allodini geliştiğinde, yani *santral duyarlılaşma* sonrasında, takı takma, saç toplama gibi sıradan günlük aktivitelerde bile etkilenme olacağı için iş gücü kaybı ve kronikleşmenin arttığı düşünülmektedir (**Louter MA ve ark., 2013; Bigal ME ve Lipton RB, 2008; Lipton RB ve ark., 2008**). Allodinili migren hastalarının atakları daha uzun

sürekli ve daha sık olma eğilimindedirler (**Lipton RB ve ark., 2008**). Migrene sıklıkla allodini eşlik etmesi nedeniyle ikisinde de ortak elektriksel mekanizmaların rol oynayabilir. Elektrofizyolojik çalışmalarda beyin sapı ve kortekste gösterilen hipereksitabilite bunu desteklemektedir. (**Shibata ve ark., 2006**).

İnteriktal beyin aktivitesi nöronların elektriksel ateşlemesi temeline dayanır. Bu nedenle, bu elektriksel aktivitenin geçici veya kalıcı olarak modüle edilmesi, artırılması veya durdurulması mümkündür. Beyne kontrolsüz elektriksel stimülasyon uygulanması çok eski yıllardan beri tanımlanan bir tedavi yöntemidir. Roma İmparatorluğunda saçlı deriye yerleştirilen torpido balığının güçlü elektriksel akımının baş ağrısını rahatlattığını ve İbn-i Sina epilepsi tedavisinde canlı elektrikli kedibalığının kullanımını tanımlamışlardır (**Brunoni AR ve ark, 2012**). Günümüze kadar transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS), transkraniyal doğru akım stimülasyonu (TDAS), transkraniyal alternan akım stimülasyonu (tAAS), transkraniyal rasgele ses stimülasyonu, transkraniyal kesikli akım stimülasyonu ve transkraniyal ultrason stimülasyonu şeklinde çok sayıda transkraniyal stimülasyon yöntemi geliştirilmiştir. Bu yöntemler arasında TMS ve TDAS hem sağlıklı gönüllülerde hem klinik örneklerde yaygın olarak çalışılmıştır.

On sekizinci yüzyılda elektrik pilinin bulunmasıyla, direkt transkraniyal stimülasyonun etkilerini sistematik olarak değerlendirmek olası hale gelmiştir. Walsh (1773), Galvani (1791) ve Volta (1792) ile başlayarak geçtiğimiz son iki yüz yıldır çok sayıda çalışmada galvanik akım mental hastalıkların tedavisi için kullanılmıştır (**Zago S ve ark., 2008**). Sonrasında medikal tedaviler daha ön plana geçmişken, 20. yüzyılın sonlarında TDAS yeniden noninvazif beyin stimülasyonu yöntemi olarak çalışılmaya başlanmıştır. Piori ve arkadaşlarının (**Piori A ve ark., 1998**) ve ardından Nitsche ve Paulus'un çalışmaları (**Nitsche MA ve Paulus W., 2000**) zayıf direkt elektrik akımlarının, kortikal polariteye bağımlı değişimleri iki yönlü olarak tetikleyebildiğini göstermişlerdir. Özellikle, anodal doğru akım stimülasyonunun kortikal eksitabiliteyi arttırdığı, aksine katodal stimülasyonun eksitabiliteyi azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca, TDAS'ın hedeflenen beyin alanının fonksiyonuna göre nöropsikolojik, psikofizyolojik ve

motor aktivitede değişimleri tetikleyebileceği gösterilmiştir (**Lefaucheur JP., 2016**).

TDAS alışma sonuçları birbiriyle tutarlı değildir. Bunun muhtemel nedeni kullanılan farklı elektrod pozisyonları ve uyarım parametreleridir. Sonuçlar tutarsız olsa ve tedavi kılavuzlarının tanımlanması için ileri çalışmalar gerekse de TDAS var olan çalışmalar genellikle umut vaat edicidir. İlaç bağımlılığı, inme, dirençli epilepsi, Parkinson hastalığı, kronik ağrı, Alzheimer hastalığı, fibromiyalji, migren ve depresyon tedavisi için TDAS'ın olumlu sonuçları bildirilmiştir (**Lefaucheur JP, 2016**). Özellikle; etkinliği kanıtlandığı zaman TDAS'ın öncelikle çoklu ilaç kullanımı olanlar, yaşlılar, komorbiditesi nedeniyle farklı ilaçlar kullananlar veya gebelik gibi ilaç etkileşiminden kaçınılması gereken durumlarda önemli bir ilk veya yedek tedavi seçeneği olarak, kullanılan medikal tedavinin etkisini güçlendirici olarak ve ucuz olması nedeniyle kaynakları yetersiz bölgelerde ilk basamak tedavi olarak öncelikli kullanım potansiyeli olacak gibi görünmektedir.

Migrenlilerde yapılan sınırlı sayıdaki çalışmalar bugüne kadar genelde kısıtlı sayıda bireyde ve açık uçlu olarak gerçekleştirilmiş olup allodinili migren hastalarında TDAS etkinliği daha önce çalışılmamıştır (**Stilling ve ark., 2019; Cerrahoğlu ve ark., 2019**). Allodinili olgularda diğerlerine kıyasla farklı etki görülmesi *santral duyarlılaşmanın* TDAS etkinliği ile olası bağlantısını gösterecek ve allodini belki TDAS yanıtı için bir biyobelirteç olarak kullanılabilecektir.

Bu çalışmadaki amacımız allodinili migren hastalarında TDAS'ın ağrı sıklığı, şiddeti ve süresi üzerine potansiyel etkinliğinin plasebo kontrollü randomize klinik bir araştırma ile değerlendirilmesi, allodinisiz migren hastalarıyla karşılaştırılması ve devamlı ilaç kullanmak istemeyen migren hastalarında alternatif bir tedavi yönteminin araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MİGREN

Migren tekrarlayan ataklar ve değişken uzunlukta başağrısız dönemler ile karakterize sık görülen bir primer başağrısıdır. Genel popülasyonun yaklaşık %10'ununda bulunan nörolojik bir hastalıktır (**Stovner ve ark., 2007**). Ülkemizde ise kadınlarda %24,6, erkeklerde %8,5 sıklığında görülmektedir (**Ertaş M ve ark., 2012**). Tanısı, başağrısının karakterine ve ilişkili semptomlara dayanılarak Uluslararası Başağrısı Topluluğunun kriterlerine (International Classification of Headache Disorders-ICHD) göre konmaktadır (**Headache Classification Committee, 2018**). Migren yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemekte ve sebep olduğu kısıtlılık nedeniyle iş gücü kaybı ve sonucunda mali yüke neden olmaktadır.

2.1.1. Migren Patofizyolojisi

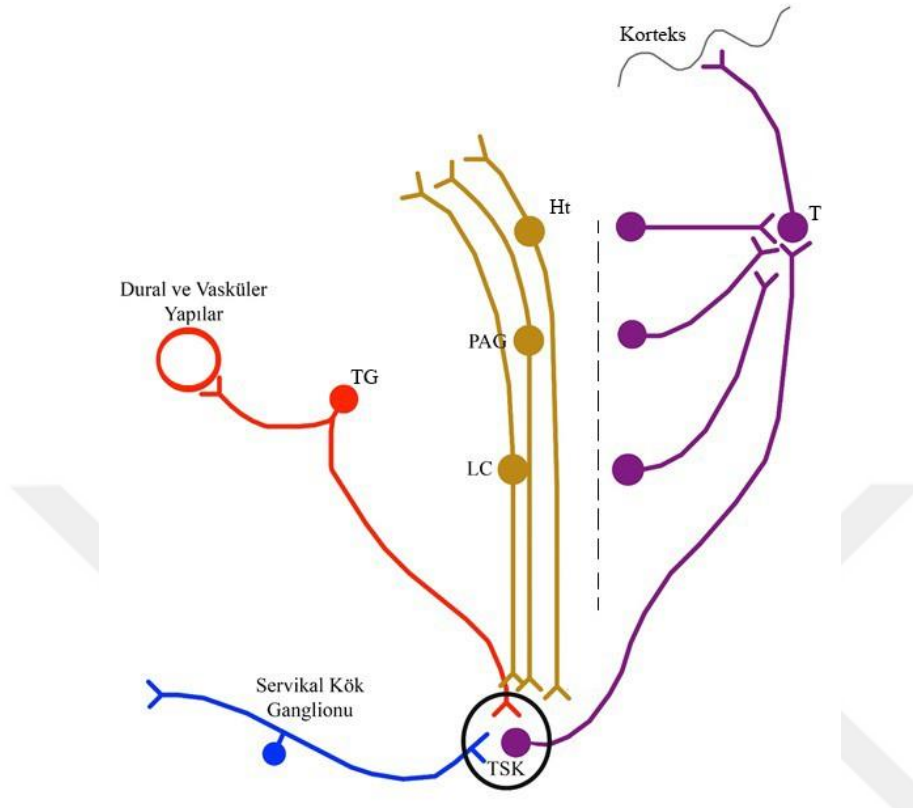
Migren, duysal uyarana karşı kortikal ve subkortikal ağrı yollarının artmış yanıtıllığı ile karakterize kalıtsal bir hastalıktır. Migren atakları prodrom, başağrısı ve postdrom dönemi şeklinde gelişir. Ayrıca yaklaşık %30'unda atak öncesinde geri dönüşlü görsel, duysal ve dilsel semptomlar şeklinde bir aura fazı oluşur (**Dodick D, 2018**).

Prodromal dönem migren atağından önce, 3 güne kadar süren, yorgunluk, kas gerginliği, duygu durum değişikliği, esneme, aşırme ve fotofobi şeklinde farklı semptomlarla ortaya çıkar. Bu dönemde hipotalamusun beyinsapı çekirdekleri ve kortikal alanlar ile fonksiyonel bağlantıları etkilenmiş olarak görülmektedir (**Maniyar FH ve ark., 2014; Schulte LH ve May A, 2016**). Tek bir migren hastasının 30 gün boyunca trigeminal nosiseptif yanıtları BOLD-fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) ile takip edildiğinde atak yaklaştığında hipotalamik yanıtların arttığı bildirilmiştir (**Schulte LH ve May A, 2016**). Bir fMRG çalışmasında migren atakları arasındaki interiktal dönemde,

hipotalamus ve beynin ağrı ile ilişkili ve otonom fonksiyonla ilişkili kısımlarında sağlıklılara kıyasla migren hastalarında artmış fonksiyonel bağlantı bulunmuştur (**Moulton EA ve ark., 2014**). Prodromal dönemde pozitron emisyon tomografi (PET) çalışmaları posterolateral hipotalamusta, ortabeyin tegmental alanda, periakvaduktal gri cevherde, dorsal ponda ve çeşitli kortikal alanlarda kan akımının arttığını göstermiştir (**Maniyar FH ve ark., 2014**).

Migren atakları sırasında patofizyolojik süreçler trigeminovasküler yollarda süregelmektedir (**Dodick D, 2018**). Trigeminovasküler yolak meninks ve büyük serebral arterlerden gelen A-delta ve C-liflerinden kaynaklanan noziseptif bilgiyi beynin santral bölgelerine taşır. Trigeminal gangliondan kaynaklı liflerden oluşan trigeminal sinirin oftalmik dalından geçerek trigeminal nükleusa ulaşır. Trigeminovasküler yolak dışında perikraniyal ve paraspinal kaslardan kaynaklanan afferent girdiler nervus oksipitalis major tarafından ve yüz bölgesinin duysal girdileri trigeminal sinir tarafından trigeminal nükleusa taşınır. Tüm bu trigeminal girdi trigeminal nükleus kaudalinde üst servikal omurilik (C1-C2) dorsal boynuzundan gelen liflerle birleşerek trigeminoservikal kompleks'i (TSK) oluşturur ve ikinci sıra nöronlarla sinaps yapar (**Şekil 2.1**).

Şekil 2.1: Trigeminoservikal kompleks anatomisi ve migren patofizyolojisi.



Birinci sıra duysal aferent, trigeminal sinir aracılığıyla trigeminal ganglion (TG) ve üst servikal kök ganglionunun (C1-C2) dorsal boynuzundan oluşan trigeminal nükleus kaudalisde bulunan ikinci sıra nöronlarla sinaps yapar ve tüm bu oluşum trigeminoservikal kompleksi (TSK) oluşturur. TSK'deki nöronlar spinotalamik yolak ile taşınarak, beyinsapında çaprazlaşır ve talamusa (T) ulaşarak sinaps yapar. TSK'daki ikinci sıra nöronlar ayrıca lokus seruleus (LC) ve periaquaduktal gri cevheri (PAG) kapsayan beyinsapı yapıları ve hipotalamus (Ht) ve talamusu kapsayan daha yüksek yapılara doğrudan projeksiyonlar gönderir, bu da kortekse artan sinyaller yollar. Ayrıca korteksten talamus, hipotalamus ve LC'ye inen projeksiyonlar vardır. TSK'nın inen modülasyonu hipotalamik nükleus aracılığıyla gerçekleşir. Ayrıca PAG projeksiyonlarının TSK nöronlarına doğrudan inen modülasyonu vardır. (İllüstrasyon: Merve Cerrahoğlu)

TSK'dan gelen, asendan yollar talamusta üçüncü sıra nöronlarla sinaps yaparak beyinsapı, hipotalamus ve bazal ganglion çekirdeklerine sinyalleri taşır (**Dodick D, 2018**). Bu çekirdekler nosiseptif sinyallerin duysal ayrımı, bilişsel, emosyonel süreçlerinde rol alan somatosensöriyel, insüler, motor, pariyetal asosiasyon, retrospleniyal, işitsel, görsel ve olfaktör kortekslere projekte olur ve fotofobi, fonofobi, bilişsel fonksiyon bozukluğu, ozmofobi ve allodini gibi atağın bazı karakteristiklerinin ortaya çıkmasına neden olur (**Burstein R ve ark., 2015**).

Migren patofizyolojisinden sorumlu olabilecek mekanizmalarla ilgili çeşitli görüşler vardır. Teorilerden ilki periferik trigeminal nosiseptörlerin aktivasyonunun neden olduğu duyarlılaşma ile migren ataklarının tetiklendiğini ileri süren periferik teoridir. Bunun aksine, merkezi teoride, aslında çevresel periferik duysal çevre değişmeksizin meningeal nosiseptörlerden gelen duysal uyarıların merkezi bir olay (kortikal yayılan depresyon –cortical spreading depression-CSD veya nosiseptif iletimin değişen modülasyonu gibi) tarafından etkinleşebileceği ve güçlenebileceği fikrini savunmaktadır.

Periferik teoriye göre migren ağrısı, dura materi innerve eden nosiseptif nöronların periferik olarak uyarılması sonucu *periferik duyarlılaşma gelişmesi* nedeniyle oluşmaktadır. Periferik nosiseptif uyarı sonucu ve kalsitonin-gen ilişkili peptid (CGRP), glutamate, nitrik oksit, pitüiter adenilat siklaz aktive edici polipeptid-38 (PACAP-38) gibi vazoaaktif maddelerin salınıp trigeminovasküler yolak boyunca sinyal iletilmesiyle başlar (**Goadsby PJ ve ark., 2017a**). Yanı sıra, trigeminal sinirden antidromik salınan CGRP de, ağrı iletiminde anahtar rol oynar ve başta kan akımının düzenlenmesinde ana kontrol merkezi olan trigeminovasküler sistemde vazodilatasyonda ve duyarlılaşmada rol alır (**Edvinsson L, 2018**). Ayrıca meningeal immüniteyle ilişkili hücrelerden (makrofajlar, dendritik hücreler, mast hücreleri ve fibroblastlar gibi) salınan proinflamatuvar ve nöroeksitatör maddeler (**Hou M ve ark., 2002**) ile bazı inflamatuvar maddelerin (prostaglandin-E2 (PGE2), serotonin, bradikinin ve histaminden) meningeal bölgede immünojenik bir yanıt ortaya çıkarıp dural nosiseptörler başta olmak üzere bölgesel ağrıya duyarlı yapıların kimyasal ve mekanik uyarımının gerçekleştiği gösterilmiştir (**Wieseler J ve ark., 2010**). Arteriyel dilatasyon, mast hücre dejenerasyonu ve plazma ekstrasvazasyonunun hangi derece etkin olduğu halen tam net değildir. Endojen mediyatörler tarafından ağrı bir kez aktive edildiğinde, periferik trigeminovasküler nöronlar dural uyarana daha hassaslaşır; eşik düşer ve yanıt büyüklüğü artar (**Burstein R ve ark., 2015**) ve normalde ağrıya neden olmayacak uyarılar ağrı ortaya çıkarır (ör Valsalva manevrasıyla beyin omurilik sıvısının basıncında fizyolojik sınırlarda artma). Bu durum *periferik duyarlılaşma* olarak adlandırılmaktadır. *Periferik duyarlılaşma*'nın klinik bulgusu migren atağı başladıktan yaklaşık 10

dakika sonra ortaya çıkan karakteristik zonklayıcı ağrısından, başın ani çevrilmesiyle ve eğilmek ve öksürmekle ağrı artışıdır (**Blau ve Dexter., 1981**).

Periferik duyarlılaşma sonrasında periferik nöronlar çok sık ateşlenerek TSK ve talamustaki ikinci ve üçüncü sıra nöronlarda duyarlılaşmaya yol açabilir. Bu durum *santral duyarlılaşma* olarak adlandırılır ve migren atağı sırasında çoğu bireyde atak başlangıcından 30-60 dakika sonra ortaya çıkıp 120 dakikada en fazla şiddete ulaşan sefalik (saçlı cilt hassasiyeti ve kas gerginliği) ve ekstrasfalik (uzuvlarda cilt hassasiyeti ve kas ağrısı) allodini olarak açığa çıkabilir (**Nosedo R ve Burstein R, 2013**). Ayrıca, inen ağrı yollarının eksitasyonunda ve sinaptik plastisitede rol oynayan beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) doku hasarı ile salınarak NMDA reseptörlerinde fosforilasyona neden olur ve bunun sonucunda allodini ve hiperaleji gelişimine yatkınlık sağlar (**Ren K ve Dubner R, 2007**). *Santral duyarlılaşma*, kronik migrenli hastalarda bulunabileceği gibi düşük şiddetli ağrılar ile eşlikçi allodini ve hastalığın diğer karakteristik özelliklerini (ör. fotofobi) de açıklayabilir (**Lipton ve ark., 2008; Bigal ve ark., 2008**). *Santral duyarlılaşma* ataklarının tekrarlaması, eşik altı migren tetikleyicilerinin çoğalmasına ve sık migren ataklarına neden olur ve bunun sonucunda nöronal plastisiteyi modüle ederek kronik migren gelişimine yol açabilir. Bu nöronal plastisite, fMRG çalışmalarında istirahatte ağrı ağlarında artmış fonksiyonel bağlantı şeklinde kendini gösterir (**Schwedt TJ ve ark., 2015a**). Kronik migrenli hastalarda interiktal dönemde serum CGRP seviyelerinde artış ve elektrofizyolojik değişiklikler devam eder (**Cernuda-Morollon E ve ark., 2013**).

Merkezi teorilerden biri migren atağında meningeal nosiseptörlerin aktivasyonunun CSD nedenli olduğu şeklindedir (**Pietrobon D ve Moskowitz MA, 2013**). CSD, nöronal ve gliyal hücre membranlarında yavaşça (2-6 mm/dk) yayılan depolarizasyon dalgası ve ardından 30 dakikaya kadar uzayan kortikal aktivite inhibisyonudur ve esas olarak migren aurasının patofizyolojisinden sorumlu tutulmaktadır (**Pietrobon D ve Moskowitz MA, 2013; Somjen GG, 2001; Smith JM ve ark., 2006**). ATP, glutamate, K⁺, hidrojen iyonları, CGRP ve nitrik oksidin CSD sırasında meningeal reseptörlere yayılarak aktive ettiği düşünülmektedir. Hayvan çalışmalarında da CSD'nin

santral trigeminovasküler nöronlarda devam etmekte olan aktivite artışına katkı sağladığı gösterilmiştir (**Zhang X ve ark., 2011**). CSD pannexin-1 megakanallarını açarak ve aktive ederek bir inflamatuvar süreci tetikleyip meningeal nosiseptörleri aktive edebilir (**Karatas H ve ark., 2013**). Pannexin-1'in aktivasyonundan sonra salınan proinflamatuvar mediatorler, inflamatuvar mediatörlerin salınımına ve uzamış trigeminal uyarıma yol açar.

CSD'nin ayrıca TSK'da doğrudan ikinci sıra nöronları aktive edebildiği gösterilmiştir (**Lambert GA ve ark., 2011**). İnsüler ve primer somatosensöriyel korteksten kaynaklanan desendan kortikal projeksiyonlar trigeminal komplekste sonlanır ve bu projeksiyonlar TSK'da bulunan ikinci sıra nöronların eksitasyonu veya disinhibisyonunu sağlayarak kontrol edebilir. Periferik trigeminal nosiseptörler bloke edildiği zamanda da CSD'nin TSK'da ikinci sıra nöronları aktive ettiği gösterilmiştir (**Lambert GA ve ark., 2011**). Bu durum TSK'nın desendan inhibisyonunun CSD tarafından bozulduğunu düşündürür.

CSD'nin aura ile ilişkili olduğu gösterilmiştir ancak auralı migren mekanizmasının *periferik duyarlılaşma* kaynaklı mı yoksa CSD kaynaklı santral trigeminovasküler nosisepsiyon kaynaklı mı olduğu halen net değildir. Aurasız migrende de CSD'nin olduğu ancak klinik olarak sessiz kaldığı veya atipik auraya neden olabileceği de spekülasyonlardan biridir. Bu spekülasyonun kaynağı aurasız migreni olan bir bireyin PET çalışmasında aurasız migren atağı sırasında görsel korteksten başlayıp oksipitotemporal ve parietal kortekslere 2-6mm/dakika hızında yayılan serebral kan akımında azalma görülmesidir (**Woods RP ve ark., 1994**). Etkin migren profilaksisi ilaçlarının hayvan modellerinde CSD eşliğini yükseltmesi (**Ayata C ve ark., 2006**) ve "single pulse" TMS'nin (sTMS) CSD'yi bloke ederek migren atak tedavisinde etkin olması da (**Andreou AP ve ark., 2016**) aurasız migren mekanizmasında CSD'nin yeri olabileceğini destekleyen verilerdir.

Aurasız migren için alternatif bir merkezi teori de santral trigeminovasküler nöronların desendan eksitasyonu veya bozulmuş desendan inhibisyonudur. Fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında hipotalamus ve beyinsapı nöronlarının erken aktivasyonu gösterilmiştir (**Afridi SK ve ark., 2015**). Bu bölgeler hem talamustan kortekse asendan nosiseptif

trigeminovasküler sinyallerin geçiş eşiğini azaltabilir hem de dorsal raphe nükleus, locus seruleus ve nükleus kuneiformis dahil beyin çekirdekleri ve rostral ventromedial medulla aracılığıyla TSK'daki nöronların hem eksitasyonunu ve hem inhibisyonunu desendan girdi ile modüle edebilir (**Malick A ve ark., 2000**). Başağrısı sırasında ve tedavi sonrası ağrısız dönemde ortabeyin ve dorsal ponsun dirençli aktivasyonu ile nükleus kuneiformisin hipoaktivasyonu meningeal aferentlere yanıt veren TSK nöronlarının modülasyonunda değişim olabileceğini düşündürür (**Moulton EA ve ark., 2008; Moulton ve ark., 2014**).

Nörofizyolojik çalışma bulguları migren hastalarında nöronal hipereksitabilite varlığına işaret etmektedir. Migren hastalarında, beyinsapı refleks yanıt incelemeleri ve uyarılmış potansiyel çalışmaları nosiseptif uyarana görsel, somatik duysal ve işitsel uyarılara kadar artmış yanıtlar ile eksitabilite varlığını göstermektedir (**Magis D ve ark., 2016; Ambrosini A ve Schoenen J, 2003; Ambrosini A ve ark., 2017**). Epizodik migren hastalarında, sağlıklı bireylerin aksine tekrarlayan uyarılara yanıtın değişmeden sabit kaldığı (habitüasyon kaybı) izlenmiştir (**Di Clemente ve ark., 2007**). Bu habitüasyon kaybı epizodik migrende interiktal dönemde görülür, ataktan hemen önce ve atak sırasında normale döner. Epizodik migrende interiktal habitüasyon kaybı varken, kronik migrende habitüasyon sağlıklı kontrollerle benzerdir (**Chen ve ark., 2011**).

Fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında da migrenli beyninin interiktal dönemde duysal uyarana yanıtının artmış olduğu bulunmuştur (**Schwedt TJ ve ark., 2015a; Hadjikhani N ve ark., 2013**). Epizodik migren olgularında, iktal ve interiktal dönemde dorsal pons, anterior singulat korteks, görsel korteks ve işitsel asosiasyon korteksinde kan akımı değişmiştir (**Weiller C ve ark. 1995; Bahra A ve ark., 2001**), Artmış kan akımı ile periakuaduktal gri cevherde aktivasyon artışı gösterilmiştir (**Weiller C ve ark. 1995**). Farklı olarak, kronik migrende dorsal pons, anterior singulat korteks ve kuneusta kan akımı değişimleri gözlenmiştir (**Matharu MS ve ark., 2004**). Yaygın nöronal hipereksitabilitenin interiktal dönemde hastalarda görülen ağrılı duysal uyarana artmış hassasiyeti (hiperaljezi) ve ataklar sırasında allodini gelişimi eğilimini

açıklayabileceği düşünülmektedir (**Schwedt TJ ve ark., 2014**). Migren hastalarının sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında ağrıyı inhibe eden alanlarının azalmış aktivasyon ve ağrıyı kolaylaştıran alanlarının artmış aktivasyon göstermesinden dolayı *santral duyarlılaşma* gelişiminde yanıtılık artışının katkısı olduğu öne sürülmüştür (**Schwedt TJ ve ark., 2014**). Migreni olmayan insanlara kıyasla migrenli bireylerde görsel uyaran da primer görsel korteks ve diğer görsel işleme alanları (ör. lateral genikülat nükleus) daha büyük aktivasyona neden olur (**Denuelle M ve ark., 2011**). Bu artmış aktivasyon, özellikle auralı migreni olan bireylerde, CSD ve görsel aura ile uyumludur.

Migren patofizyolojisinin altında yatan neden halen açık değildir ama migren hastalarında saptanan bazı genetik varyasyonlar da yaygın nöronal hipereksitabilite mekanizmalarını açıklayabilir. Migrendeki en iyi genetik bulgular, nadir görülen ve otozomal kalıtılan bir migren tipi olan familial hemiplejik migrenli (FHM) hastalarda tanımlanmıştır. FHM'nin üç alt tipi tanımlanmıştır; FHM tip 1'de voltaja bağımlı P/Q tipi kalsiyum kanallarının $\alpha 1A$ alt ünitesini kodlayan, 19p13 kromozomunda yer alan *CACNA1A* geninde (**Ophoff RA ve ark., 1996**); FHM tip 2'de Na/K ATPaz enziminin $\alpha 2$ alt ünitesini kodlayan, 1q23 kromozomunda yer alan *ATP1A2* geninde (**De Fusco M ve ark., 2003**); ve FHM tip 3'te voltaja bağımlı sodyum kanallarının $\alpha 1$ alt ünitesini kodlayan 2q24 kromozomunda yer alan *SCN1A* geninde (**Vanmolkot KR ve ark., 2007**) mutasyon gösterilmiştir. FHM'de tanımlanan tüm genetik mutasyonlar glutamati düzenleyen proteinler ile ilgilidir. Glutamati düzenleyen genlerdeki mutasyonlar, ekstraselüler potasyum ve sinaptik glutamati artırır ve tümü sonuç olarak nöronal eksitabilite artışına neden olur (**Ferrari MD ve Dichgans M, 2008**). Tüm genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (genome wide association studies- GWAS), auralı ve aurasız migrene yatkınlık ile ilişkili birçok genetik lokusu tanımlamıştır (**Anttila V ve ark., 2013; Gormley P ve ark., 2016**). Tanımlanan yaklaşık 40 kadar yatkınlık geninin bir kısmı glutamat nörotransmisyonunu düzenlerken (*MTDH, LRP1, MEF2D*) (**Anttila V ve ark., 2010; Chasman DI ve ark., 2011; Freilinger T ve ark., 2012**), diğerleri sinaptik gelişim ve plastisitesini (*ASTN2, FHL5*) (**Gormley P ve ark., 2016; Freilinger T ve ark., 2012**), iyon kanallarını (*KCNK5, TRPM8*) ve iyon homeostazını (*SLC24A3*) (**Gormley P ve ark., 2016**) düzenler. Migrenle ilişkili

tek nükleotid polimorfizmleri hem arteriyel hem düz kas fonksiyonu ile ilgilidir (**Gormley P ve ark., 2016**). Bu durum özellikle auralı migrede iskemik inme ve kardiyovasküler hastalık için artmış risk görülmesi ile tutarlı olarak yorumlanabilir.

Migrende artmış kortikal yanıtılığın artmış eksitabiliteye mi yoksa bozulmuş inhibisyona mı bağlı olduğu halen tartışmalıdır. Elektrofizyoloji çalışmaları eksitasyon ve inhibisyon ağları arasında dengenin bozulduğuna işaret etmektedir (**Coppola G ve ark., 2016**). Bunun nedeninin talamus ve diğer subkortikal alanlar arasında fonksiyonel bağlantılarda bozulma sonucu ataklar arasında talamokortikal aktivitede değişiklik olduğu düşünülmektedir. Talamokortikal ağda fonksiyon bozulması, korteksten talamusa gelecek olan veya beyinsapı monoaminerjik çekirdeklerinden (loqus seruleus ve dorsal raphe çekirdeği) talamusa gelecek olan girdileri değiştirecektir. Beyinsapından talamusa gelen girdi sisteminde değişiklikler özellikle stresli olaylar, görsel uyaran, hormonal değişiklik, hipoglisemi veya uyku deprivasyonunun atağa neden olabilmesine yatkınlık yaratacaktır. Bu nedenle eksitabilitenin anormal modülasyonu migren ataklarının altında yatan en kritik faktörlerden olabilir.

2.1.2. Migren Atağı

Migren atağı üç dönemde incelenebilir; atağın başlamasından 72 saat öncesine kadarki dönem *Prodrom dönemi*, atak dönemi ve son olarak atak sonlandıktan sonra *Postdrom dönemi*. Ayrıca Türk toplumunda hastaların beşte birinde atak öncesi aura dönemi görülmektedir (**Ertaş M ve ark., 2012**).

Prodrom dönemi hastaların %20-40'ını etkiler ve nöropsikolojik, sistemik, otonom belirtilerden oluşur (**Silberstein SD ve Young WB, 1995**). Yorgunluk, öfori, aşırı duygusallık, tepkisellik, depresif duygu durumu gibi duygu durum değişiklikleri; konsantrasyon ve dikkatte azalma, kelime bulma güçlüğü gibi bilişsel sorunlar; aşırme, tatlı yeme isteği, iştah artışı, diyare, konstipasyon, esneme gibi gastrointestinal şikayetler; kas gerginliği ve fotofobi gibi çeşitli diğer belirtilerden hastalar yakınabilmektedir.

Bazen başağrısı olmaksızın meydana gelebilen sıklıkla başağrısı atağı öncesi gelişen aura dönemi, beyinsapı ve korteksin geçici fonksiyon bozukluğuna bağlı fokal nörolojik belirtileri tanımlar. Sıklıkla başağrısı başlamadan bir saat önce başlar ve süre 60 dakikayı geçmemektedir (**Headache Classification Committee, 2018**). Semptomların klinik özelliklerine göre nonhemiplejik (görsel, duysal, disfazik), baziler tip ve hemiplejik aura olarak sınıflandırılabilir (**Eriksen MK ve ark., 2006**). En sık görülen aura tipi görsel auralardır; hemianopi, skotom gibi negatif belirtilerle veya ışık çakmaları, geometrik şekiller gibi pozitif belirtiler şeklinde görülebilir. Metamorfopsi, mikropsi, makropsi veya takopsiya gibi komplike auralar da pozitif belirtili görsel aura formlarındandır. Diğer aura tipleri duysal belirtiler, konuşma bozuklukları (apraksi, afazi, agnozi), motor belirtiler (genelde tek taraflı), yüksek kortikal disfonksiyon bulguları (düşünme ve konsantrasyon güçlüğü) ve hatta bilinç değişiklikleri, deja-vu ya da jamais-vu şeklinde olabilir.

Migren atağı sıklıkla tek taraflı (%60), zonklayıcı karakterde (%50) ve fiziksel aktivite ile artan (%90) şekilde kademeli olarak başlar ve giderek şiddetlenir. Atak sırasında veya ataklar arasında taraf değiştirebilir. Ağrı süresi erişkinlerde 4-72 saat arasında değişkenlik gösterebilir (**Headache Classification Committee, 2018**). Atak sırasında beynin çok sayıda fonksiyonel bağlantısı ve anatomik alanı etkilendiğinden çok sayıda nöropsikolojik, sistemik ve otonom belirtiler görülebilir. En sık migren eşlikçi semptom bulantıdır (%90) (**Silberstein SD, 1995**). Kusma olguların 1/3'ünde ağrıya eşlik ederken, fotofobi (%94), fonofobi (%91) ve dizziness (%72) de sıklıkla hastalar tarafından bildirilir (**Silberstein SD, 1995**). Yaklaşık %70 hastanın aura dışı görsel semptomları ve yaklaşık %40'ında osmofobisi veya hiperozmisi vardır (**Friedman DI ve Evans RW, 2017; Zanchin ve ark., 2007**). Kutanöz allodini ise %70'in üzerinde hastada mevcuttur (**Bigal ve ark., 2008**). Ayrıca bu dönemde, depresyon, yorgunluk, sinirlilik, huzursuzluk ve konsantrasyon güçlüğü gelişebilmektedir (**Young WB ve ark., 2001**).

Postdrom dönemi, başağrısı bitme anı ile hastanın tamamen atak öncesi bazal haline döndüğünü hissettiği an arasındaki, sıklıkla 48 saate kadar uzayabilen, dönemi tanımlamaktadır. Semptomları yorgunluk, uyku hali,

konsantrasyon güçlüğü, fotofobi, hiper/hipoaktivite, aşırme veya duygu durum değişikliğıdır (**Headache Classification Committee, 2018**).

2.1.3. Migren Tanısı

Migren tanısı, başağrısının karakterine ve ilişkili semptomlara dayanılarak Uluslararası Başağrısı Topluluğu'nun kriterlerine göre konulmaktadır (**Headache Classification Committee, 2018**). Atak süresinin 72 saati aştığı durumlar “migren statusu” olarak adlandırılır. Migren, üç ay süresince ayda 15 gün veya üzerinde başağrısına neden oluyorsa ve en az 8 gün migrenöz özellikteyse kronik migren olarak tanımlanır (**Headache Classification Committee, 2018**). Migrenli bir hastanın üç aydan uzun süre ayda 10 adet ve üzerinde akut veya semptomatik başağrısı önleyici ilaç kullanmasına bağlı, ayda 15 gün veya üzerinde başağrısı olması da “İlaç Aşırı Kullanım Başağrısı” (İAKB) olarak tanımlanmaktadır (**Headache Classification Committee, 2018**). Migren ve başağrısı tanı kriterleri **Tablo-2.1**'de özetlenmiştir.

Tablo 2.1: Aurasız ve Auralı Migren, Kronik Migren ve İlaç Aşırı Kullanım Başağrısı Tanısı İçin Geçerli Kriterler

1.1 Aurasız Migren

Tanım: 4 – 72 saat süren ataklarla kendini gösteren tekrarlayan başağrısı. Başağrısının tipik özellikleri; unilateral yerleşimli, zonklayıcı tarzda, orta şiddette ya da şiddetli, rutin fiziksel aktiviteyle kötüleşme izlenir ve mide bulantısı ve/veya fotofobi ve fonofobi eşlik eder.

Tanısal kriterler:

- A. B- D kriterlerine uyan en az 5 atak
 - B. 4- 72 saat arası süren başağrısı atakları (tedavi edilmeyen ya da tedavisi başarısız olan)
 - C. Başağrısı aşağıdaki dört özellikten en az ikisini taşımalıdır:
 - I. Unilateral lokalizasyon
 - II. Zonklayıcı karakter
 - III. Orta şiddette ya da şiddetli ağrı
-

-
- IV. Rutin fiziksel aktiviteyle kötüleşme ya da rutin fiziksel aktiviteden kaçınmaya neden olma (ör. Yürüme, merdiven çıkma)
- D. Başağrısı sırasında aşağıdakilerden en az biri görülür:
- i. Mide bulantısı ve/veya kusma
 - ii. Fotofobi ve fonofobi
- E. Diğer ICHD-3 tanılarından biri ile daha uyumlu değildir.
-

1.2 Auralı Migren

Tanım: Dakikalar süren tekrarlayıcı ataklar, tek taraflı tamamen geri dönen görsel, duysal veya diğer santral sinir sistemi bulguları, sıklıkla ardından başağrısı ve ilişkili migren semptomları gelir.

Tanısal kriterler:

- A. B -C kriterlerine uyan en az 2 atak
 - B. Aşağıdakilerden en az birini taşıyan tamamen geri dönüşümlü aura semptomu:
 - i. Görsel
 - ii. Duysal
 - iii. Konuşma ve/veya dil
 - iv. Motor
 - v. Beyinsapı
 - vi. Retina
 - C. Aşağıdakilerden en az üçü:
 - i. 5 dakika ya da daha uzun sürede yavaş yavaş gelişen en az bir aura semptomu
 - ii. Üst üste gelen iki veya daha fazla aura semptomu
 - iii. Her bir semptom 5- 60 dakika sürer
 - iv. En az bir aura semptomu tek taraflı
 - v. En az bir aura semptomu pozitif
 - iv. Aura sırasında veya 60 dakika içine başağrısı başlar.
 - F. Diğer ICHD-3 tanılarından biri ile daha uyumlu değildir.
-

1.3 Kronik migren

Tanım: Üç aydır ayda 15 gün veya daha fazla başağrısı, ayda en az 8 gün migrenöz özellikte başağrısı.

Tanısal kriterler:

- A. B ve C kriterlerine uyan, ≥ 3 aydır ≥ 15 gün /ay başağrısı (migren)
-

benzeri veya gerilim tipi)

B. 1.1. Aurasız migren için B-D veya 1.2 auralı migren için B-C kriterlerine uyan en az beş atak

C. Aşağıdaki kriterlerden herhangi birinin >3 ay, ≥8 gün /ay olması:

1. 1.1. Aurasız migren için C ve D kriterleri

2. 1.2 Auralı migren için B ve C kriterleri

3. Triptan veya ergot tedavisine yanıt

D. Diğer ICHD-3 tanılarından biri ile daha uyumlu değildir.

8.2 İlaç aşırı kullanım baş ağrısı

Tanım: Önceden var olan birincil baş ağrılı bir hastada, üç aydan uzun süredir, ayda 15 gün veya daha fazla gün meydana gelen ve akut veya semptomatik baş ağrısı ilacının düzenli olarak aşırı kullanımı sonucu gelişen (ilaca bağlı olarak, 10 veya daha fazla sayıda veya 15 veya daha fazla gün/ay) gelişen baş ağrısı. Genellikle, aşırı kullanım durdurulduktan sonra iyileşir.

Tanısal kriterler:

A. Önceden var olan baş ağrılı bir hastada, ≥15 gün /ay baş ağrısı

B. Baş ağrısının akut veya semptomatik tedavisi için >3 ay bir veya daha fazla ilacın düzenli kullanımı

C. Diğer ICHD-3 tanıları ile daha iyi açıklanamayan

2.1.4. Migren Tedavisi

Migren patofizyolojisine dair kompleks mekanizmalarla ilgili bilgilerimizin artmasına rağmen tedavisinde daha etkin tedavi ihtiyacı halen karşılanmamıştır. Günümüzde akut semptomatik tedavilerle 2 saatte ağrıdan tam olarak kurtulabilmek ancak hastaların az bir kısmında mümkündür ve bu ilaçların fazla kullanımıyla (ayda 10 günden fazla) İAKB ortaya çıkabilmektedir. Profilaksiste uygun ilaç seçimi, hastanın komorbiditelerini göz önünde bulundurarak atak sıklığının fazlalığı, atağın yarattığı kısıtlılık ve önceki tedaviye yanıtı göre yapılmaktadır. Profilaktik tedavi, atağın daha az şiddette, daha kısa süreli ve daha seyrek oluşmasını sağlamayı ve yanı sıra daha az akut semptomatik tedavi kullanımını sağlamayı hedefler.

2.1.4.1. Akut tedavi

Akut semptomatik tedavi için ağrı hafifken erken dönemde akut tedaviyi vermek, doğru dozu seçmek, uygun yolu seçmek gibi. Bazı genel prensipler bulunmaktadır. Ancak ilaç seçimi için kesin bir tedavi protokolü yoktur. Hafif veya orta şiddetteki ataklarda basit analjeziklerin kullanımı etkindir ama migrene özgü olmayan ilaçlar (basit analjezikler -parasetamol, nonsteroid antienflamatuar ilaçlar (NSAİ)- ve opioidler) veya migrene özgü ajanlar (triptanlar ve ergot türevleri) tek başına veya birlikte kullanılabilir. Sık atakları olan hastaları İAKB konusunda bilgilendirmek ve basit analjeziklerin kullanımını ayda 15 günden aza ve triptanlar ve kombine analjeziklerin kullanımını ayda 10 günden aza indirmek önemlidir.

Kontrendikasyon bulunmadığında orta veya şiddetli atakları olan migren hastalarında triptanlar yaygın olarak ilk basamak ilaç olarak kullanılmaktadır (**Worthington I ve ark., 2015**). Triptanlar, periferik trigeminal sinir sonlanımlarında, TSK'daki nöronlarda, intrakraniyal-ekstrakraniyal kan damarları, rostral beyinsapı ve talamusta bulunan serotonin reseptörleri (5HT) üzerinden etki gösterirler (**Silberstein SD ve Goadsby PJ, 2002**). Triptanlar 5-HT_{1B} reseptörü aracılığıyla kan damarlarında vazokonstriksiyon yapabilir. Bu durum iskemik serebrovasküler olaylarda, semptomatik periferik ve koroner vasküler hastalıklarda, şiddetli hipertansiyonda ve hamilelikte kullanımını kısıtlamaktadır. Atak şiddeti orta düzey veya şiddetli düzeyde olup triptanlar için kontrendikasyonu olan hastalarda veya atakları 30 dakikadan kısa sürede çok şiddetlenen hastalarda nazal sprey, enjeksiyon ve supozituar gibi oral olmayan tedavi yolları hastayı iyileştirmede daha etkili olabilir (**Dodick DW, 2005**).

2.1.4.2. Profilaktik tedavi

Profilaktik tedavi, sık atakları olan migren hastalarında atağın daha az şiddette, daha kısa süreli ve daha seyrek oluşmasını sağlamak ve yanı sıra daha az akut semptomatik tedavi kullanımı elde etmek için başlanmaktadır. Ayda dört ve üzeri atak veya üzeri başağrılı gün şeklinde migren atakları sık olduğunda profilaktik ilaçlar verilmelidir çünkü sık atak varlığı kronik migren

gelişmesi için bir risk faktörüdür. Ayrıca atak sıklığından bağımsız olarak hemiplejik migren, beyinsapı auralı migren, uzamış/rahatsız edici aura semptomları olan migren veya migrenöz infarkt hastalarına da profilaksi başlanması düşünülmelidir.

Temel prensip olarak başlanan tedavi düşük dozdan başlanıp tedavi yanıtına göre semptom kontrolü yapılarak yavaş yavaş doz artırılır. 6-8 hafta sürecinde ağrı sıklığı ve şiddeti üzerinde %50 veya üzerinde azalma sağlanması hedeflenmektedir. Profilaktik tedavinin ortalama kullanım süresi 3-6 aydır ve birinci basamakta beta blokerler (atenolol, metoprolol, nadolol, propranolol), antidepresanlar (amitriptilin, duloksetin, venlafaksin gibi), kalsiyum kanal antagonistleri (verapamil, flunarizin), riboflavin, koenzim Q10, magnesium sitrat ve bazı antikonvülzan ilaçlar (topiramat, valproik asit, gabapentin) kullanılmaktadır (**Pringsheim T ve ark., 2012**).

Farmakolojik tedavi dışında tekrarlanabilir ve tahmin edilebilir tetikleyici faktörlerden kaçınmanın yanı sıra, biyofeedback destekli gevşeme eğitimi ve bilişsel davranışçı terapi gibi davranışsal tedavilerin, koruyucu ilaçlara benzer bir etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, bu tür tedaviler, kontrendikasyonları olan veya zayıf yanıt veren veya yan etkileri nedeniyle profilaktik ilaçları alamayan migren hastaları için yararlı olabilir (**Seng EK ve Holroyd KA, 2014**).

Kronik migren hastalarında da profilaktik tedavi başlanmalıdır ancak epizodik migren tedavisi gibi kanıt düzeyi yüksek veriler elimizde halen bulunmamaktadır. Kronik migrende, eşlik eden İAKB olsa dahi, en etkili olduğu gösterilmiş ilaçlar topiramat ve OnabotulinumtoxinA'dır (**Silberstein ve ark., 2013; Diener HC ve ark., 2007; Diener HC ve ark., 2009**). Botulinum toksin tedavisinin sadece kronik migrende etkinliği kanıtlanmıştır, epizodik migrende etkinliği gösterilmemiştir. Yüksek maliyeti ve çok sayıda enjeksiyon gerektirmesi yaygın kullanımını kısıtlamaktadır.

2.1.4.3. Yeni gelişmekte olan tedaviler

Mevcut migren tedavisi ilaçlarının etkinlik veya yan etki sorunları nedeniyle yeni farmakolojik tedavi arayışları sürmektedir. Lasmiditan, damarlarda bulunan serotonin 5-HT_{1B} reseptörüne bağlanmayıp 5-HT_{1F} reseptörünü hedef alarak vazokonstriktör etki yapmayan selektif serotonin reseptör agonistidir ve migrenin akut tedavisinde etkin olduğu gösterilmiştir (**Kuca B ve ark., 2018**). Migren patofizyolojisinde CGRP'nin rol oynadığına dair kanıtlara dayanarak, CGRP reseptör antagonistleri (erenumab, fremanezumab, galcanezumab) geliştirilmiş ve migren tedavisinde etkinliği gösterilmiştir (**Marcus ve ark., 2014; Voss T ve ark., 2016**). Lasmiditan gibi CGRP reseptör antagonistleri de vazokonstriksiyon yapmamaktadır ve akut tedavi için umut veren ajanlardır.

CGRP'nin migren patogenezinde oynadığı önemli rol yeni tedavi seçeneği olarak CGRP veya reseptörünü hedefleyen monoklonal antikorların geliştirilmesine yol açmıştır. CGRP peptidini (fremanezumab) veya reseptörü (erenumab) hedefleyen subkutan anti-CGRP monoklonal antikorların epizodik ve kronik migrenin profilaktik tedavisinde iyi tolere edilebilen etkin tedaviler olduğu gösterilmiştir (**Goadsby PJ ve ark., 2017b; Silberstein SD ve ark., 2017**). Bu ajanlar uzun yarı ömürlü olduklarından aylık parenteral uygulamalar yapılır. Ancak diğer birinci basamak profilaktik tedavilerle karşılaştırılmalı çalışmaları yoktur ve yüksek maliyetleri nedeniyle halen yaygın kullanıma girememiştir.

Günümüzde mevcut farmakolojik tedavi seçenekleriyle yeterli yaşam kalitesi artışı sağlanamayan ve migrene bağlı kısıtlılığı azaltılamayan migrenli hasta oranı yüksektir. Bu da yeni tedavi yaklaşımlarının ve patofizyolojiyi araştırmaya yönelik çalışmaların önemini arttırmaktadır. Nöromodülasyon çalışmaları ve sinir blokajları farmakolojik tedaviler dışında halen araştırılan yeni tedavi yöntemleridir. Ekstrakraniyal sinirlerin (özellikle nervus oksipitalis majör) etrafına lokal anestezi (kortikosteroidlerle birlikte veya yalnız) enjeksiyonu uzun zamandır hem migrenin akut ve profilaktik tedavisinde hem de çeşitli baş ağrısı bozukluklarında kullanılmaktadır. Plasebo kontrollü çalışmalarda akut migren

tedavisinde etkinliği gösterilmemişse de nervus oksipitalis majör blokajının başağrılı gün sayısı ve ilaç kullanımını azalttığı gösterilmiştir (**Tang Y ve ark., 2017**).

Çeşitli nöromodölasyon cihazlarının migren için etkinlikleri incelenmiş; sTMS'in migrende "sham" uygulamaya üstün olduğu (**Starling AJ ve ark., 2018**), eksternal trigeminal sinir stimölasyonunun aylık migrenli gün sayısını "sham"a kıyasla anlamlı derece azalttığı (**Chou DE ve ark., 2019**) ve noninvazif vagus sinir stimölasyonu (nVNS) kullanıldığında atağının 30. dakika ve 60. dakikasında yüksek ağrısızlık oranları bildirilmiştir (**Tassorelli ve ark., 2018**). TMS akut ve profilaktik migren tedavisi için, eksternal trigeminal stimölasyon ve nVNS ise migrenin akut tedavisi için Food Drug Administration (FDA) onayı almıştır. Halen araştırılan başka nöromodölasyon teknikleri de bulunmaktadır. Uzak elektriksel stimölasyonun, şartlanmış ağrı-modölasyon etkisi aracılığıyla inen inhibisyon yolaklarını aktive edebileceği düşünölerek, 2017 yılında, üst kol derisine ağrısız elektriksel uyarı ile akut migrenin tedavisinde rolü, plasebo kontrollü olarak çalışılmış ve aktif uygulama yapılan grupta yanıt anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (**Yarnitsky D ve ark., 2017**).

Migrende en sık uygulanan nöromodölasyon tekniklerinden TMS elektromanyetik alan kullanarak hızla değişen manyetik alan sayesinde kortikal elektrik akımını indükler. Saçlı deri üzerinden bir bobinle uygulanır. Uyarılan nöron tipine bağlı olarak eksitasyon veya inhibisyon şeklinde sonuçlanan nöronal depolarizasyon sağlar (**Hallett M, 2007**). Çeşitli nörolojik ve psikiyatrik hastalıkların tedavisi için kullanılmış ve 2014 yılında sTMS auralı migrende atak ve profilaksi için FDA onayı almıştır (**Schwedt TJ ve Vargas B, 2015b**). Başağrısı, dizestezi, yüzde seyirme, duygu durum değişiklikleri, kulak çınlaması ve yorgunluk sık yan etkileridir (**Krishnan C ve ark., 2015**). TDAS'ın aksine, seyrek de olsa ciddi yan etki olarak nöbet geçirmeye yol açabilir (**Rossi S ve ark., 2009**). TMS cihazı üçüncü basamak sağlık merkezlerinin bir kısmında bulunur, maliyetlidir ve henüz sigortadan geri ödeme kapsamına girmemiştir.

2.2. ALLODİNİ

Allodini, sağlam bir ciltte normalde ağrı hissi uyandırmayacak bir uyarının ağrı veya nahoş bir his olarak algılanmasıdır. Migren atağı sırasında saçlı deriye dokunmak, saç taramak, tıraş olmak, takı takmak veya kontakt lens takmak gibi günlük yaşantımızda kullandığımız hareketler allodiniyi tetikleyebilir. Bunların yanı sıra, allodini olan tarafta gerginlik hissi olabilir ve hasta bu tarafın üzerine yatamayabilir. Migren hastalarının %50-80'inde allodini varlığı bildirilmiştir (**Burstein R ve ark., 2000a; Lipton RB ve ark., 2008; Bigal ME ve ark., 2008; Lovati C ve ark., 2009**). Allodini diğer primer başağrıları, nöropatik ağrı, fibromiyalji gibi durumlarla da beraber görülebilir (**Lipton RB ve ark., 2008**). Kadın olmak, obez olmak, uzun süredir ağrılı olmak ve sık ataklı olmak allodini için tanımlanmış risk faktörleridir (**Lipton RB ve ark., 2008**).

Allodini sıklıkla migren atağıyla (iktal dönem) beraberdir ve başağrısı olmadığı zamanlarda (interiktal dönem) bile görülebilir. Allodini anketi ile yapılan toplum ve klinik tabanlı tarama çalışmalarında en sık allodini yerleşim yeri saf sefalik (%85) yerleşimlidir (**Mathew NT ve ark., 2004**). Sefalik ile beraber ekstrasefalik %34 ve saf ekstrasefalik allodini %15 oranında görülmektedir. Olguların büyük çoğunluğunda saçlı deri allodinisini başağrısının baskın olduğu taraftadır ve başağrısının şiddetlenmesiyle ortaya çıkar. Gövde allodinisini ise nadir görülmektedir.

Allodini özellikle sorulmadığı zaman hastaların kendilerinin bildirme oranları düşüktür. Derinin mekanik ve termal ağrı eşiğinin ölçülmesiyle allodininin gerçek sıklığının daha yüksek olduğu görülmektedir. Migrenli bir seride kantitatif duyu testiyle (KDT) hastalar değerlendirildiğinde, %79 oranında migren ağrısı ile aynı tarafta ve %67 oranında karşı taraf baş yarımı veya ekstrasefalik alanlarda ek allodini varlığı bildirilmiştir (**Burstein R ve ark., 2000a**).

Mevcut veriler allodininin, migren varlığında santral ağrı yollarının duyarlılaşmasından kaynaklandığı yönündedir (**Burstein R ve ark., 2000a**). Bu nedenle, allodini gelişiminden sonra triptanlarla akut semptomatik migren tedavisinin etkisiz olduğunu öne sürülmektedir (**Burstein R ve ark., 2004**;

Lipton RB ve ark., 2008). Yine de yapılan çalışmalarda allodini gelişiminden sonra erken dönemde triptan kullanımı diğer akut semptomatik tedavi ajanlarına kıyasla daha etkin bulunmuş ve 2 saatte ağrıyı kesmek ve 24 saat ağrısızlığı sürdürebilmek için atağın başlangıcında kullanılması önerilmiştir (**Lipton RB ve ark., 2017**). Allodini profilaksi tedavisine yanıt verebilir ancak kesinleşmiş bir tedavi protokolü yoktur.

2.2.1. Allodini Patofizyolojisi

TSK'daki nöronların duyarlılaşması sefalik ve talamik nükleustaki santral trigeminovasküler nöronların duyarlılaşması ekstrasefalik allodiniden sorumludur (**Burstein R ve ark., 2015**). Duyarlılaşma spontan nöronal aktivitede bir artışa yol açarak zararsız uyaranlara karşı artmış yanıtı neden olur. Spinal trigeminal nükleusta duyarlılaşma ile sefalik allodini gelişir ve 30-60 dakikada ilerleyen yaklaşık 120 dakikada maksimuma ulaşan saçlı deri ve sefalik kaslarda gerginlik ve dokununca nahoş hisse neden olur (**Burstein R ve ark., 2015**). Talamik duyarlılaşma ise 2-4 saat sonra oluşur ve ekstrasefalik allodiniden sorumludur. Sefalik allodini sıklıkla mekanik allodini ile, ekstrasefalik allodini ise sıklıkla termal allodini ile ilişkilendirilmiştir.

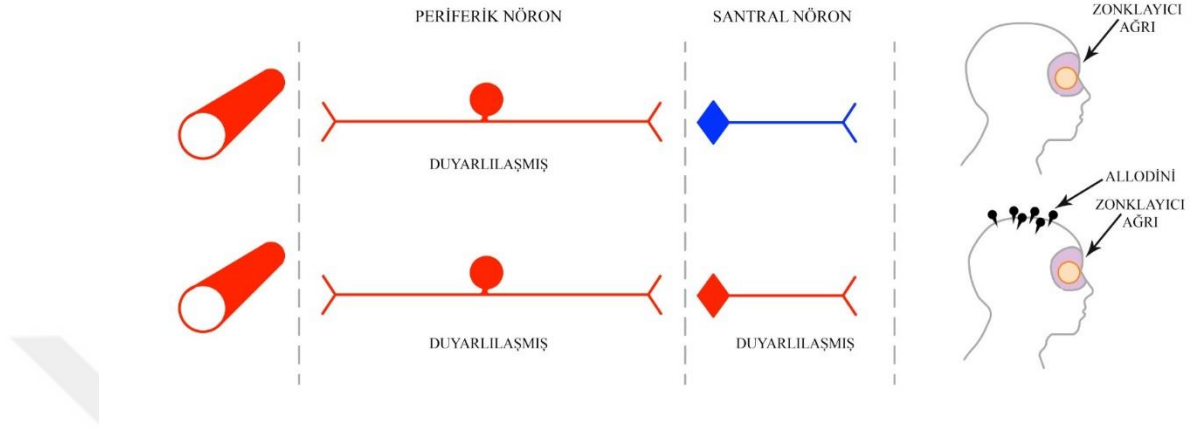
Duyarlılaşma sonucu daha önceden aktivasyona neden olmayan C-lif nosiseptörlerinden gelen girdilere karşı yanıt eşiği düşmüş, yanıt büyüklüğü şiddetlenmiş, bu girdilerin reseptif alanları genişlemiş ve spontan nöronal aktivite gelişmiştir (**Burstein R, 2001**). Duyarlılaşma süreci *periferik duyarlılaşma* ve devamlı hale gelen aferent uyarım sonucunda TSK ve talamus başta olmak üzere santral sinir sisteminde (SSS) *santral duyarlılaşma* şeklinde ilerler.

Periferik duyarlılaşma, fasiyal bölgeden gelen A-delta lifleri ve intrakraniyal damarlardan gelen C-liflerinin sabit bir uyarana karşı artmış primer aferent aktivitesidir ve reseptörler trigeminal ganglion nöronlarında bulunmaktadır. Nosiseptif nöronların periferik uyarı almasıyla CGRP ve nitrik oksit gibi vazoaaktif maddeler salınarak trigeminovasküler yolak boyunca sinyal

iletilmesi ve beyin damar dilatasyonuna neden olur (**Goadsby PJ ve ark., 2017a**). Bunun sonucunda bazı inflamatuvar maddelerin (prostaglandin-E2 (PGE2), serotonin, bradikinin ve histaminden) meningeal bölgede immünojenik bir yanıt ortaya çıkarıp dural nosiseptörler başta olmak üzere bölgesel ağrıya duyarlı yapıların kimyasal ve mekanik uyarımının gerçekleştiği gösterilmiştir (**Wieseler J ve ark., 2010**). Süreçte, damar dilatasyonu ve mast hücre dejenerasyonunun ne kadar etkili olduğu bilinmemektedir.

Periferik duyarlılaşma sonrasında devamlı hale gelen uyarım, çevresel değişimlere yanıt olarak gelişen nöronal plastisite ile *santral duyarlılaşmaya* neden olur (**Lovati C ve ark., 2009**) (**Şekil 2.2**). Trigeminal sistem, SSS'nin temel eksitator nörotransmitteri olan glutamatın, iyon kanalı olarak görev yapan reseptörlerinden (N-metil-D-aspartik asit-NMDA, AMPA, kainat reseptörleri) zengindir. Glutamaterjik NMDA reseptörünün aktivasyonunun, ağrı geçişini artırarak *santral duyarlılaşmada* temel rolü oynadığı düşünülmektedir (**Burstein ve ark., 2000b**). Bu durum hücre dışı glutamat, inflamasyon bölgesinin reseptif alanları dışındaki diğer reseptif nöronların duyarlılaşmasına neden olarak, değişmiş duysal algının alanını daha da genişletebilmesi sonucudur (**Lovati C ve ark., 2009**). *Santral duyarlılaşma*, migren atağının bazı karakteristiklerinin (fotofobi gibi) yanı sıra allodininin de ortaya çıkmasından sorumludur (**Burstein R ve ark., 2015**).

Şekil 2.2: Allodini patofizyolojisi.



Yüz ve boyundan gelen duysal liflerin aktivasyonu nedeniyle artmış primer aferent aktivite periferik duyarlılaşmadır. *Periferik duyarlılaşma* migrenin karakteristik zonklayıcı ağrısından, başın ani çevrilmesiyle, eğilmek ve öksürmekle ağrı artışından sorumlu tutulmaktadır. TSK ve talamustaki ikinci ve üçüncü sıra nöronlarda duyarlılaşma meydana gelmesi santral duyarlılaşma olarak adlandırılır ve migren atağı sırasında çoğu bireyde sefalik ve ekstrasfalik allodini olarak ortaya çıkabilir. *Santral duyarlılaşma* ataklarının tekrarlaması, eşik altı migren tetikleyicilerinin çoğalmasına ve sık migren ataklarına neden olur ve bunun sonucunda nöronal plastisiteyi modüle ederek kronik migren gelişimine yol açabilir. (İllüstrasyon: Merve Cerrahoğlu)

Allodini varlığının -bir başka deyişle primer aferent nöronlarda *periferik duyarlılaşma* yanı sıra trigeminal çekirdekteki ikinci sıra nöronlarda ve SSS'deki üçüncü sıradaki nöronlarda *santral duyarlılaşma* gelişmesinin- santral trigeminovasküler yolağın tekrarlayan aktivasyonu sonucu oluşan dirençli *santral duyarlılaşmaya* neden olarak epizodik migrenin kronik migrene dönüşmesi için risk faktörü olabileceğine dair kanıtlar vardır (**Louter MA ve ark., 2013; Bigal ME ve Lipton RB, 2008**)

Son olarak allodinili migren hastalarında atak sırasında striatal dopamin salınımının azaldığı gösterilmiştir (**DaSilva ve ark., 2017**). Özellikle hastalık süresi uzayıp, atak sıklığı arttıkça endojen dopamin seviyesi daha da düşmektedir. Tek başına dopamin salınımının ağrıya neden olduğu düşünülmemektedir. Dopamin salınımının azalması ağrının endojen düzenlenmesini etkileyerek, migren atağı sırasında ağrısız uyarana karşı duysal yanıtları arttırarak ağrıya neden oluyor olabilir.

2.2.2. Allodininin Taranması ve Tanısı

Baş ve gövde dermatomların KDT ile değerlendirilmesi allodini incelemesi için altın standarttır. KDT, şiddeti ayarlanmış bir uyarın sayesinde hastanın allodini şiddetini ölçerek somatosensöriyel sistemin fonksiyonunu ölçer (**Mücke ve ark., 2014**). Eğitimli araştırmacı, gitgide artan uyarını uygular ve her uyarın sonrası bireye ağrı hissi olup olmadığını sorarak ağrı eşiğini tespit eder. Ağrı eşiği, %50 uyarının tespit edilebildiği uyarın yoğunluğudur. Ağrı eşiğinin saptanmasının uzun zaman alması ve uyarınların tekrar tekrar verilmesi nedeniyle uyarılara karşı duyarlılaşma gelişebilmesi yöntemin pratik olmasını önleyen dezavantajlarıdır.

KDT ile hızlı A-beta, A delta ve C-lifleri olmak üzere üç tip duysal lif üzerinden allodininin termal, dinamik mekanik ve statik mekanik özelliklerini değerlendirir (**Mücke ve ark., 2014**). A-beta liflerinin rol aldığı dinamik mekanik allodini yumuşak tüylü fırça (**Şekil 2.3**) veya gazlı bez ile; A-delta lifleri ile iletilen statik mekanik allodini ise tel yapılı monofilaman şeklinde olan von Frey Filamanları (**Şekil 2.4**) sağlam cilde dokundurularak araştırılır. Farklı çap ve uzunluktaki filamanlar “S şeklinde” bükülme gösterene kadar bastırılarak eşik tespiti yapılır. Dokunma ağrısız şekilde uygulanır ve bireye uyarının ağrı derecesini 0 ila 100 arasında (0=ağrı yok, 100=en kötü ağrı) ifade etmesi istenir.

Şekil 2.3: Mekanik allodini değerlendirilmesinde kullanılan yumuşak tüylü fırça. (Schoenen ve ark., 2008)



Şekil 2.4: Von Frey filamanları.



Rutin olarak KDT kullanımı özel ekipman, zaman ve eğitim gerektirdiğinden pratik bir test olmaktan uzaktır (**Burstein R ve ark., 2000a; Young WB ve ark., 2005**), bu nedenle klinik pratikte ve araştırmalarda allodininin hızlı ve kolay değerlendirilmesi için anketler önem kazanmıştır. En sık kullanılan anket, Allodini Soru Listesidir. Allodini soru listesi, on iki madde ile allodini şiddetini (ılımlı, orta, şiddetli) ve alt tipini (statik mekanik, dinamik mekanik, termal) değerlendirir (**Lipton RB ve ark., 2008**). Test sonucunda

alınan 0-2 puan allodini yok, 3-5 puan ılımlı, 6-8 puan orta ve 9 üzeri puan şiddetli allodini olarak değerlendirilir. Ayrıca allodinin sefalik ve ekstrasfalik yerleşimini de sorgulanır. Allodini soru listesinin KDT'ye üstünlüğü allodini olmadığı zamanlarda da yani interiktal dönemde de uygulanabiliyor olmasıdır. Migrenli hastalarda yapılan bir çalışmada, altın standart olarak kabul edilen KDT ile karşılaştırıldığında Allodini Soru Listesinin duyarlılığı %84,8, özgüllüğü %52,2 olarak belirlenmiştir (**Jakubowski M ve ark., 2005**).

2.2.3. Migren Allodini İlişkisi

Allodini primer baş ağrılarına sıklıkla eşlik etmektedir. Özellikle allodini prevalansının, primer baş ağrısı tipleri arasında en fazla transforme migren ve epizodik migrende olduğu dikkati çekmekte ve ayrıca allodini şiddetinin de diğer baş ağrılarına kıyasla bu iki grupta daha yüksek olduğu gözlenmektedir (**Bigal ME ve ark., 2008**). Klinik tabanlı çalışmalarının yanı sıra popülasyon tabanlı çalışmalar da migren atakları sırasında hastaların yaklaşık üçte ikisinin allodini olduğunu saptamıştır (**Burstein R ve ark., 2000a; Lipton RB ve ark., 2008; Bigal ME ve ark., 2008; Lovati ve ark., 2009**). Allodini patofizyolojisi başlığı altında mekanizması ayrıntılı şekilde anlatıldığı üzere migrende allodini varlığının kronikleşmeyi arttırdığı öne sürülmekte ve buna bağlı olarak günlük yaşam faaliyetlerinde daha fazla kısıtlılıkla ilişkili olduğu düşünülmektedir (**Louter MA ve ark., 2013; Bigal ME ve Lipton RB, 2008; Lipton RB ve ark., 2008**).

Henüz kronik migren gelişmeden önce de allodini varlığı epizodik migren hastalarının atak özelliklerini olumsuz etkilemektedir. Epizodik migren hastalarında, allodini olduğunda ataklar daha siktir ve baş ağrıları uzun sürme eğilimindedir (**Lipton RB ve ark., 2008; Bigal ME ve ark., 2008; Lovati C ve ark., 2009; Mathew NT ve ark., 2004**). Santral duyarlılaşma gelişimiyle kutanöz allodini ortaya çıkar ve bu dönemde akut tedavilerin etkinliği azalır (**Burstein R ve ark., 2004**). Allodini olmayan aşamada, periferik trigeminovasküler nöronların aktif olduğu ve santral trigeminovasküler nöronların TSK'dan gelen sinyalleri düzenleyerek talamus ve daha yüksek yapılara gönderdiği, ancak

duyarlılaşma aşamasında periferik ve santral nöronların çok sık ateşlenerek otonom olarak aktif hale geldiği öne sürülmüştür (**Strassman ve ark., 1996; Levy D ve ark., 2004; Burstein ve ark., 2010**). Bu otonom aktivitenin fonksiyonel aksaklık veya kısmi nöronal hücre hasarına neden olabileceği (**Bahra A ve ark., 2001; Moskowitz MA ve Macfarlane R, 1993**) ve bu nedenle atak tedavisinin daha az etkin olmasına neden olduğu düşünülmektedir (**Levy D ve ark., 2004**).

Allodininin ortaya çıkmasından önce veya allodini çıktıktan hemen sonra migrenin kronikleşmesinden önce migren profilaksisine başlamak önemlidir ve bu konuda az sayıda çalışma yapılmıştır. Migren hastalarında allodini için profilaktik olarak yalnız topiramat ve flunarizin tedavilerinin etkin olduğu gösterilmiştir (**Zhang N ve Chen C, 2018**). Ancak bilişsel işlevler ve böbrek yan etkileri topiramat kullanımını, kilo alımı ve sersemlik yan etkileri flunarizin kullanımını kısıtlayıcı olabilir.

2.3. TRANSKRANİYAL DOĞRU AKIM STİMÜLASYONUNUN ELEKTROFİZYOLOJİSİ

2.3.1. TDAS Etki Mekanizması ve Eksitabilite Üzerine Etkileri

TDAS, diğer non-invazif beyin stimülasyonu teknikleri olan transkraniyal elektriksel stimülasyon (TES) ve TMS'den farklıdır. Diğer yöntemler eşik üstü nöronal membran depolarizasyonu ile nöronal ateşlemeyi tetikler. TDAS ise spontan nöronal ağ örgüsünün aktivitesini modüle eder (**Nitsche MA ve ark., 2005; Nitsche MA ve ark. 2008; Priori A ve ark. 2009**). Nöronal seviyede, primer etki mekanizması, istirahat membran potansiyelinin TDAS ile polariteye bağımlı bir kayma göstermesidir (polarizasyon). İnsanlarda kortikal eksitabilitede düşük-yoğunluklu doğru akımın akut etkilerinin altında yatan bu primer polarizasyon mekanizmasıdır (**Priori A ve ark., 1998**). Bu mekanizma TDAS'ın kısa süreli etkilerini açıklar. Anodal stimülasyon nöronal istirahat membran potansiyelini depolarizasyon yönüne kaydırırken, katodal stimülasyon

istirahat membran potansiyelini hiperpolarizasyon yönüne kaydırır. Bu nedenle anodal doğru akım stimülasyonu genellikle kortikal aktivite ve eksitabiliteyi artırırken, katodal direk akım stimülasyonu tam tersi etki yapar (**Nitsche MA ve Paulus W, 2000**). TDAS, intrakortikal ve kortikospinal nöronları modüle ederek de beyin eksitabilitesini etkiler (**Ardolino G ve ark., 2005**). Sürekli elektrik alanı oluşturarak beyinde elektriksel özelliğe sahip nörotransmitterler ve reseptörlerin çoğunu ve tüm polar moleküllerin yerini değiştiren TDAS, ayrıca nöronal fonksiyonu etkileyerek uzun süreli nörokimyasal değişiklikleri de sağlayabilir (**Stagg CJ ve ark., 2009; Rango M ve ark., 2008**).

Ayrıca daha ileri çalışmalar TDAS'ın GABAerjik aktiviteyi değiştirerek veya NMDA reseptörüne bağımlı sinaptik gücü düzenleyerek sinaptik mikroçevreyi de modifiye ettiğini göstermiştir (**Nitsche MA ve ark., 2003b; Stagg CJ ve ark., 2009**). Sinaptik gücün düzenlenmesinde Hebb tarafından (**Hebb DO, 1949**) ilk tanımlanan mekanizma, “nöral dokularda, iki sinapsın eş zamanlı uyarılmasının bireysel sinapslarda zayıf sinapsı güçlendirdiğinin gösterilmesi” şeklindedir. Sinaptik transmisyonunda gücün düzenlenmesi, uzun süreli potansiyalizasyon (long-term potentiation-LTP) ve uzun süreli depresyona (long-term depression-LTD) benzer bir mekanizmadır. (**Stagg CJ ve Nitsche MA, 2011**). LTP'nin, günler aylar ve hatta yıllar boyu da sinaptik gücü düzenleyebildiği için beyinde hafıza oluşumunda rol oynadığı var sayılmaktadır (**Anderson P ve Lomo T, 1966**). TDAS sadece tekli nöronal aktiviteyi modüle etmez veya sadece nöronal aktiviteyi uyandırmaz aynı zamanda spontan nöronal osilasyonları da modüle eder (**Reato ve ark., 2015**). Katodal elektrodun altında teta ve delta frekansında yavaş dalgaların arttığı bulunmuştur (**Ardolino G ve ark., 2005**).

TDAS, motor uyarılmış potansiyellerde uzun süreli değişimler yapmanın yanı sıra uyarılan bölgeye bağımlı olarak somatik duysal ve görsel uyarılmış potansiyelleri, serebellumu, omurilik ve spinal refleks yollarını da modüle eder (**Brunoni ve ark., 2012**). Ayrıca, TDAS'ın devamlı elektriksel alanı SSS'nin nöronal olmayan dokularını da etkileyebilir; çeşitli dokular (damarlar, bağ dokusu vs) ve paraelektrofizyolojik mekanizmalar (inflamasyon, hücre migrasyonu vs.) buna örnek olarak verilebilir. Bu teori anodal TDAS elektrodu

altında beyinde uzamış vazodilatasyonun gösterilmesiyle desteklenmiştir **(Merzagora AC ve ark., 2010)**.

2.3.2. TDAS Etki Mekanizmasında Nöromodülatörler

Neokortikal LTP-benzeri plastisite, nöromodülatör olarak bilinen birtakım nörokimyasallar tarafından düzenlenir. Bunlar, neokortekste bazal nöronal aktivitede değişiklik yapmayan ama diğer transmitter maddeler tarafından uyarıldığında yanıtları potansiyalize eden heterojen ve hakkında az veri olan bir grup nörokimyasaldır. Uzun dönem sinaptik değişikliklerde; nöromodülatörlerin rolü, reseptör alt tipi, konsantrasyon ve modülatörlerin fazik aktivitesi sıkı şekilde birbirine bağımlıdır.

TDAS çalışmaları sıklıkla agranüler M1 üzerinden yapılmaktadır. Kortekste noradrenalin (NA) reseptörlerinin dağılımı kortikal alanlar arasında belirgin şekilde farklılık göstermektedir. İn vitro olarak NA'nın NMDA reseptör bağımlı komponentini arttırarak sinaptik plastisiteyi (hem LTD hem LTP) fazlalaştırdığı gösterilmiştir **(Kirkwood A ve ark., 1999)**. Agranüler kortekste nöroplastisite üzerine dopamin (DA) etkisi bugüne kadar gösterilememiştir ancak prefrontal korteksin "in vitro" çalışmaları sıçanlarda LTP ve LTD benzeri plastisitenin DA tarafından arttırıldığını öne sürmektedir **(Blond O ve ark., 2002)**. Prefrontal kortekste DA ile hem NMDA hem GABAerjik nöronların karşılıklı etkileşimi olduğu gösterilmiştir. Nikotinik ACh reseptörlerinin aktivasyonu hipokampusta hem LTP hem LTD'yi modüle eder **(Ge S ve Dani JA, 2005; Ji D ve ark., 2001)**.

Uygulanan stimülasyon frekansı, yerleşimi ve reseptör alt grubuna bağımlı olarak, serotoninin LTP ve LTD benzeri plastisiteyi iki yönlü modüle ettiği gösterilmiştir **(Lippiello ve ark., 2016)**. Serotonin agonistleri erişkin sıçan görsel korteksinde LTP-benzeri plastisiteyi baskılarken **(Edagawa Y ve ark., 1999)**, başka bir çalışmada sıçan görsel korteksinde LTD indüksiyonunu arttırmıştır **(Jang ve ark., 2010)**. Selektif serotonin geri alım inhibitörü (SSRI)

uygulaması sıçan hipokampo-medial frontal korteks yolağında LTP-benzeri plastisiteyi güçlendirmiştir (**Ohashi S ve ark., 2002**).

Bir MR spektroskopi çalışmasında anodal stimülasyon sonrasında “sham”a kıyasla GABA konsantrasyonunun $9,2 \pm 5,3$ oranında anlamlı derecede azaldığı ve glutamat konsantrasyonunda değişim yapmadığı görülmüştür (**Stagg CJ ve ark., 2009**). Aksine katodal TDAS stimülasyonundan sonra “sham”a kıyasla glutamat konsantrasyonu $19,1 \pm 5,3$ azalmış ve GABA konsantrasyonu $11,1 \pm 6,8$ azalmıştır. GABA ve glutamat konsantrasyonunda azalma koreledir. GABA nörotransmitter olarak TDAS’ın tetiklediği etkilerde anahtar rol oynasa da GABA ve glutamatın korele düşmesi TDAS’ın tetiklediği etkilerde tek mekanizma olmadığını göstermektedir.

2.3.3. Transkraniyal Doğru Akım Stimülasyonunun Farmakolojik Değerlendirmesi

TDAS’ın tetiklediği kortikal eksitabilitenin nasıl olduğunu gözlemlemek için nörotransmitterlerin aktivitesi ve reseptörlerini bloke eden veya etkisini arttıran çeşitli ilaçlarla farmakolojik çalışmalar yapılmıştır. Voltaj kapılı sodyum ve kalsiyum kanallarının bloke edilmesi anodal TDAS’ın etkisini azaltmaktadır ve sodyum kanal bloker karbamazepin anodal etkiyi tamamen kaldırmaktadır (**Nitsche MA ve ark., 2003b; Nitsche MA ve ark., 2003b**). Aksine kalsiyum kanal blokajı, katodal TDAS’ın eksitabilite azaltması etkilenmemektedir (**Liebetanz D ve ark., 2002**). Bu bulgular TDAS’ın kortikal nöronların istirahat membran potansiyellerinde kaymaları tetiklediği varsayımını destekler niteliktedir.

Nörotransmitterler açısından bakıldığında, NMDA-glutamaterjik reseptörlerin TDAS tarafından tetiklenen inhibitör veya eksitator plastisiteyle ilgili olduğu gösterilmiştir. NMDA reseptörlerinin blokajı stimülasyonun etkilerini ortadan kaldırırken, d-sikloserin ile NMDA reseptörlerinin güçlendirilmesi seçici olarak eksitator plastisiteyi güçlendirmektedir (**Nitsche MA ve ark., 2003b; Nitsche MA ve ark., 2004a**). Bunun aksine, lorazepam ile GABAerjik modülasyon anodal etkilerin daha geç bir şekilde ama artmış ve uzamış halde ortaya çıkmasına neden olur (**Nitsche MA ve ark., 2004b**).

Monoaminerjik nörotransmitterler açısından değerlendirildiğinde, amfetaminler TDAS'ın tetiklediği eksitator plastisiteyi arttırmaktadır (**Nitsche MA ve ark., 2004c**). Dopaminerjik sistemin TDAS üzerine etkileri biraz daha karmaşıktır. L-dopa eksitator plastisiteyi inhibisyona çevirir ve inhibitör plastisiteyi uzatırken (**Kuo MF ve ark., 2008b**), D2 reseptör blokajı TDAS'ın tetiklediği plastisiteyi ortadan kaldırmaktadır (**Nitsche MA ve ark., 2007**). D2 agonistlerinin yüksek veya düşük doz uygulanması plastisiteyi azaltırken, D2 agonistlerinin orta dozlarında plastisite devam eder (**Monte-Silva K ve ark., 2009**). Ach geri alım inhibitörü rivastigmin TDAS plastisitesi üzerine L-dopa ile benzer etki yapar (**Kuo MF ve ark., 2008a**). SSRI grubundan sitalopram eksitator plastisiteyi güçlendirir ve ayrıca inhibitör plastisiteyi eksitasyona dönüştürür (**Nitsche MA ve ark., 2009**).

Bu bulgular farmakoterapi ile TDAS'ın etkileşimini gösterirken, karmaşık non-lineer etkileşimler TDAS'ın plastisite miktarı ve yönü üzerindeki patofizyolojik değişikliklerin veya ilaç uygulamasının etkilerini ön görmeyi zorlaştırmaktadır.

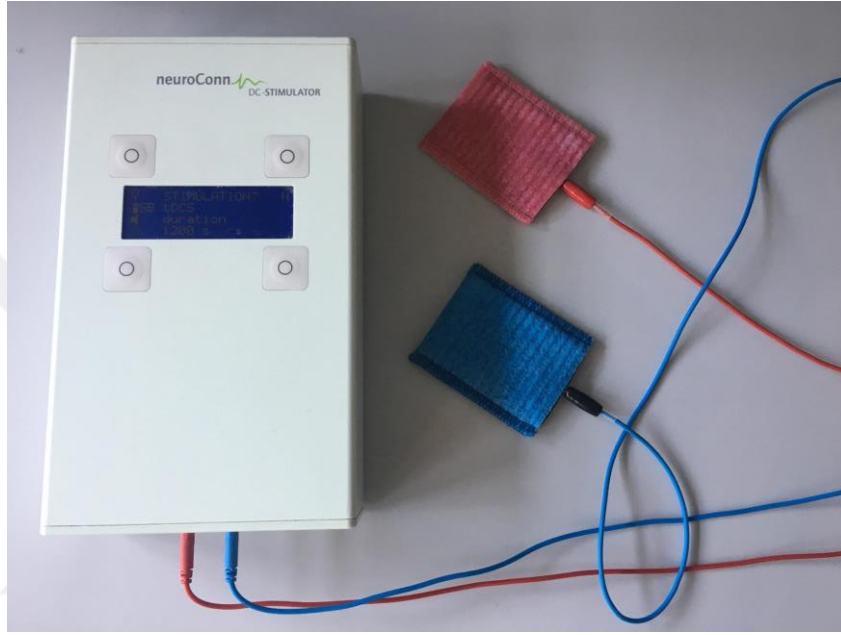
2.3.4. Stimülasyon Parametreleri

2.3.4.1. TDAS protokolleri

Protokoller 6 ml tuzlu su solüsyonunda ıslatılmış sünger cep içerisine yerleştirilmiş elektrodlar saçlı deri üzerine yerleştirilerek protokol için belirlenen süre kadar bir doğru akım uygulanır. Kullanılan elektrodlar metal veya başka bir iletken yapılmıştır (**Şekil 2.5**). Süngerin tuzlu su solüsyonu ile ıslatılmasında amaç cilt direncini en aza indirmektir. Elektrod pozisyonu genellikle Uluslararası 10-20 Sistemi'ne göre yerleştirilmektedir ve verilen akım anodal veya katodal olarak 30 saniyelik bir rampa ile başlar ve biter. En sık kullanılan elektrod boyutları 25-35 cm²'dir. Yapılan çalışmaların tamamına yakınında, artan şiddetin cilt yan etkilerini arttırması dolayısıyla, 2 mA ve altındaki akım şiddetleri kullanılmıştır (**Bikson M ve ark., 2016**). Ancak son yıllarda 4 mA gibi yüksek akımların da tolere edilebildiğini ve yan etkilerinin daha düşük dozlardan farklı olmadığını gösteren çalışmalar vardır (**Chhatbar P ve ark., 2017; Reckow J ve**

ark., 2018; Khadka N ve ark., 2019). Elektrod boyutu, pozisyonu, yoğunluğu, stimölasyon süresi, seans sayısı ve seanslar arasındaki zaman aralığı parametrelerini değiştirerek farklı elektrik akım miktarları verilebilir ve böylece farklı fizyolojik etkiler oluşturulabilir.

şekil 2.5: Transkraniyal doğru akım stimölasyon cihazı.



Kolay taşınabilir, hafif bir cihazdır. Cihaz üzerinde uyarım şiddeti, uyarı süresi ve akım tipini belirlemeyi sağlayan düğmeler bulunur İletkenden yapılmış elektrodlar sünger cepler içine yerleştirilir ve süngerler ıslatılarak cilt üstüne yerleştirilir.

2.3.4.2. Elektrod Pozisyonu

TDAS uygulamasında bir anod ve bir katod elektrod saçlı deri üzerine yerleştirilerek SSS'nin seçilen bir alanı modüle edilir. Elektrod yerleştirmede Uluslararası elektroensefalografi (EEG) 10-20 sistemi kullanılmaktadır; örneğin motor korteks (M1) için C3 veya C4; görsel sistem için O1 veya O2 üzerine elektrod yerleştirilir (**Brunoni ve ark., 2012**).

Farklı elektrod yerleşimleri farklı beyin bölgelerini uyarmaktadır, bunun sonucu olarak farklı yanıtlar elde edilmektedir. Bir diğer non-invazif nöromodölasyon yöntemi olan TMS'de uygulanan hedef noktası kritiktir ancak TDAS'da elektriksel alan kabaca 35 cm²'lik elektrod boyutuna denk geldiğinden

göreceli olarak fokal değilse de de elektrod pozisyonu önemlidir. Örneğin, elektrodun dorsolateralprefrontal korteksden (DLPFC) M1 pozisyonuna kaydırılması durumunda TDAS'ın çalışma belleği üzerine etkileri yok edilmiş olur (**Fregni F ve ark., 2005**). Migren hastalarında M1 ve DLPFC pozisyonlarının farklı etkinlik ve yan etkileri bildirilmiştir (**Vecchio ve ark., 2016; Andrade SM ve ark., 2017**). Bir çalışmada da Parkinson hastalığında sol M1 yerleşimde değil sadece DLPFC stimülasyonunun çalışma belleğini iyileştirdiği gösterilmiştir (**Boggio PS ve ark., 2006**).

Ayrıca elektrod mesafesini arttırmak nöromodülasyonun büyüklüğünü azaltacaktır (**Bikson M ve ark.,2010**). Referans elektrodun aktivitesinin değişmesi, hedeflenen bölgede beyin aktivitesi modülasyonunun farklı ortaya çıkmasına neden olacaktır. Bu nedenle yayınlanan birçok çalışma referans elektrod alanı için kontralateral orbitaya büyük bir referans elektrodu yerleştirerek çözüm bulur, çünkü büyük elektrod altındaki akım dağılmaktadır (**Nitsche MA ve ark., 2007**).

2.3.4.3. TDAS modellemesi

TDAS sırasında elektriksel akım beyin boyunca üretilerek beyinin uzak bölgelerine yayılır. Farklı montaj seçenekleri akımın yayılım alanını belirleyerek özellikli bir uygulama yapılmak isteniyorsa en uygun beyin bölgesinin uyarılması sağlanabilir. Genellikle anod altında artmış ve katod altında azalmış eksitabilite şeklinde temel kuralı takiben TDAS montajı tasarlanır. Yine de bu tür stimülasyonların sonuçlarının, elektrod altında kalan beyin bölgesindeki akım akış yoğunluğunun doğrudan beyin modülasyon derecesine basitçe çevrilmediğini kabul etmek gerekir. Bununla birlikte, daha fazla akım gelen bölgelerin stimülasyondan etkilenme olasılığının daha yüksek olacağını ve akım gelmeyen bölgelerin stimülasyonun doğrudan etkilerinden korunacağı tahmin edilebilir.

Akım şiddeti, süresi ve elektrod büyüklüğü değiştirerek sınırsız montaj çeşitliliğine sayesinde çok farklı modelleme seçenekleri bulunmaktadır. Yama-

şeklinde elektrodlar için yüzey alanı 25-35 cm² arasında değişen boyutlarda seçenekler vardır. Akım büyüklükleri 0,5 ila 4 mA arasında seçilebilir. TDAS cihazının montaj çeşitliliği dışında akım kontrol edilemeyen başka faktörlerden de etkilenmektedir. Bunlar; deri direnci, kafatası direnci, kan damarı ve beyin omurilik sıvısı gibi kafa içi yapıların direnci, gliyal hücre ve piramidal hücre gibi çeşitli hücre yapıları nedeniyle beyin direnci olarak sıralanabilir. Özellikle, kafada sabit bir aktif (stimülatör) elektrod pozisyonu için, geri dönüş elektrodunun pozisyonunun (sefalik ve ekstrasefalik pozisyonlar dahil) değiştirilmesi, doğrudan hedeflenen aktif bölge boyunca aktif elektrodun altındaki akım akışını etkiler. Kortekste bulunan mevcut akışı, bireysel anatomik farklılıklar da etkileyebilir. Örneğin travmatik olarak kafatası bütünlüğü bozulmuş veya inme ile ilişkili yapısal lezyonları olan kişilerde lezyonların mevcut akımı bozması beklenir. Bu durumlarda modellemenin yeniden değerlendirilmesi gerekir.

TDAS akım şiddetinin bilişsel etkileri çalışılmış ve 1 mA'e kıyasla 2 mA uygulandığında sözel akıcılığın daha arttığı (**Iyer MB ve ark., 2005**), 1 mA'de çalışma belleği hiç gelişmezken 2mA'de geliştiği gösterilmiştir (**Boggio PS ve ark., 2006**). Yine de doz ve etki arasında ve bu etkide doz, stimülasyon süresi ve akım yoğunluğunun paralel bir ilişkisi olup olmadığı bilinmemektedir. Sağlıklı gençlerde çalışma belleğinde iyileşme 1 mA ile (**Fregni ve ark., 2005**), Parkinson hastalarında ise 2 mA ile gözlenmiştir (**Boggio ve ark.,2006**). Akım yoğunluğunu arttırmak elektriksel alanın daha derine (yani daha farklı nöronlara) ulaşmasını sağlayacaktır, bununla beraber akımı daha yüksek şiddette uygulamak uygulanan bireyler için ağırlı olabilir. Bu nedenle akım yoğunluğunu arttırmak yerine stimülasyon süresini uzatmak TDAS etkilerini arttırmak için daha etkin bir yöntem olabilir.

Benzodiazepin, antikonvülzan gibi farmakoterapiler; şizofreni, majör depresyon, migren gibi nöropsikiyatrik hastalıklar kortikal eksitabilitiyi değiştirmektedir. Bu nedenle, kortikal eksitabilitiyi etkileyen ilaçları kullanmamak gibi önlemler çalışmalarda heterojeniteden kaçınmayı sağlar.

Tek seans TDAS uygulamalarının etkileri kısa sürelidir, azami etki bir saatten kısadır. Sinaptik etkinlikte anlamlı değişiklik sağlayabilmek için birden

fazla seans gerekmektedir (**Froc DJ ve ark., 2000; Boggio PS ve ark., 2007; Monte-Silva KK ve ark., 2010; Goldsworthy ve ark., 2014**). 13 dakikalık bir stimülasyonun etki süresi 90 dakika sürmekteyken (**Nitsche M ve Paulus W, 2000**) özellikle ilk uyarımın sağladığı etkiler sırasında ikinci uyarımın verilmesi etkinliğin uzamasını sağlamaktadır (**Monte-Silva KK ve ark., 2010**). Bu tür nörofizyolojik kanıtlar, insan motor korteksinde stimülasyonun zamanlamasına bağlı plastisitenin bir göstergesidir. Ardışık zamanlarda yapılan stimülasyon protokollerinin etkileşimini anlamak, kortikal aktivite ve eksitabilitenin spontan değişikliklerini etkin bir şekilde hedeflemek için çok önemli görünmektedir. Bu nedenle, klinik ortamlarda plastisite tetikleyen işlemlerin sonuçlarının çoğaltılması gereklidir.

2.3.5. TDAS'ın Yan Etkileri ve Güvenlik

TDAS yüzlerce çalışmada uygulanmış ve bugüne kadar herhangi bir zararlı etkisi veya ciddi yan etkisi gösterilememiştir (**Matsumoto H ve Ugawa Y, 2016**). Dahası görülen yan etkilerin tümü geçicidir ve bu yan etkilere az sayıda birey tahammül edememektedir. En sık bildirilen yan etki ılımlı karıncalanma hissidir (%70,6) (**Poreisz C ve ark., 2007**). Daha sonra sıklık sırasına göre orta derece yorgunluk, hafif kaşıntı hissi ve baş ağrısı ve daha nadir olarak bulantı (%2,9) olarak bildirilmiş ve bu yan etkilerin aslında plasebodan pek farklılık göstermediği görülmüştür. TMS'ye kıyasla baş ağrısı sıklığı TDAS'da çok daha düşüktür (TDAS'da %11,8 ve TMS'de %23) (**Matsumoto H ve Ugawa Y, 2011**).

TDAS hem sağlıklı bireylerde hem de nörolojik ve psikolojik hastalığı olanlarda denenmiştir ve tanımlanan en ciddi yan etki elektrod altındaki geçici kızarıklık gibi cilt değişiklikleridir (**Palm U ve ark., 2008**). Cilt direncini ve olası cilt hasarını azaltmak için tuzlu suya batırılmış süngerli elektrod kullanılmaktadır. Kullanımında hiç nöbet bildirilmemiştir, aksine dirençli nöbet kontrolünde etkin bir tedavi olduğu gösterilmiştir. On iki meziyal temporal lob epilepsisi hastasına ek tedavi olarak 3 gün art arda 30 dakika boyunca 2 mA TDAS uygulanmış ve uygulamadan sonraki bir aylık takipte hastaların nöbet sayısında anlamlı bir düşüş gözlenmiştir (**Tekturk P ve ark., 2016**).

Cilt bütünlüğü tam olduğunda TDAS uygulamasının en olası yan etkisi elektrod altında kızarıklık oluşmasıdır (**Russo S ve ark., 2017a**). Bunun nedeni lokal vazodilatasyondur. Cilt bütünlüğü bozulduğunda ise ciltte yanmaya neden olabilirken (**Palm U ve ark., 2008**), beyinde anlamlı ısı artışı (**Minhas P ve ark., 2010**) ve nöron hasarı olmaz (**Nitsche M ve Paulus W, 2001**). Bunun nedeni beyin dokusu ve elektrodun direkt temas halinde olmaması ve arada kafatası, dura gibi yapılar olduğundan beyinde elektrokimyasal veya ısınma gerçekleşmemesidir. Elektrofizyolojik değerlendirmede de 20 dakikalık 2 mA akım ile EEG’de patolojik deşarj izlenmemiştir (**Iyer MB, ve ark., 2005**). Ayrıca ne katodal ne de anodal uyarımda beyin ödemi görülmemiştir (**Nitsche M ve ark., 2004d**).

Güvenli TDAS uygulaması için cilt bütünlüğünün sağlam olduğundan emin olunmalı, yapısal beyin lezyonu ve kafatasında metal implant olmamalı. Cilt iyice temizlendikten sonra cilt direncini düşürmek için elektrodların içinde bulunduğu süngerler yeterli derecede tuzlu su ile ıslatılmalıdır.

2.3.6. Körleme Yöntemi

TDAS stimülasyon alanında hızlıca kaybolan ılımlı bir karıncalanma hissi yaratır. Bu nedenle “sham” protokolleri bir dakikada kapatılan aktif bir TDAS ile başlar. “Sham” grubunda bazı bireyler akım kesildikten sonra bile karıncalanma hissinin devam ettiğini söylemektedir (**Brunoni AR ve ark., 2012**).

İki körleme yöntemi vardır. En sık kullanılan yöntem “fade-in, short-stimulation, fade-out” (FSF) protokolüdür. FSF protokolünde 0 mA’dan 2 mA’e yükselen 10 saniyelik bir “fade-in” sonrasında, 10 saniye 2 mA kısa uyarım verilip (“short-stimulation”), 10 saniye süresince akım azaltılarak 0mA’e düşülür (“fade-out”) (**Ambrus ve ark.,2012**). Diğer yöntem “fade-in, short-stimulation” (FS) protokolüdür (**Gandiga ve ark., 2006**). Bu protokolde aktif uyarım aniden sonlandırılır. Ani sonlandırma nedeniyle “sham” uyarının kesildiği daha fazla anlaşılmaktadır.

Körlemenin sorunu TDAS elektrodu altında vazodilatasyondur (**Russo S ve ark., 2017a**). Hatta “sham” protokolündeki bir dakikalık aktif stimülasyon da

kızarıklığa neden olabilir. Elektrod altındaki bölge kızarabileceğinden uygulayıcı tarafından anlaşılabilir. Körlüğü bozmamak için uygulamadan hemen sonra kör araştırmacı ve birey iletişime girmemelidir; örneğin bir anket yapılacaksa, bunun uygulanmadan sonra yapılmaması önce yapılması gibi.

2.3.7. TDAS'ın Diğer İnvazif ve Non-İnvazif Beyin Stimülasyon Tekniklerine Göre Avantajları

İnvazif beyin stimülasyonlarına (ör derin beyin stimülasyonu, epidural kortikal stimülasyon) kıyasla TDAS daha güvenli ve ucuzdur (**Kessler SK ve ark., 2012**). Girişimsel yöntemler yüksek tedavi maliyetleri yanı sıra enfeksiyon, akut inflamasyon, nöbet geçirme gibi cerrahi risklere açıktır. TDAS ise düşük bir maliyet ve az zaman kaybı ile hedef beyin alanında cerrahi girişime gerek duymaksızın beyin fonksiyonunu doğrudan değiştirir. Bu nedenle seçilen hastalığın tedavisi için TDAS uygulanacak uygun beyin alanını belirlemek çok önemlidir.

TDAS, TMS'ye kıyasla daha avantajlı olabilir. Öncelikle TDAS kısmen daha düşük maliyetli, kullanıcı dostu, taşınabilir ve kolay tolere edilebilir bir cihazdır. İkinci olarak, TDAS farmakoterapi ile kolayca beraber kullanılabilir. Örneğin TDAS ve sertralin birlikte kullanımının klinik çalışmalarda ilaç dozunu düşürmeyi sağladığı gösterilmiştir (**Brunoni A ve ark., 2011a**). Üçüncü olarak, TMS uygun şekilde uygulanmazsa nöbet geçirmeye neden olabilirken TDAS güvenlidir, TMS'nin aksine TDAS çalışmalarda nöbet tedavisinde olumlu sonuçlar vermiştir (**Fregni F ve ark., 2006c; Tekturk ve ark., 2016**). Dördüncüsü, “sham” uyarı ile gerçek stimülasyon ayırt edilemediğinden daha iyi bir deneysel kontrol sağlar (Körleme başlığı altında ayrıntılı anlatılmıştır).

2.4. MİGREN TEDAVİSİNDE TDAS ÇALIŞMALARI

İlaç yan etkileri, ilaç tedavisine dirençli olanlar veya ilaç kullanımına engel başka tıbbi sorunları olanlarda ilaç dışı tedavi arayışları nedeniyle migren patofizyolojisindeki kortikal eksitabilite değişikliklerine dayanarak TDAS çalışmaları yapılmıştır. Günümüze kadar başağrısı tedavisinde TDAS'ın etkinliğini inceleyen randomize kontrollü, kohort ve olgu-kontrol olmak üzere toplam 12 çalışma bulunmaktadır ve bunların 10'u migren hastalarında yapılmıştır (**Cerrahoğlu ve ark., 2019**). Yedi çalışma epizodik migren (**Antal A, 2011; Auvichayapat P ve ark., 2012; Vigano A ve ark., 2013; Pinchuk D ve ark., 2013; Rocha S ve ark., 2015; Wickmann F ve ark., 2015; Przeklasa-Muszynska A ve ark., 2017**) ve 3 çalışma kronik migren (**Dasilva AF ve ark., 2012; Alhassani G ve ark., 2017; Andrade SM ve ark., 2017**) hastalarını incelemiştir. Yapılan bu çalışmalarda uyarım protokolleri, uyarılan beyin bölgesi, uyarım şiddeti ve süresi değişkenlik göstermiştir. Migrenin kortikal hipereksitabilite veya aksine hipoeksitabiliteye bağlı olduğu hipotezlerine dayanarak çalışmaların çoğunda anodal uyarım uygulanmış, 3 çalışmada ise katodal uyarım kullanılmıştır (**Antal A, 2011; Rocha S ve ark., 2015; Wickmann F ve ark., 2015**). Kullanılan elektrodlar 25-42 cm² boyutlarındadır ve 15-45 dakikalık 1-2 mA stimülasyon yoğunluğu uygulanmıştır. Uygulama seansları bazı çalışmalarda ardışık günlük yapılmışken bazı çalışmalarda haftada 3 gün şeklinde uygulanmıştır. Toplam seans sayıları da 5-20 seans arasında değişkenlik göstermektedir. Aktif anodal elektrod yerleşimi için en çok tercih edilen elektrod pozisyonu sol primer motor kortektir (M1, elektrod pozisyonu:C3). Diğer etkinliği incelenen aktif anodal uyarım pozisyonları vertex (Cz), sol DLPFC (F3), orta hat (Fz), primer görsel kortektir (V1, elektrod pozisyonu: Oz). Aktif katodal elektrod kullanan çalışmalar migren hastalarında fosfen eşiğinin düşük olması ve görsel uyarılmış potansiyellerin yüksek amplitüdü olması (**Ambrosini A ve ark., 2017**) nedeniyle oksipital kortekte hipereksitabilite olduğu hipotezi ile V1 pozisyonundan uyarım yapmışlardır.

Tüm çalışmalarda TDAS uygulaması sonrası fonksiyonel kısıtlılığın gerilediğini ve yaşam kalitesini değerlendiren her iki çalışmada da yaşam

kalitesinin yükseldiği bildirilmiştir. Çalışmaların tümü migrende iyileşme bildirirken uygulanan farklı TDAS protokolleri sonucunda çalışma sonuçlarında migren atağının farklı özelliklerinde iyileşmeler gözlenmiştir; dört çalışma migren atak sıklığında, 6 çalışma migren atak süresinde, 6 çalışma migren şiddetinde, 6 çalışma ağrı kesici alımında ve 4 çalışma ağrılı gün sayısında azalma bildirmiştir. Önceki çalışmalarda uygulanan yöntem ve elde edilen sonuçlar **Tablo 2.2**'de özetlenmiştir.

Tablo 2.2: Migren Profilaksisinde Yapılan Önceki TDAS Çalışmalarının Yöntem ve Sonuçları.

Makale	Tanı	Tasarım	Örneklem	Anod	Katod	Stim şiddeti (mA)	Seans/süre	Sonuç
Dasilva AF ve ark., 2012	KM	RK	8 aktif 5 "sham"	Aktif: Ağrıya KL M1	KL SO	2	Gün aşırı 10 kez/20 dk	Şiddet ve sürede azalma
Andrade SM ve ark., 2017	KM	RK	6 M1 3 DLPFC 4 "sham"	Aktif: M1 veya sol DLPFC		2	Haftada 3 Günx4 Hafta/ 20 Dk	DLPFC grubunda yan etki az; M1 ve DLPFC'de sıklık ve şiddette azalma
Alhassani G ve ark., 2017	KM	AE	3 aktif	Aktif: M1 Spinal için T10	KL SO spinal için Kl omuz	1	5 gün ardışık/20 dk kraniyal+20 dk spinal	Atak sıklığı ve ağrı kesici alımında azalma, Süre aynı.
Auvichay apat P ve ark., 2012	EM	RK	20 aktif 17 "sham"	Aktif: M1	KL SO	1	Ardışık 20 gün /20 dk	Şiddette ve ağrı kesici alımında azalma
Antal A ve ark., 2011	EM	RK	13 aktif 13 "sham"	Cz	Aktif: V1	1	Haftada 3 günx6 hf/15 dk	BA gün sayısı, süre ve şiddette azalma. Atak sıklığı aynı.
Przeklasa - Muszynska A ve ark., 2017	EM	RK	18 auralı-aktif 12 aurasız-aktif Kontrol grubu	Aktif: M1	KL SO	2	Haftada 2-3 kezx4 hafta (10 seans)/ 20 dk	Hem auralı hem aurasız migrende Atak sıklığı, şiddet, BA gün, sürede ve ağrı kesici alımında

20, ilaçla							azalma	
Vigano A ve ark., 2013	EM	AE	10 hasta	Aktif: V1	Çene	1	Haftada 2 kez 8 hafta/ 15 dk	Sıklık, BA gün, atak süresi ve ağrı kesici alımında azalma
Wickman n F ve ark., 2015	EM	RK	8 aktif 8 "sham"	Cz	Aktif: V1	2	3 ay boyunca ayda bir kez 5 gün ardışık/ 20 dk	Atak sıklığında azalma
Pinchuk D ve ark., 2013	EM	Retro.	48 aktif	Aktif: Fz Fpz Sol F2	İpsilateral mastoid çıkıntı	0.001–0.024mA/cm ² , sünger 6,25 cm'	4-7 gün arayla birer günlük 5-9 seans/ 30-45 dk	Fz grubunda ağrılı gün sayısı, süresi, şiddeti ve ağrı kesici alımında azalma
Rocha S ve ark., 2015	EM	RK	10 aktif 5 "sham"	Cz	Aktif: V1	2	Haftada 3 Günx4 Hafta, (12 seans) / 20 dk	Atak sıklığı, süresi ve ağrı kesici alımında azalma. Şiddet aynı.

RK: randomize kontrollü; AE: açık etiketli; Retro.: retrospektif; DLPFC: dorsolateralprefrontal korteks; SO: supraorbital, KL: Kontralateral; BA: başağrısı; KM: kronik migren; EM:epizodik migren.

Migrenle ilgili daha önceki çalışmalarda farklı TDAS protokolleri kullanılmış olması heterojen sonuçlar ortaya koyduysa da TDAS ile migren profilaksisi üzerinde genel olarak olumlu sonuçlar elde edilmiştir.

Öte yandan allodinili migren hastalarında daha önce TDAS çalışılmamıştır ve allodini mekanizmasının migrenin kronikleşmesindeki rolü göz önünde bulundurulursa, bu mekanizma üzerine TDAS etkinliğinin ortaya konmasının migren profilaksisinde bizi bir adım ileri götüreceği düşünülebilir. Özellikle, bu mekanizmalar muhtemelen nöronlar ve nöron dışı hücre ve dokular üzerinde çeşitli hem sinaptik hem non-sinaptik etkileri kapsamaktadır (**Brunoni ve ark., 2012**). TDAS'ın migren ve allodini üzerindeki etki mekanizmasını anlamak gelecekte cihazın rutin klinik kullanımı için yol gösterici olacaktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA DİZAYNI

Çalışma prospektif çift kör randomize kontrollü olarak tasarlandı. Çalışma üç fazdan oluşmaktadır; ilk 12 hafta hastaya müdahale edilmeksizin hastanın izlendiği gözlem fazı, 3 gün üst üste uygulamanın yapıldığı uygulama fazı ve uygulama sonrası 4 hafta hastanın izlendiği takip fazı. Hasta değerlendirme ve TDAS uygulaması birbirinin yaptığı işi bilmeyen farklı araştırmacılar tarafından yapıldı ve randomizasyon TDAS cihazından otomatik olarak atandı, bu nedenle analizlerden sorumlu olan araştırmacı hastaların hangi gruba dahil olduğunu bilmiyordu. Araştırmacılar çalışma sonuçlandıktan randomizasyon kodlarını öğrendiler.

Çalışma protokolü İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (**EK-1 etik kurul onayı**) tarafından onaylandı. Tüm katılımcı bireyler sözlü ve yazılı bilgilendirilerek, onayları alınarak, bilgilendirilmiş gönüllü olur formu (**EK-2**) imzalatılarak çalışmaya dahil edildi.

3.2. BİREYLERİN SEÇİMİ VE GRUPLAMA

Katılımcı bireyler, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Baş ağrısı polikliniğinden takipli hastalar arasından Baş ağrısı Sınıflama Topluluğu'nun Uluslararası Baş ağrısı Sınıflaması 2018 kriterlerine göre (**Headache Classification Committee, 2018**) ez az 12 aydır migren tanılı hastalar arasından seçilmiştir. Çalışmaya 18-65 yaş arası, migren başlangıç yaşı 50 ve altında, son 3 aydır ayda 3'ten fazla migren atağı geçiren, migren profilaksisi için antiepileptik ilaç kullanmayan, intraserebral yer kaplayan oluşumu olmayan, elektrod yerleştirme yerinde yapısal lezyonu olmayan, vücudunda elektronik cihaz takılı olmayan, majör depresyonu olmayan, kronik nörolojik hastalığı olmayan ve beyin cerrahisi geçirmemiş hastalar alındı (**Tablo 3.1**). Antiepileptik ilaçlar dışında son 3 ayda düzenli tek bir migren profilaksisi

ilacın kullanımı yanı sıra kronik migren ve İAKB tanılarının eklenmiş olması dahil edilmeye engel değildi.

Çalışma çift kör olarak tasarlandı. Hastaları poliklinikte ilk vizitte ve kontrol vizitlerinde muayene eden ve anketlerini uygulayan araştırmacılar, TDAS cihazının uygulanması sırasında hastaları görmediler ve uyarının tipini tüm çalışma sonuna dek öğrenmediler. TDAS cihazının aktiflik randomizasyonu cihaz tarafından özel bir kod programı ile belirlendi ve TDAS cihazının uygulamasını yapan araştırmacı da çalışma bitene kadar bu kodları bilmemektedir.

Tablo 3.1: Çalışmaya Dahil Edilme ve Edilmeme Kriterleri	
ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ	
1.	18-65 yaşlarında kadın ya da erkek hasta
2.	ICHD-III kriterlerine göre en az 1 yıldır aurasız veya auralı migren tanısı olmak
3.	Migren başlangıç yaşı 50 ve altı olmak
4.	Son 3 aydır, ayda >3 atak geçirmek
5.	Migren profilaksi tedavisi için antiepileptik ilaç kullanmamak
6.	Antiepileptik dışında profilaksi ajanı kullanıyorsa 3 aydır düzenli kullanıyor olmak
7.	Çalışmaya katılmak için yazılı onay vermiş olmak
ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLMEME KRİTERLERİ	
1.	Yaş aralığının altında veya üstünde olmak
2.	İntraserebral yer kaplayan oluşumu veya diğer progresif hastalığı olmak
3.	Migren profilaksisi için antiepileptik ilaç kullanmak
4.	Gebe olmak
5.	Elektrod yerleştirme alanında yapısal lezyonu olmak
6.	Çalışma işlemlerini yerine getirmek için gerekli zihinsel kapasiteden yoksun hastalar
7.	Kronik nörolojik hastalığı olmak
8.	Majör depresyonu veya diğer ciddi psikiyatrik hastalığı olmak
9.	Kalp pili ve başka herhangi bir elektronik cihazı olmak
10.	Beyin cerrahisi geçirmek

3.3. ALLODİNİ SORGULAMA VE ARAŞTIRMA YÖNTEMLERİ

Tüm katılımcılar, 12 soruluk Allodini Soru Listesini (**Tablo 3.2**) yanıtladı. Allodini Soru Listesi daha önce Türkçeleştirilerek geçerliliği yapılmış ve başka bilimsel çalışmalarda kullanılmıştı (**Ekizoğlu E ve ark., 2012**). Allodini soru listesindeki sorulara verilen yanıtlar; 0 (bunu yapmadım, hiçbir zaman, nadiren), 1 (yarısından azında) ve 2 puan (yarısından çoğunda) olarak toplam 0 ila 24 puan arasında sonuç elde edildi. Toplam puana göre allodinisiz (0-3 puan), ılımlı (4-5 puan), orta (6-8 puan) veya şiddetli (≥ 9) allodini olarak allodini var olup olmadığı ve varsa şiddeti belirlendi. Katılımcılardan 4 puan ve üstü alanlar allodinili migren (A+) grubunu ve 4 puan altında alanlar allodinisiz migren (A-) grubunu oluşturdu.

Tablo 3.2: Allodini Soru Listesi

En şiddetli baş ağrınız sırasında aşağıdakilerden her birini yaparken deriniz üzerinde ne sıklıkla artmış ağrı veya nahoş bir his oluşuyor?	Bunu yapmadım -0	Hiçbir zaman-0	Nadiren-0	Yarisından azında-1	Yarisından çoğunda-2
1. Saçınızı tarama					
2. Saçınızı toplama (at kuyruğu)					
3.Tıraş olma					
4.Gözlük takma					
5.Kontakt lens takma					
6.Küpe takma					
7.Kolye takma					
8.Dar giysiler giyme					
9. Duş alma (su yüzünüze çarptığı sırada)					
10.Dinlenirken başınızı ve yüzünüzü yastığa değiştirme					
11.Sıcağa maruziyet (yemek yaparken, sıcak suyla yüz yıkama)					

12.Soğuğa maruziyet (soğuk suyla yüz yıkama, buz torbası kullanma gibi)					
Toplam					

Dinamik ve statik mekanik allodini varlığı ise interiktal dönemde sefalik ve servikal dermatomlar üzerinde cihaz kullanılarak araştırıldı. Mekanik allodini için von Frey Filamanları cilt üzerine 1 saniye bastırılıp çekilerek incelendi. Dinamik allodini için gazlı bez ile cilt bölgesi 2/saniye sıklıkta 10 kez ovuldu. Katılımcıya, bu cihazların uygulaması sırasında oluşan ağrı veya hoş olmayan his soruldu.

3.4. TDAS ÖNCESİ DEĞERLENDİRME ANKETLERİ

Hastalar TDAS uygulaması öncesi 12 hafta süresince migren günlüklerine aylık migren atak sıklığı (aylık atak sayısı), atak şiddet puanı (1 puan: hafif, 2 puan: orta ve 3 puan: şiddetli), başağrılı gün sayısı, atak süresi (saat), migren eşlikçi semptomları (fotofobi, fonofobi, bulantı-kusma) ve ağrı kesici kullanım bilgilerini kaydetti. Hastalara TDAS öncesi izlem sürecinde varsa kullanmakta oldukları profilaksi tedavisine düzeni aksatmadan devam etmeleri ve atak sırasında semptomatik ilaç kullanabilecekleri söylendi.

TDAS uygulaması günü, uygulama öncesi olgu takip formlarına hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet, meslek, eğitim durumu), ek hastalık varlığı, migren özellikleri (migren başlangıç yaşı, ağrı lokalizasyonu, ağrı vasfı, migren alt tipi, migren eşlikçi semptom varlığı), migren için kullandığı profilaktik ilaç, son 3 aydaki atak sıklığı, atak süresi, atak şiddetli ve varsa allodini puanı not edildi (**EK-3 olgu takip formu**).

Migrene bağlı kısıtlılık değerlendirmesi için Migren Dizabilite Değerlendirme Skoru (MIDAS) (**EK-4**), hastalığa bağlı etkilenen yaşam kalitesi değerlendirilmesi için Kısa form-36 (short form-36, SF-36) (**EK-5**), anksiyete ve depresyon durumlarının değerlendirilmesi için Beck Depresyon Ölçeği (**EK-6**) ve

Beck Anksiyete Ölçeği (**Ek-7**) görüşmeci tarafından katılımcıya sözel olarak sorularak dolduruldu.

Beck Depresyon Ölçeği, depresyona özgü davranışsal kalıpları ifade eden 21 maddeden oluşur (**Hisli N, 1988**). Ölçekten alınabilecek puan en düşük 0, en yüksek 63'tür, puan yükseldikçe depresyonda artışa işaret eder. Depresyon dereceleri 0-9 puan "minimal depresyon", 10-16 puan "hafif depresyon", 17-29 puan "orta depresyon" ve 30-63 puan "şiddetli depresyon" olarak sınıflandırılır.

Beck Anksiyete Ölçeği, 21 soruda anksiyete belirtilerinin derecesini (0=hiç, 1-hafif derece, 2= orta derece, 3= ciddi derece) sorgulayan sonuçta 0-63 puan alınan bir ölçektir (**Ulusoy M ve ark., 1998**). Puan yükseldikçe anksiyete şiddeti artmaktadır ve alınan puanlardan 0-7 = hiç yok, 8-15 = hafif derecede, 16-25 = orta derecede ve 26-63 = şiddetli derecede anksiyetinin varlığına işaret etmektedir.

SF-36 ölçeği, 36 madde ile fiziksel fonksiyon (FF) (10 madde), sosyal fonksiyon (SF) (2 madde), fiziksel sağlık sorunlarına bağlı rol kısıtlılıkları (RLF) (4 madde), emosyonel sorunlara bağlı rol kısıtlılıkları (RLE) (3 madde), emosyonel iyilik hali (emotional well being-EW) (5 madde), enerji/vitalite (En) (4 madde), ağrı (pain-P) (2 madde) ve sağlığın genel algılanması (GS) (5 madde) şeklinde 8 boyutun ölçümünü sağlamaktadır (**Hays RD ve ark., 1993**). Her bir boyutun skoru 0 ile 100 arasında değişmektedir ve daha yüksek skor daha iyi bir sağlık durumuna işaret etmektedir.

MIDAS skalası, beş soruda iş, okul, ev işleri, aile ve sosyal çevreyle geçirilen zamanı sorgulayarak başağrısının son 3 ay içinde etkisini puanlar (**Ertaş M ve ark., 2004**). Daha yüksek puan daha olumsuz etki lehinedir.

3.5. TDAS UYGULAMASI

Uygulama öncesi elektrod yerleştirilecek cilt üzerinde lezyon varlığı değerlendirilerek tahriş edici olmayan bir solüsyonla cilt temizlendi. Her hastaya günün aynı saatinde uygulama yapıldı. Hasta laboratuvarında rahat bir koltukta oturtuldu ve kafa yüzeyine önceden tuzlu su ile ıslatılmış 2 tane 35 cm² (5 cm x7 cm) boyutunda sünger elektrod kullanıldı. Aktif elektrod anoddu ve sol primer motor korteks (M1) üzerine, uluslararası 10-20 EEG elektrod yerleştirme sistemine göre C3 lokasyonuna, referans (katod) elektrod ise kontrlatel supraorbital bölgeye (yaklaşık Fp2 bölgesi) yerleştirildi (**Şekil 3.1**). Bu elektrod yerleşimi daha önce kronik ağrı, fibromiyalji ve omurilik ağrısı için TDAS çalışmalarında kullanılmıştı (**Dasilva AF ve ark., 2012; Mendonca ME ve ark., 2011; Lefaucheur JP ve ark., 2004; Mori ve ark., 2010; Antal A ve ark., 2010**).

Şekil 3.1: Çalışmada kullanılan TDAS cihazı elektrod yerleşimi.



Anodal aktif elektrod sol primer motor korteks (M1) üzerine Uluslararası 10-20 EEG elektrod yerleştirme sistemine göre C3 lokasyonuna, referans (katod) elektrod ise kontrlatel supraorbital bölgeye (yaklaşık Fp2 bölgesi) yerleştirildi.

Uyarım için, NeuroConn DC-Stimulator Plus programlanabilir doğru akım stimülatörü kullanıldı (NeuroConn GmbH, Albert Einstein Str. 3, 98693 Ilmenau, Almanya). Uygulama 2 mA şiddetinde üç ardışık gün 20 dakikalık TDAS seansları şeklinde yapıldı. Tek seans uygulanan TDAS'ın etkinliğinin bir saatten kısa sürdüğü, LTP-benzeri plastisite gibi sinaptik etkinlikte anlamlı değişiklikler sağlamak için çoklu seanslar gerektiği bilindiğinden, üç gün ardışık üç seans olarak uyguladık (**Froc DJ ve ark., 2000; Monte-Silva KK ve ark., 2010**). Hastalara migren atağı sırasında uyarım verilmedi.

“Sham” (plasebo) uygulama için aynı lokasyonlara elektrod yerleştirildi ve “fade-in, short stimulation, fade-out” (FSF) protokolü uygulanarak stimülasyonun 30. saniyesinde cihaz tarafından akım otomatik olarak durduruldu. Aktif stimülasyonun da başlangıçta kısa süre hafif bir kaşıntı hissi yarattığı ve bu etki kısa sürede kaybolduğu için, katılımcı açısından bunun etkin bir körleme yöntemi olduğu bilinmektedir (**Brunoni ve ark., 2012**).

TDAS uygulaması sonrası hastaların varsa kullanmakta oldukları profilaksi ilaçlarına devam etmeleri, bir aylık izlem süresince profilaksi ilaçlarında doz değişimi yapmamaları ve atak sırasında akut semptomatik ilaç kullanabilecekleri söylendi. İlaç aşırı kullanım başağrısı olan hastalarda, bir “wash out” protokolü uygulanmayıp, semptomatik ilaç kullanımının ayda 10 günden fazla olmaması istendi.

3.6. TDAS SONRASI İZLEM VE DEĞERLENDİRME

TDAS uygulaması sonrası katılımcılardan 4 hafta boyunca migren günlüklerine atak sıklığı, şiddeti ve ağrı özelliklerini not etmesi istendi. TDAS uygulamasından 1 hafta sonra katılımcı telefonla aranarak bir yan etki olup olmadığı ve migren ağrı sıklığında, şiddetinde farklılık olup olmadığı öğrenildi. Uygulamadan 4 hafta sonra katılımcı kontrol için çağrılarak uygulamadan sonra tuttuğu migren günlüğünden atak sıklığı, şiddeti ve ağrı özellikleri, migren eşlikçi semptomları kaydedildi. Kontrol muayenesinde MIDAS, SF-36, Beck Depresyon

Ölçeği ve Beck Anksiyete Ölçeği görüşmeci tarafından katılımcıya sözel olarak sorularak tekrar dolduruldu. Daha önce allodini varlığı saptanan katılımcılarda yeniden allodini sorgu formu doldurularak allodini puanı hesaplandı.

3.7. ANALİZ VE İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

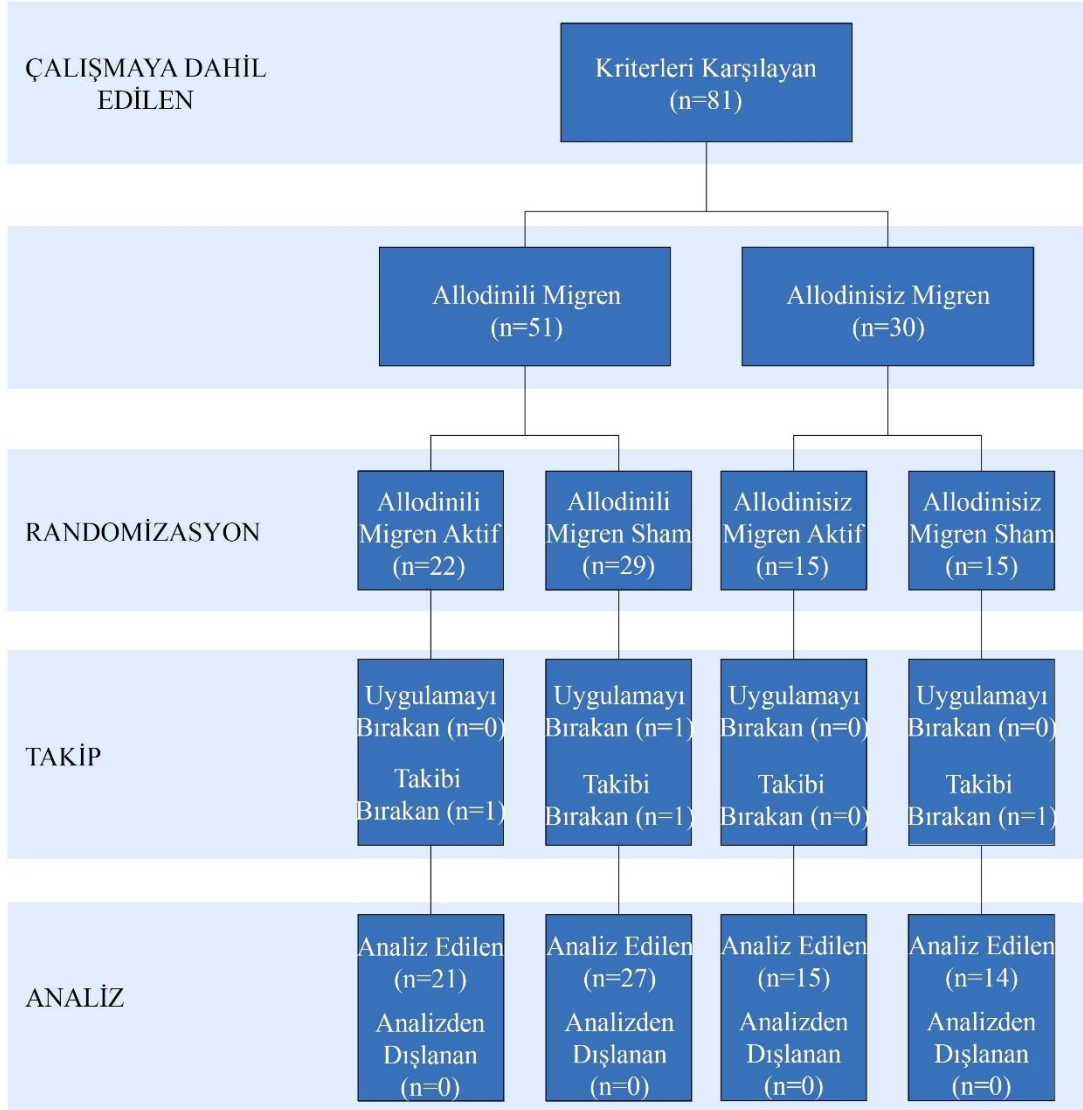
Birincil sonlanım noktası olarak, aylık migren atak sayısına göre tedavi yanıtıllığı kabul edildi. Tedavi yanıtıllığı TDAS öncesine kıyasla aylık migren atak sayısında %50 ve üzerinde azalma olarak tanımlandı. İkincil sonlanım noktaları olarak, TDAS öncesine kıyasla başağrılı gün sayısı, başağrısı şiddeti, atak süresi, analjezik ilaç kullanımı, MIDAS skoru, depresyon ve anksiyete skalaları alındı. Veriler hastaların migren takvimlerinden elde edildi ve bir ay 30 gün üzerinden değerlendirmeye alındı. Her hastanın TDAS öncesi üç aylık ve TDAS sonrası bir aylık takip periyodundaki atak süresi ve şiddetinin ortalaması alındı. Atak süresi hesaplaması migren statusu olan hastalar analize dahil edilmeden yapıldı.

İstatistiksel analiz SPSS 22.0 yazılımı (IBM) kullanılarak yapıldı. Sayısal verilerin Shapiro Wilk testi ile normal dağılımı kontrol edildi. Migren atak özellikleri (aylık atak sayısı, başağrılı gün sayısı, ilaç kullanımı sayısı, atak şiddeti, başağrısı süresi) normal dağılım göstermediğinden iki grup arası farkı karşılaştırmak için Mann Whitney U, çoklu grup arası farkı karşılaştırmak için Kruskal Wallis ve post hoc Mann Whitney U testleri yapıldı. TDAS'ın başağrısı parametrelerine grup içinde etkisi olup olmadığının değerlendirilmesi için TDAS öncesi sonrası eşleşmiş verilerin karşılaştırması Wilcoxon testi ile yapıldı. Yaşam kalitesi, anksiyete, depresyon, allodini puanı anket skorları karşılaştırmasında gruplar arası ANOVA testi ve post hoc Bonferroni testi ve TDAS öncesi sonrası için eşleşmiş örneklerle t-testi yapıldı. Kategorik verilerin anlamlılığı ve gruplar arası yüzde oranlarının karşılaştırması için ki-kare testi kullanıldı. Aktif TDAS uyarım alan grupta tedavi yanıtıllığı ile ilişkili olabilecek migren özelliklerini araştırmak için lojistik regresyon analizi uygulandı ve sonuçlar Odds Oranı (Odds Ratio, OR) olarak sunuldu. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya kriterlere uyan ardışık 81 hasta alındı. Bir katılımcı TDAS'ın ilk gününden sonra kişisel nedenlerle seanslara devam edemeyeceğini bildirdi. Üç katılımcı üç gün ardışık TDAS uyarımı aldıktan sonra birinci ayda kontrollere gelmediği için çalışma dışı bırakıldı. Analizlere 48'i (%62,3) allodinili (A+; 40 $\pm$ 10 yaş; 46 kadın) ve 29'u (%37,6) allodinisiz (A-; 41 $\pm$ 10 yaş; 17 kadın) toplam 77 migren hastası dâhil edildi. Allodinili hastaların tümünde iktal allodini vardı, interiktal dönemde KDT değerlendirmesinde allodini saptanmadı. Katılımcıların %82'si (63 hasta) kadındı. A+ ve A- migreni olan iki grup kendi içlerinde bağımsız randomize edilerek aktif veya "sham" olarak M1 bölgesine TDAS uyarı aldı. **Şekil 4.1** çalışma akış şemasını özetlemektedir.

Şekil 4.1: Çalışma akış şeması.



4.1. HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

A+ migren ve A- migrenli iki grubun yaş ortalamaları, migren başlangıç yaşları, hastalık süreleri, eğitim düzeyleri, migren tipleri, profilaktik ilaç kullanımı ve İAKB varlığı ve kronik migren varlığı benzerdi (**Tablo 4.1**). A+ migren grubunda kadın cinsiyet anlamlı derece baskındı ($p>0,000$).

Tablo 4.1: Allodinili Hastalar ile Allodinisiz Hastaların Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması.

	Allodinili (A+) (n=48)	Allodinisiz (A-) (n=29)	p
Yaş*	40,60±10,572	41,03±10,835	,866
Cinsiyet**			
• Kadın	46 (%95,8)	17 (%58,6)	,000
• Erkek	2 (%4,2)	12 (%41,4)	
Eğitim düzeyi**			
• Okuryazar değil	3 (%6,3)	0 (%0)	,537
• İlköğretim	23 (%47,9)	13 (%44,8)	
• Lise	8 (%16,7)	6 (%20,7)	
• Üniversite	14 (%29,2)	10 (%34,5)	
Migren başlama yaşı*	23,23±9,336	25,45±9,818	,406
Migren süresi/yıl*	17,17±10,491	15,59±11,099	,494
Migren tipi**			
• Aurasız	44 (%92)	26 (%90)	,766
• Auralı	4 (%8)	3 (%10)	
Profilaksi kullanımı **	22 (%45,8)	11 (%37,9)	,635
Kullanılan profilaksi			
• Beta bloker	6 (%13)	5 (%17)	
• Antidepresan	13 (%27)	6 (%21)	
• Kalsiyum kanal blokleri	3 (%6)	0	
İlaç aşırı kullanım başağrısı**	9 (%18,7)	3 (%10,3)	,518
Kronik migren**	12 (%25)	7 (%24)	,932
Sayısal veriler *Mann Whitney U testi ile, kategorik veriler **ki-kare testi ile karşılaştırıldı.			

Çalışma sonlandıktan sonra A+ ve A- migren hastaları TDAS uygulamasına göre alt gruplara ayrılarak, allodinili aktif (A+/a), allodinili “sham” (A+/s), allodinisiz aktif (A-/a) ve allodinisiz “sham” (A-/s) olarak dört alt-grubun demografik özellikleri karşılaştırıldığında yaş, migren başlama yaşı, migren hastalık süresi, migren tipi, profilaksi kullanımı ve İAKB açısından gruplar benzerdi (**Tablo 4.2**). A+/a grupta kadın cinsiyet, A-/a ve A-/s gruplarına kıyasla anlamlı derece fazlaydı (sırasıyla $p \geq 0,000$ ve $p \geq 0,001$).

Tablo 4.2: Çalışmaya Alınan Allodinili-Allodinisiz Aktif-“Sham” Hastaların Demografik Verileri.

	Allodinili migren aktif (n=21)	Allodinili migren “sham” (n=27)	Allodinisiz migren aktif (n=15)	Allodinisiz migren “sham” (n=14)	p
Yaş*	37,19±11,457	43,25±9,184	41,06±8,345	41±13,336	,318
Cinsiyet**					
• Kadın	21 (%100)	25 (%92,5)	7 (%46,66)	10 (%71,42)	,000
• Erkek	0 (%0)	2 (%7,4)	8 (%53,44)	4 (%28,57)	
Migren başlama yaşı*	22,3±9,047	23,88±9,673	27±10,282	23,7±9,382	,504
Migren süresi/yıl*	14,80±8,507	19±11,632	14,23±11,061	17,21±11,315	,476
Migren tipi**					
• Aurasız	19 (%90)	25 (%93)	14 (%93)	12 (%86)	,882
• Auralı	2 (%10)	2 (%7)	1 (%7)	2 (%14)	
Profilaksi kullanımı **	9 (%42,85)	13 (%48,14)	7 (%46,66)	4 (%28,57)	,668
Kullanılan profilaksi					
• Beta bloker	4 (%19)	2 (%7)	2 (%13)	3 (%21)	
• Antidepresan	4 (%19)	9(%34)	5(%34)	1 (%7)	
• Kalsiyum kanal blokeri	1 (%5)	2 (%7)	0	0	
İlaç aşırı kullanım başağrısı**	3 (%9,7)	6 (%22,2)	1 (%6,7)	2 (%14,9)	,603
Kronik migren**	4 (%19)	8 (%30)	4 (%27)	3 (%21)	,843
Sayısal veriler *Mann Whitney U testi ile, kategorik veriler **ki-kare testi ile karşılaştırıldı.					

4.2. MİGREN ATAK ÖZELLİKLERİ

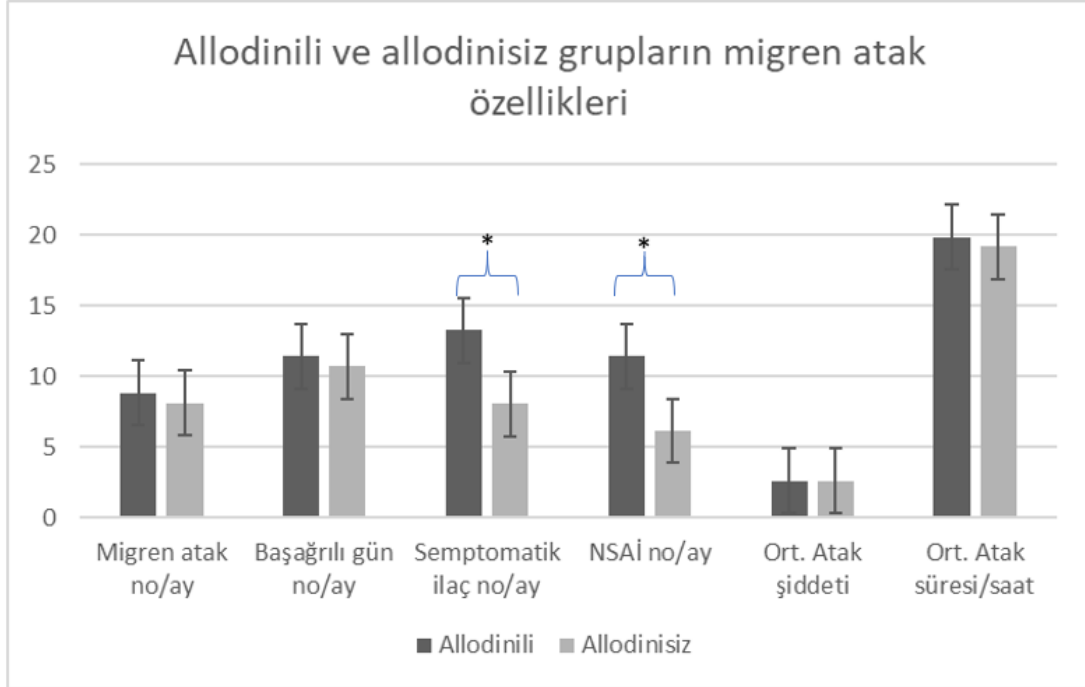
TDAS öncesinde A+ migren grubu ve A- migren gruplarının aylık migren atak sayıları, aylık başağrılı gün sayıları, aylık triptan kullanım sayıları, ortalama migren atak şiddetleri, ortalama başağrısı süreleri ve ortalama atak süreleri benzerdi. A+ migren grubunun aylık semptomatik ilaç kullanım ve NSAİ kullanım sayısı A- migren grubundan anlamlı derece yüksekti (sırasıyla $p=0,023$ ve $p=0,01$) (**Tablo 4.3, Şekil 4.2**). İAKB oranı, aktif ve “sham” uyarım alanlarda TDAS öncesi benzerken ($p=0,31$), TDAS sonrası aktif grupta İAKB hiçbir hastada yoktu, “sham” grupta ise İAKB oranı öncekine benzerdi (**Şekil 4.3**). Aktif ve “sham” iki grubun TDAS öncesi ve sonrası migren atak özellikleri değişim verileri **Tablo 4.4**'de ve aktif-“sham” uyarı almalarına göre allodinili ve allodinisiz dört alt-grubun TDAS öncesi ve sonrası migren atak özellikleri değişim verileri **Tablo 4.5**'de özetlenmiştir.

Tablo 4.3: Allodinili Hastalar ile Allodinisiz Hastaların TDAS Öncesi Migren Atak Özelliklerinin Karşılaştırılması.

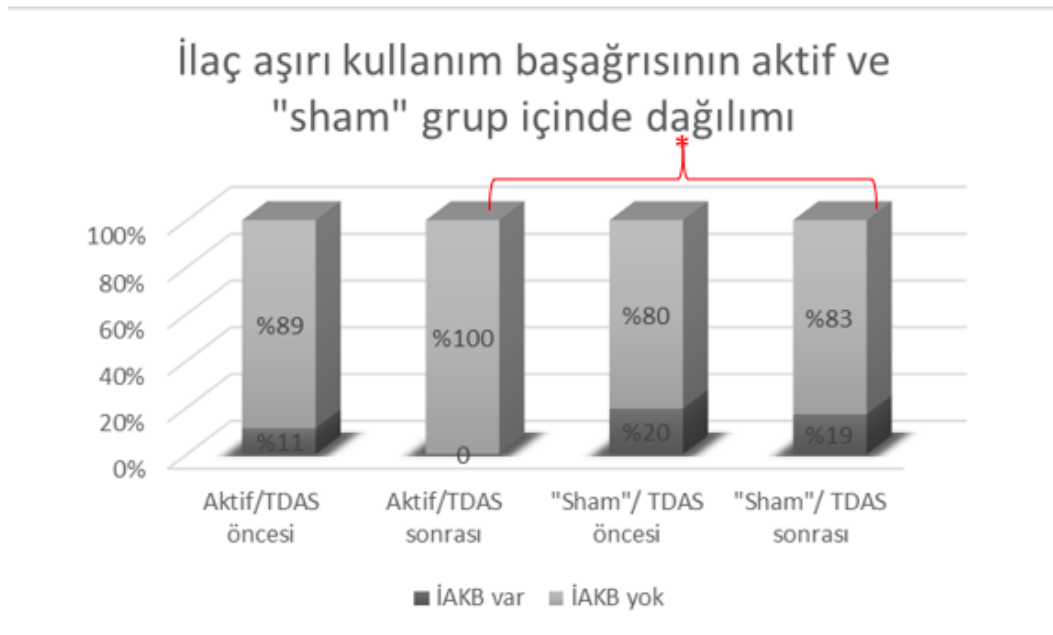
	Allodinili (n=48)	Allodinisiz (n=29)	P
	TDAS öncesi	TDAS öncesi	
Migren atak no/ay	8,81±7,115	8,10±5,447	,953
Baş ağrılı gün no/ay	11,42±6,958	10,72±6,697	,591
Analjezik ilaç no/ay	13,27±10,114	8,03±5,748	,023
NSAİ no/ay	11,40±10,072	6,14±6,368	,010
Triptan no/ay	2,02±2,847	1,72±3,585	,288
Ort. Atak şiddeti	2,606±,504	2,573±,528	,829
Ort. Atak süresi/saat*	19,85±10,629	19,16±11,520	,717

Veriler Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. *Ortalama atak süresi migren statusu olan 6 hasta dışlanarak 71 (46 allodinili, 25 allodinisiz) hastanın atak sürelerinin ortalaması alınarak hesaplandı.

Şekil 4.2: Allodinili hastalar ile allodinisiz hastaların TDAS öncesi migren atak özelliklerinin karşılaştırılması. Allodinili hastalarda aylık semptomatik ilaç kullanımı ve aylık NSAİ kullanımı yüksekti. * $p<0,05$. Veriler normal dağılım göstermediğinden Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı.



Şekil 4.3: İlaç aşırı kullanım başağrısının TDAS öncesi ve sonrası aktif ve "sham" gruplarda dağılımı. İki grupta TDAS öncesi İAKB dağılımı benzerken ($p=0,31$), TDAS sonrasında aktif grupta İAKB yoktu* ($p=0,03$). Veriler ki-kare testi ile karşılaştırılmıştır.



Tablo 4.4: Aktif ve “Sham” TDAS Uyarımı Alan İki Grubun TDAS Öncesi Ve Sonrası Migren Özelliklerinin Karşılaştırılması.

	Aktif (n=36)		“Sham” (n=41)		p^*	p^{**}	p^a	p^b
	TDAS öncesi	TDAS sonrası	TDAS öncesi	TDAS sonrası				
Migren atak no/ay	8,44±6,021	5,33±3,703	8,63±6,981	8,49±6,885	,571	,021	,001	,666
Baş ağrılı gün no/ay	11,89±6,786	5,39±3,612	10,51±6,878	9,76±6,988	,223	,005	,000	,337
İlaç no/ay	10,33±7,768	5,19±6,032	12,15±10,066	9,54±11,002	,526	,007	,001	,059
NSAİ no/ay	8,28±7,049	3,86±4,818	10,41±10,696	7,83±11,108	,701	,038	,001	,072
Triptan no/ay	2,06±3,224	1,28±2,525	1,78±3,070	1,71±3,035	,822	,711	,020	,721
Ort. atak şiddeti	2,62±,472	2,15±,584	2,57±,546	2,39±,536	,834	,090	,000	,023
Ort. atak süresi /saat [#]	23,81±12,230	7,96±4,151	16,35±8,592	15,02±8,797	,008	,001	,000	,061

Gruplar arası *TDAS öncesi ve ** sonrası karşılaştırmalar Mann Whitney U testi ile; ^aAktif ve ^b “Sham” grupların kendi TDAS öncesi değerlerine kıyasla karşılaştırmalar Wilcoxon testi ile yapıldı. [#]Ortalama atak süresi migren statusu olan 6 hasta dışlanarak 71 (31 aktif, 40 “sham”) hastanın atak sürelerinin ortalaması alınarak hesaplandı. NSAİ:nonsteroid antiinflamatuvar ilaç.

Tablo 4.5: Allodinili-Allodinisiz Migren Hastalarının TDAS Aktivliğine Göre Dört Alt-Grubunun TDAS Öncesi ve Sonrası Migren Atak Özelliklerinin Karşılaştırılması.

	Allodinili migren aktif (n=21)		Allodinili migren “sham” (n=27)		Allodinisiz migren aktif (n=15)		Allodinisiz migren “sham” (n=14)		p^*	p^{**}	p^a	p^b	p^c	p^d
	TDAS öncesi	TDAS sonrası	TDAS öncesi	TDAS sonrası	TDAS öncesi	TDAS sonrası	TDAS öncesi	TDAS sonrası						
Migren atak no/ay	9,38±7,379	6,24±4,073	8,37±7,012	8,93±7,038	7,13±3,114	4,07±2,764	9,14±7,156	7,64±6,755	,810	,052	,031	,547	,006	,009
Baş ağrılı gün no/ay	12,00±7,120	6,38±3,968	10,96±6,931	10,44±7,234	11,73±6,530	4±2,563	9,64±6,946	8,42±6,536	,524	,012	,000	,708	,001	,163
İlaç no/ay	11,71±8,174	6,23±7,252	14,4±11,403	10,93±13,144	8,40±6,967	3,73±3,453	7,64±4,308	6,85±3,900	,130	,036	,016	,088	,005	,325
NSAİ no/ay	9,10±6,707	4,62±5,563	13,1±11,881	9,41±13,145	7,13±7,586	2,8±3,427	5,07±4,795	4,78±4,353	,052	,084	,024	,082	,008	,632
Triptan no/ay	2,62±3,514	1,52±2,676	1,5±2,154	1,51±2,293	1,27±2,685	,93±2,344	2,21±4,406	2,07±4,196	,643	,705	,035	,778	,317	,000
Ort. atak şiddet	2,72±,32887	2,21±,5511	2,51±,5972	2,38±,5598	2,47±,6035	2,08±,6403	2,67±,4322	2,43±,5048	,645	,376	,002	,087	,074	,123
Ort atak süre/saat[#]	23,60±11,166	8,65±4,208	16,96±9,417	14,88±8,343	24,18±14,545	6,727±3,926	15,21±6,985	15,28±9,910	,065	,005	,000	,053	,008	,671

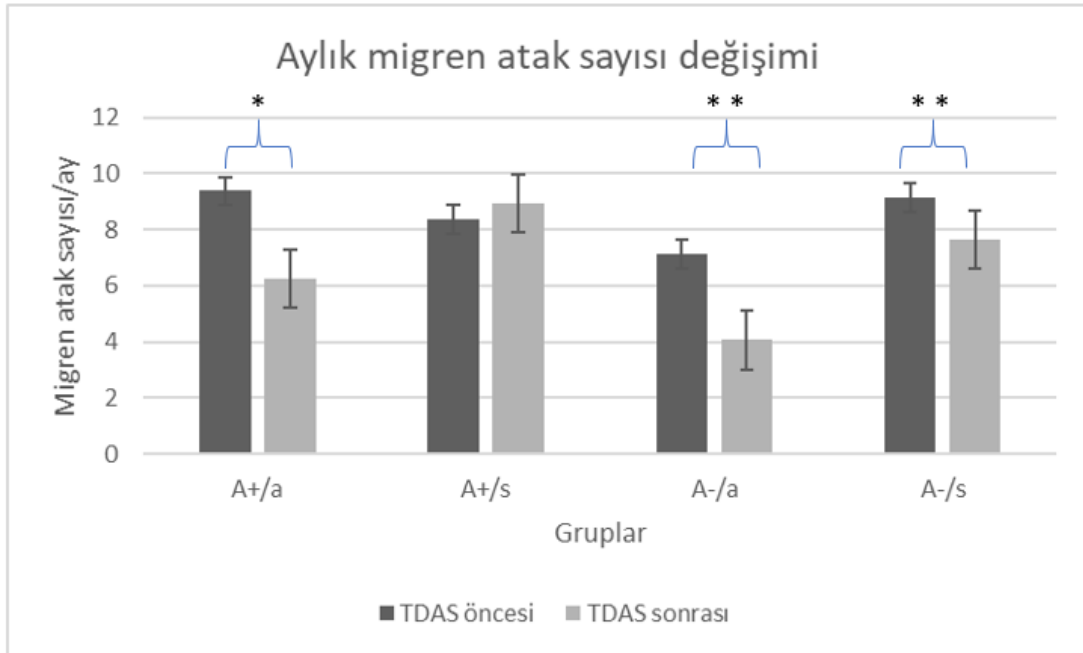
Gruplar arası *TDAS öncesi ve **sonrası karşılaştırmalar Kruskal Wallis ve “post hoc” Mann Whitney U testi ile; ^aAllodinili migren aktif, ^bAllodinili migren “sham”, ^cAllodinisiz migren aktif ve ^dAllodinisiz migren “sham” gruplarının kendi başlangıç değerlerine göre TDAS sonrası değişimlerinin karşılaştırması Wilcoxon testi ile yapıldı. [#]Ortalama atak süresi migren statusu olan 6 hasta dışlanarak 71 (20 A+/a, 26 A+/s, 11 A-/a, 14 A-/s) hastanın atak sürelerinin ortalaması alınarak hesaplandı. NSAİ: nonsteroid antiinflamatuvar ilaç. A+/a: allodinili migren aktif; A+/s: Allodinili migren “sham”; A-/a: Allodinisiz migren aktif; A-/s: Allodinisiz migren “sham”.

4.2.1. Aylık Migren Atak Sayısı

TDAS öncesi aylık migren atak sayıları, A+ migren grubu ve A- migren grubu arasında (**Tablo 4.3, Şekil 4.2**) ve aktif ve “sham” gruplar arasında (**Tablo 4.4**) benzerdi. TDAS sonrasında “sham” uyarım alanlara kıyasla aktif TDAS uyarımı alanların aylık migren atak sayıları anlamlı derece azaldı ($p=0,021$) (**Tablo 4.4**). Aktif uyarım alanlarda TDAS öncesine kıyasla migren atak sayısı anlamlı azaldı ($p=0,001$), “sham” alanlarda belirgin değişim olmadı (**Tablo 4.4**).

TDAS öncesine kıyasla TDAS sonrası aylık migren atak sayısı A+/a, A-/a ve A-/s gruplarında anlamlı derece azaldı (sırasıyla, $p=0,031$, $p=0,006$ ve $p=0,009$) ancak TDAS sonrası dört alt-grup arasında migren atak sayıları anlamlı farklılık göstermemekteydi (**Tablo 4.5, Şekil 4.4**).

Şekil 4.4: TDAS sonrası aylık migren atak sayısı değişimi. TDAS sonrası A+/a, A-/a, A-/s gruplarında aylık migren atak sayısında azalma oldu. * $p<0,05$ ** $p<0,01$. A+/a: allodinili migren aktif; A+/s: Allodinili migren “sham”; A-/a: Allodinisiz migren aktif; A-/s: Allodinisiz migren “sham”.

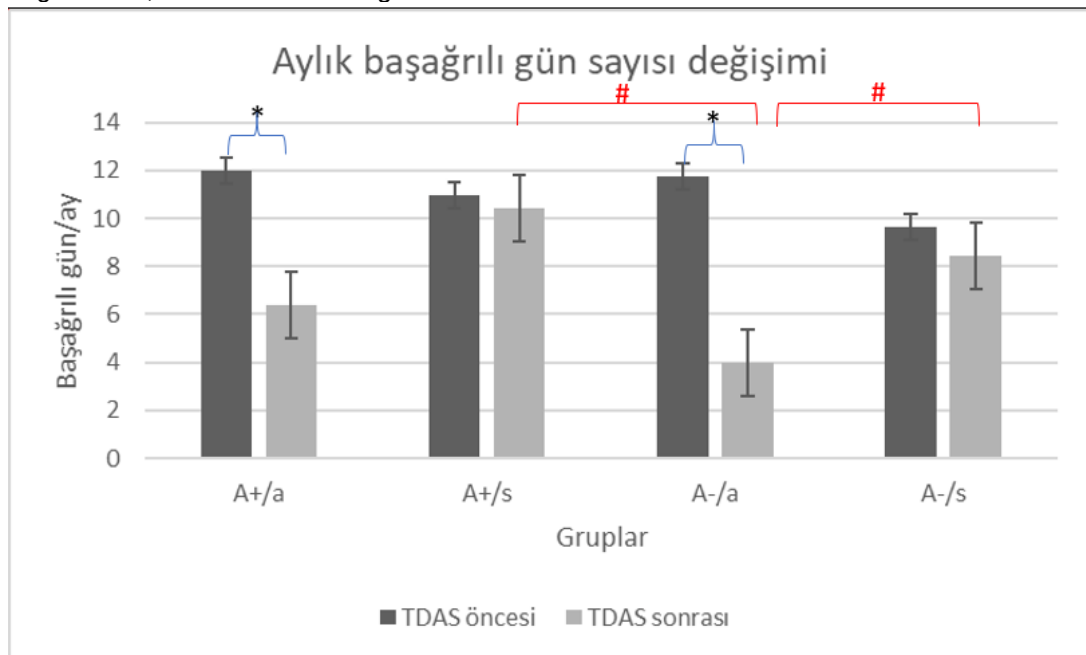


4.2.2. Başağrılı Gün Sayısı

TDAS öncesi başağrılı gün sayısı A+ ve A- iki grup arasında (**Tablo 4.3**) ve aktif “sham” grup arasında farklılık göstermemekteydi (**Tablo 4.4**). TDAS sonrası başağrılı gün sayısı aktif TDAS uyarımı alan grupta, “sham” gruba kıyasla anlamlı derece düşmüştü ($p=0,005$, **Tablo 4.4**). Aktif grubun kendi TDAS öncesi başağrılı gün sayısına kıyasla TDAS sonrası başağrılı gün sayısında anlamlı derece azalma vardı ($p\geq 0,000$, **Tablo 4.4**).

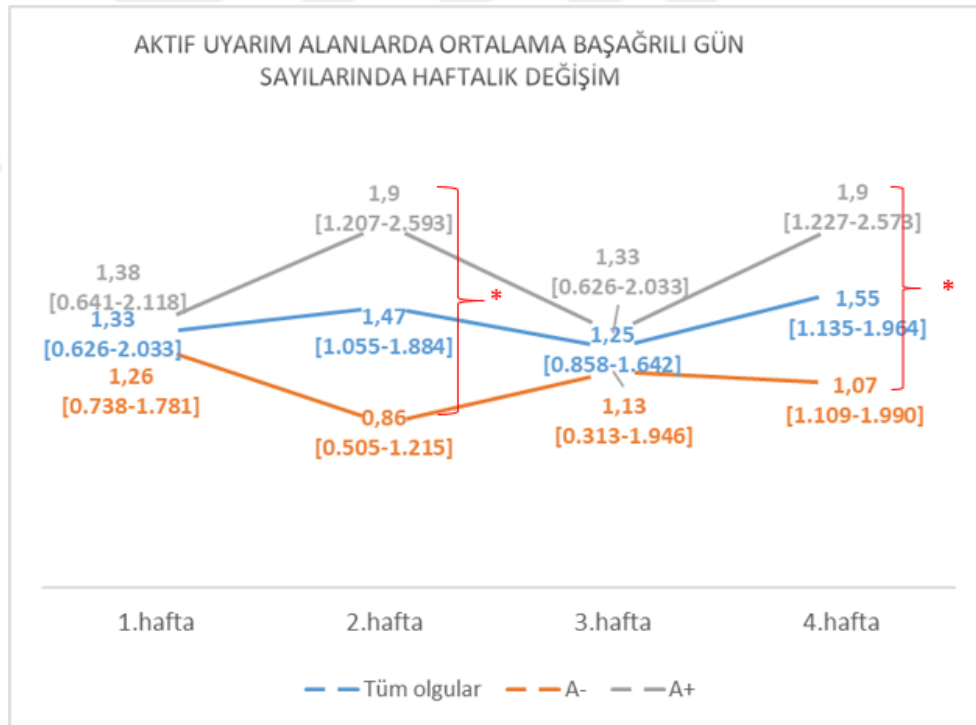
TDAS sonrasında A+ ve A- aktif ve “sham” dört alt-grubun karşılaştırılmasında A-/a grubunun başağrılı gün sayısı A+/s grubuna ve A-/s grubuna kıyasla anlamlı derece azalmıştı (sırasıyla, $p=0,003$ ve $p=0,025$; **Tablo 4.5**). A+/a ve A-/a grubunun kendi TDAS öncesi verileriyle TDAS sonrası verileri karşılaştırılınca, aylık başağrılı gün sayıları anlamlı derece düşmüştü (sırasıyla $p\geq 0,000$ ve $p=0,001$; **Tablo 4.5, Şekil 4.5**). A+/s ve A-/s grubunun TDAS öncesi ve sonrası başağrılı gün sayısında değişim olmadı.

Şekil 4.5: TDAS sonrası aylık başağrılı gün sayısı değişimi. TDAS sonrası başağrılı gün sayıları karşılaştırıldığında A-/a grubunun başağrılı gün sayısı A+/s ve A-/s gruplarına kıyasla azdı. A+/a ve A-/a gruplarında kendi TDAS öncesi değerlerine kıyasla başağrılı gün sayısı düşmüştü. * $p<0,01$ # $p<0,05$. Yıldız işareti grup içi, “hash” işareti gruplar arası farkı gösterir. A+/a: allodinili migren aktif; A+/s: Allodinili migren “sham”; A-/a: Allodinisiz migren aktif; A-/s: Allodinisiz migren “sham”.



TDAS sonrası 1 aylık izlemde ortalama başağrılı gün sayısı A-/a grubunda 2. haftada azalma ve A+/a grubunda 2. haftada ve A-/a grubunda 3. Haftada yeniden artma eğilimi göstermişti ancak istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (**Şekil 4.6**). A-/a grubunun ortalama başağrılı gün sayısı 2. ve 4. Haftalarda A+/a grubuna kıyasla anlamlı derecede azalmıştı (sırasıyla $p=0,02$ ve $p=0,04$).

Şekil 4.6: Aktif uyarım alan hastalarda başağrılı gün sayısının haftalık değişimi. 2. ve 4. haftalarda A-/a grupta ortalama haftalık başağrılı gün A+/a göre azalmış bulundu (*Mann Whitney U testi ile $p=0,02$ ve $0,04$). A-/a grubunda 2. haftada başağrılı gün sayısında azalma ve 3. haftada artma eğilimi varken; A+/a grubunda 3. haftada başağrılı gün sayılarında azalma eğilimi vardı ancak istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı. Grup içi değerler “repeated” ANOVA testi ile karşılaştırıldı. Not: %95 CI grafik üzerinde mutlak değer içerisinde verilmiştir.

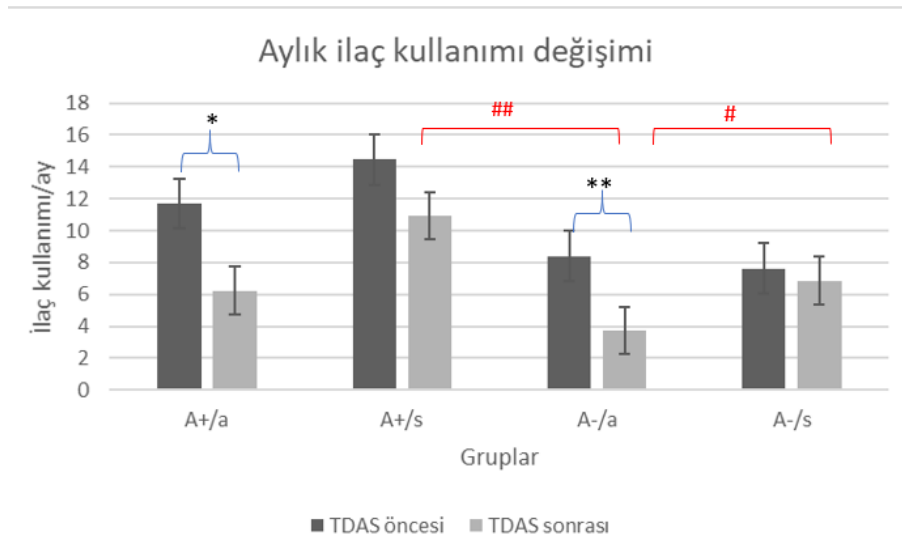


4.2.3. Aylık Semptomatik İlaç Kullanımı, Nonsteroid İlaç Kullanımı ve Triptan Kullanımı

TDAS öncesi A- migrenli gruba kıyasla A+ migrenli grupta aylık semptomatik ilaç sayısı ve NSAİ sayısı fazlaydı, triptan kullanımları ise benzerdi (sırasıyla, $p=0,023$ ve $p=0,010$; **Tablo 4.3**). TDAS öncesinde aktif ve “sham” uyarı alan hastaların aylık ilaç kullanımları, NSAİ ve triptan kullanım sayıları benzerdi ancak TDAS sonrasında aktif uyarım alanların ilaç kullanımları ve NSAİ kullanımları belirgin derecede azalmıştı (sırasıyla, $p=0,007$ ve $p=0,038$; **Tablo 4.4**). Aktif grubun TDAS sonrası aylık ilaç kullanım sayısı ve NSAİ kullanım sayısı kendi TDAS öncesi sayılarına kıyasla anlamlı derece düşmüştü (sırasıyla $p=0,001$ ve $p=0,001$; **Tablo 4.4**).

A+ ve A- migren hastalarının TDAS aktifliğine göre dört alt-grup karşılaştırıldığında TDAS sonrası A-/a grubunun aylık ilaç kullanım sayısı “sham” gruplarına (A+/s $p=0,013$ ve A-/s $p=0,026$) göre anlamlı derece azdı (**Tablo 4.5, Şekil 4.7**). Her iki aktif grubun aylık ilaç kullanım sayıları ve NSAİ sayıları kendi bazal verilerine kıyasla azalmıştı (**Tablo 4.5, Şekil 4.7**).

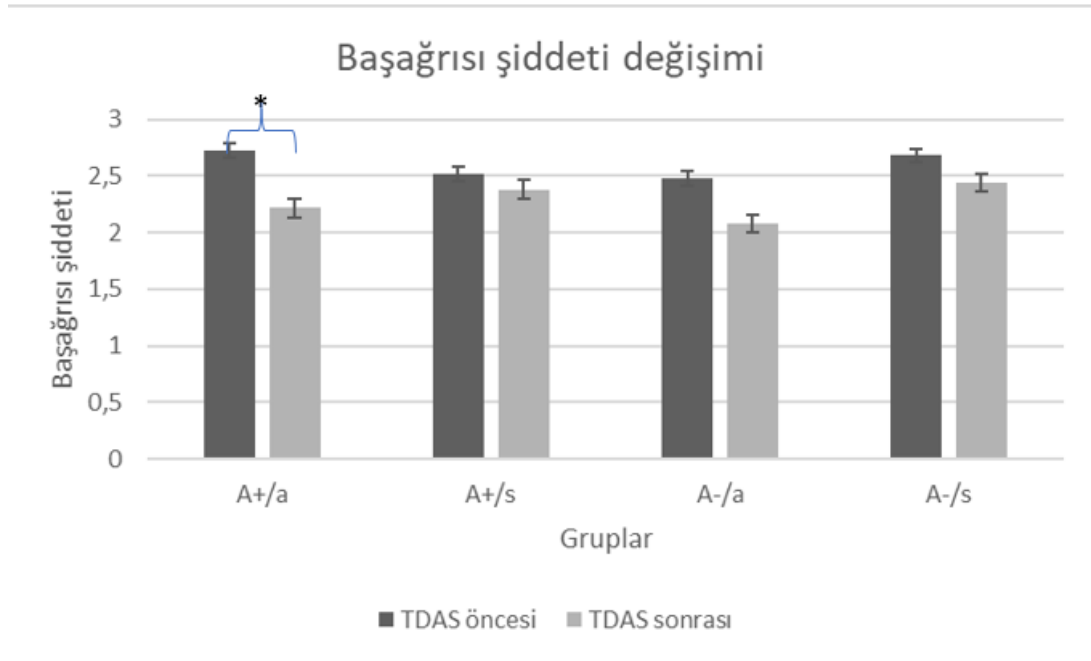
Şekil 4.7: TDAS sonrası aylık semptomatik ilaç kullanımı değişimi. TDAS sonrası A-/a grubunun aylık semptomatik ilaç kullanım sayısı “sham” gruplara (A+/s ve A-/s) kıyasla azdı. TDAS sonrasında A+/a grubunun ve A-/a grubunun kendi gruplarının bazal semptomatik ilaç sayısına göre azalmıştı. * $p<0,05$ ** $p<0,01$ # $p<0,05$ ## $p<0,01$. *Yıldız işareti grup içi, “hash” işareti gruplar arası farkı gösterir. A+/a: allodinili migren aktif; A+/s: Allodinili migren “sham”; A-/a: Allodinisiz migren aktif; A-/s: Allodinisiz migren “sham”.



4.2.4. Ortalama Atak Şiddeti

TDAS öncesi A+ ve A- hastalar (**Tablo 4.3**) ve aktif-” sham” uyarı alan hastaların (**Tablo 4.4**) ortalama atak şiddetleri benzerdi. TDAS sonrası aktif ve ”sham” uyarı alanların atak şiddetleri arasında fark yoktu. Hem aktif uyarım alanlarda hem ”sham” uyarım alanlarda atak şiddetlerinde TDAS öncesine kıyasla azalma oldu (sırasıyla, $p \geq 0,000$ ve $p = 0,023$; **Tablo 4.4**). A+ ve A- migren hastalarının TDAS aktifliğine göre değerlendirildiği dört alt-grup arasında TDAS sonrasında A+/a grubunun atak şiddeti kendi bazal değerine kıyasla anlamlı derece azalmıştı ($p = 0,002$; **Tablo 4.5**, **Şekil 4.8**), diğer alt-grupların atak şiddet değerlerinde değişim olmadı.

Şekil 4.8: TDAS sonrası baş ağrısı şiddeti değişimi. Ortalama atak şiddeti TDAS öncesine kıyasla A+/a grubunda azalmıştı. $*p < 0,01$. *Yıldız işareti grup içi farkı gösterir. A+/a: allodinili migren aktif; A+/s: Allodinili migren ”sham”; A-/a: Allodinisiz migren aktif; A-/s: Allodinisiz migren ”sham”



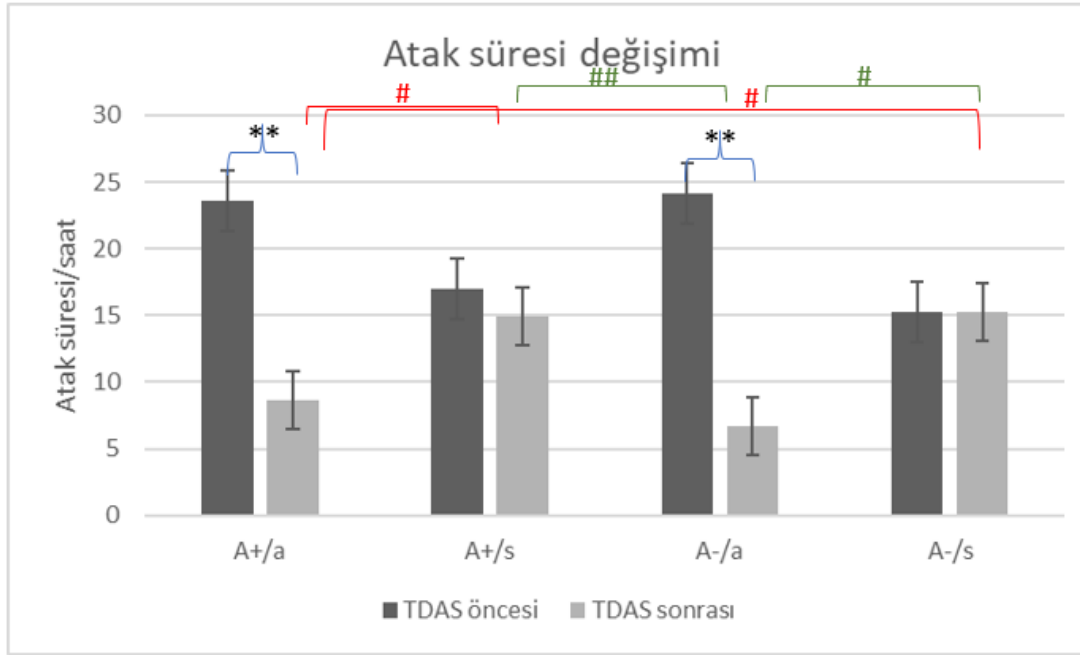
4.2.5. Ortalama Atak Süresi

TDAS öncesi biri “sham” ve beşi aktif uyarı grubunda olmak üzere toplam 6 hastanın migren statusları bulunmaktaydı. Aktif TDAS grubunda bulunan ve TDAS öncesi migren statusu olan 5 hastanın TDAS sonrası izleminde migren statusu olmadı, “sham” grubunda olan hastanın izleminde ise bir ay içinde bir kez migren statusunun tekrarladığı görüldü. Analizlerde migren statusu olan hastalar dışlanarak 71 hastanın ortalama atak süreleri analiz edildi.

TDAS öncesi A+ ve A- hastaların ortalama atak süreleri benzerdi (**Tablo 4.3**). TDAS öncesi aktif uyarım alan hastaların ortalama atak süresi “sham” uyarım alanlara kıyasla uzunken ($p=0,008$), TDAS sonrası aktif uyarım alanların atak süresi “sham” grubuna kıyasla anlamlı derece kısaydı ($p=0,001$; **Tablo 4.4**). Aktif uyarım alan grubun ortalama atak süresi, TDAS öncesine kıyasla kısalmışken ($p\geq 0,000$), “sham” grubunda ortalama atak süresi TDAS öncesi süreye benzerdi (**Tablo 4.4**).

A+ ve A- migren hastalarının TDAS aktifliğine göre dört alt-grup olarak alt grup değerlendirme yapıldığında TDAS öncesi ortalama atak süresi gruplar arasında benzerdi. TDAS sonrası dört alt-grubun “post-hoc” analizde ortalama atak süresi A+/a grubunda A+/s ($p=,011$) ve A-/s ($p=,040$) gruplarına kıyasla; A-/a grubunda A+/s ($p=,006$) ve A-/s ($p=,026$) gruplarına kıyasla anlamlı derece düşüktü (**Tablo 4.5**; **Şekil 4.9**). TDAS öncesine kıyasla A+/a ve A-/a gruplarının TDAS sonrası ortalama atak süreleri anlamlı oranda kısalmıştı (sırasıyla $p\geq 0,000$ ve $p=0,008$). A+/s ve A-/s gruplarında kendi TDAS öncesi değerlerine kıyasla anlamlı değişim olmamıştı.

Şekil 4.9: TDAS sonrası atak süresi değişimi. TDAS öncesi A+/a, A-/a A-/s ve A+/s gruplarının atak süreleri benzerdi. TDAS sonrası ortalama atak süresi A+/a grubunda A+/s ve A-/s gruplarına kıyasla; A-/a grubunda A+/s ve A-/s gruplarına kıyasla düşüktü. TDAS öncesine kıyasla A+/a ve A-/a gruplarının TDAS sonrası ortalama atak süreleri kısalıyordu. * $p<0,05$ ** $p<0,01$ # $p<0,05$ ## $p<0,01$. Yıldız işareti grup içi, “hash” işareti gruplar arası farkı gösterir. A+/a: allodinili migren aktif; A+/s: Allodinili migren “sham”; A-/a: Allodinisiz migren aktif; A-/s: Allodinisiz migren “sham”.



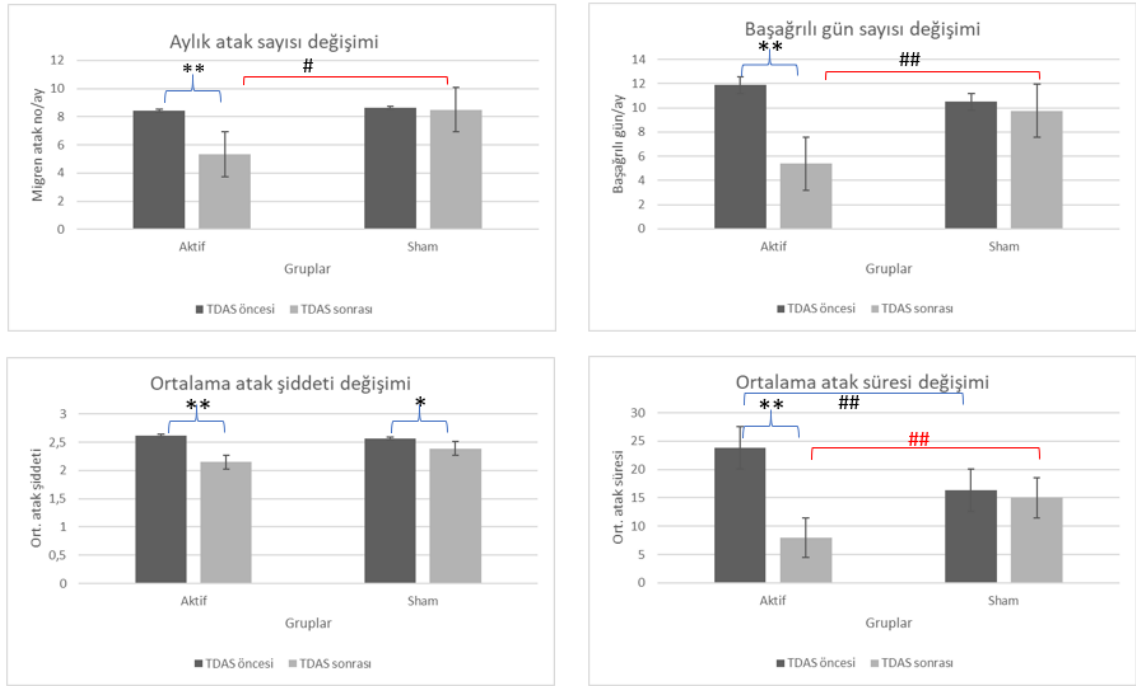
4.2.6. Aktif ve Sham Gruplarının Migren Atak Özelliklerinin Karşılaştırılması

Aktif ve “sham” TDAS uyarı alan iki grup karşılaştırıldığında, aktif uyarı alanların TDAS öncesi ortalama atak süresi uzundu, diğer atak özellikleri her iki grupta benzerdi (**Tablo 4.4**). TDAS sonrasında ise “sham” uyarım alanlara kıyasla aktif TDAS uyarımı alanların aylık migren atak sayıları ($p=0,021$), aylık başağrılı gün sayısı ($p=0,005$), aylık akut semptomatik ilaç kullanım sayısı ($p=0,007$), aylık NSAİ kullanım sayısı ($p=0,038$), ortalama atak süresi ($p=0,001$) anlamlı derecede düşüktü (**Tablo 4.4**). Başağrısı şiddeti ve aylık triptan kullanımı her iki grupta benzerdi.

Gruplar kendi TDAS öncesi değerleriyle karşılaştırıldığında, aktif uyarım alan grupta tüm migren atak parametrelerinde [aylık migren atak sayısı

($p=0,001$), aylık başağrılı gün sayısı ($p\geq 0,000$), aylık akut semptomatik ilaç kullanım sayısı ($p=0,001$), aylık NSAİ kullanım sayısı ($p=0,001$), aylık triptan kullanımı ($p=0,020$), ortalama atak şiddeti ($p\geq 0,000$) ve ortalama atak süresi ($p\geq 0,000$) anlamlı iyileşme izlenirken, “sham” uyarım alanlarda yalnız başağrısı şiddetinde ($p=0,023$) anlamlı azalma vardı (**Tablo 4.4, Şekil 4.10**).

Şekil 4.10: Aktif ve “sham” grupların TDAS öncesi ve sonrası migren özelliklerinin değişimi. TDAS sonrası aktif grupta “sham” gruba kıyasla migren atak sayısı, başağrılı gün sayısı ve ortalama atak süresi kısaldı. TDAS sonrasında kendi başlangıç değerlerine göre aktif grubun migren atak sayısı, başağrılı gün sayısı, ortalama atak şiddeti ve ortalama atak süresinde anlamlı azalma vardı. TDAS sonrası “sham” grupta ortalama atak şiddeti azalmıştı. * $p<0,05$ ** $p<0,01$ # $p<0,05$ ## $p<0,01$. Yıldız işareti grup içi, “hash” işareti gruplar arası farkı gösterir.



Aktif ve “sham” uyarı alan gruplar A+ ve A- alt gruplara ayrılıp incelendiğinde, dört alt-grubun TDAS öncesi ve sonrası migren atak özelliklerine ilişkin verileri **Tablo 4.5**'te özetlenmiştir. TDCS öncesi dört alt-grup arasında migren özellikleri benzerdi (**Tablo 4.5**). TDAS sonrası gruplar arası karşılaştırmada “post-hoc” analizler A+/s ve A-/s gruplarına kıyasla A-/a grubunun başağrılı gün sayısı (sırasıyla, $p=0,003$ ve $p=0,025$) ve aylık semptomatik ilaç kullanım sayısının (sırasıyla, $p=0,013$ ve $p=0,026$) anlamlı derece düşük olduğunu gösterdi. “Post-hoc” analizlerde ortalama atak süresi

A+/a grubunda A+/s ($p=,011$) ve A-/s ($p=,040$) gruplarına kıyasla; A-/a grubunda A+/s ($p=,006$) ve A-/s ($p=,026$) gruplarına kıyasla anlamlı derece düşüktü (**Tablo 4.5**).

A+/a grubunun kendi TDAS öncesi verileriyle TDAS sonrası verileri karşılaştırılınca aylık migren atak sayısı, aylık başağrılı gün sayısı, aylık kullanılan semptomatik ilaç sayısı, aylık NSAİ sayısı, aylık triptan kullanım sayısı, ortalama atak şiddeti ve ortalama atak süresinin anlamlı derece azaldığı görüldü (**Tablo 4.5**). A+/s grubunun TDAS öncesi ve sonrası verileri karşılaştırıldığında migren özelliklerinde değişim olmamıştı. A-/a grubunun TDAS sonrası aylık migren atak sayısı, aylık başağrılı gün sayısı, aylık kullanılan semptomatik ilaç sayısı, aylık NSAİ sayısı ve ortalama atak süresinin azaldığı izlendi. A-/s grubunda TDAS sonrası aylık migren atak sayısı ve aylık triptan kullanım sayısı anlamlı derecede azalmıştı (**Tablo 4.5**).

4.3. TEDAVİ YANITLILIĞI

Migren atak sayısı tedavi yanıtıllığı açısından değerlendirildiğinde, aktif TDAS uyarımı alanlar arasında A- migrenlilerde tedavi yanıtı, A+ migrenlilerden anlamlı derece yüksekti (A- %60, A+ %24; $p=0,028$; **Tablo 4.6, Şekil 4.10**). Lojistik regresyon analizi allodinisiz olanlarda atak sıklığı açısından tedaviye yanıt verme olasılığının daha yüksek olduğunu gösterdi ($p=0,033$, OR= 4,8, %95 CI 1,137-20,272).

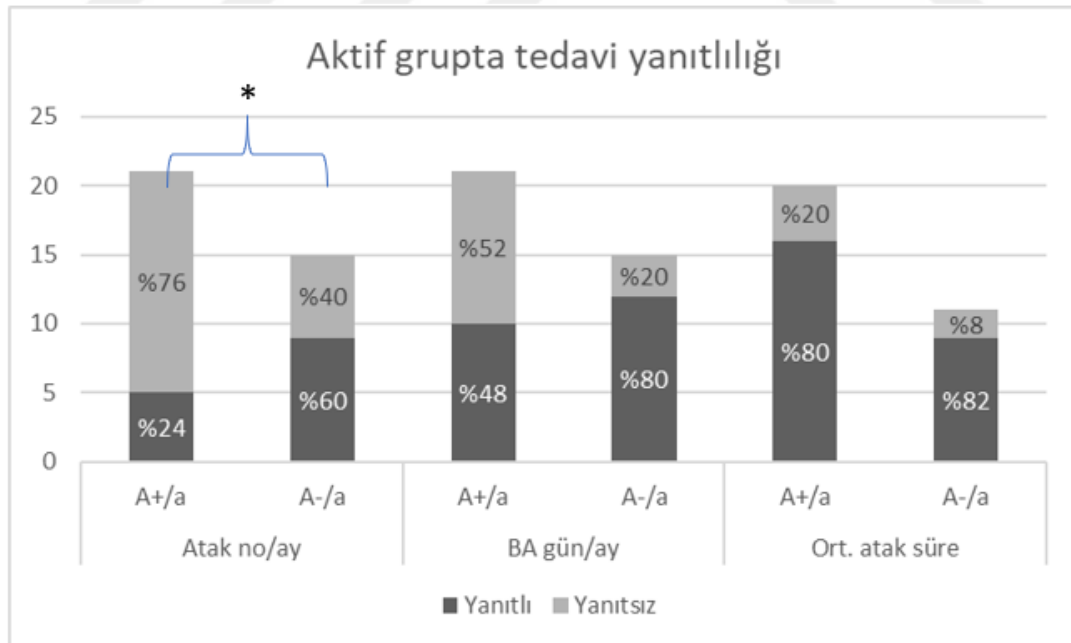
Baş ağrılı gün sayısının ve atak süresinin tedavi yanıtıllığı açısından değerlendirildiğinde aktif TDAS alanlar içerisinde allodinili olmak veya olmamak arasında fark yoktu (**Tablo 4.6, Şekil 4.11**). Baş ağrılı gün sayısında tedavi yanıtıllığı A+ grupta %48 ve A- grupta %80 ve ortalama atak süresinde tedavi yanıtı A+ grupta %80 ve A- grupta %82'ydi.

Tablo 4.6: Aktif Grup İçinde Allodinili Ve Allodinisiz Migrenli Bireyler Arasında Aylık Atak Sıklığı, Aylık Başağrılı Gün, Aylık Ortalama Başağrısı Süresine Göre TDAS Yanıtlı Olan Hastaların Dağılımı.

	A+/a (n=21)	A-/a (n=15)	P*	P**	OR
Atak sayısı yanıtlılığı	5 (%24)	9 (%60)	,028	,033	4,8
BA gün yanıtlılığı	10 (%48)	12 (%80)	,051		
Atak süresi yanıtlılığı #	16 (%80)	9 (%82)	,902		

Karşılaştırmalar **"ki-kare" veya "Fisher exact test (one-tailed)" ve ***"lojistik regresyon analizi" ile yapıldı. #Ortalama atak süresi "migren statusu" olan 5 hasta dışlanarak 31 (20 A+/a, 11 A-/a) hastanın atak sürelerinin ortalaması alınarak hesaplandı. A+/a: allodinili migren aktif; A-/a: allodinisiz migren aktif; BA: başağrısı.

Şekil 4.11: Aktif TDAS uyarım alan allodinili ve allodinisiz bireylerin tedavi yanıtlılık dağılımı. Allodinisiz grupta aylık atak sayısına göre tedavi yanıtlılığı fazlaydı. *p<0,05.



Kronik migreni olan 19 hastanın TDCS tedavi yanıtlılığı değerlendirildiğinde aktif TDAS uyarımı alan kronik migren hastalarının ortalama atak süresi açısından tedavi yanıtının anlamlı derecede “sham” gruptan fazla olduğu görüldü (**Tablo 4.8**). Lojistik regresyon analizi aktif uyarımın süre yanıtlılığını 5 kat arttırdığını gösterdi ($p=,010$; $OR=0,020$; %95 CI 0,001-0,391). Aylık atak sayısı ve aylık başağrılı gün sayısı açısından tedavi yanıtlılığı iki grupta benzerdi.

Tablo 4.8: Aktif ve “Sham” Uyarım Alan Kronik Migren Hastalarında Tedavi Yanıtlılığ.

	Aktif n=8	“Sham” n=11	p^*	p^{**}	OR
Atak sayısı yanıtlılığı	2 (%25)	3 (%27)	,911	,912	
BA gün no. yanıtlılığı	5 (%63)	2 (%18)	,048	,060	
Atak süresi yanıtlılığı [#]	5 (%83)	1 (%9)	,002	,010	,020

Karşılaştırmalar *ki-kare testi ve **lojistik regresyon analizi ile yapıldı. [#]Ortalama atak süresi migren statusu olan 6 hasta dışlanarak 17 (6 aktif, 11 “sham”) hastanın atak sürelerinin ortalaması alınarak hesaplanmıştır. BA: başağrısı. OR: odds ratio.

4.4. ALLODINI PUANI

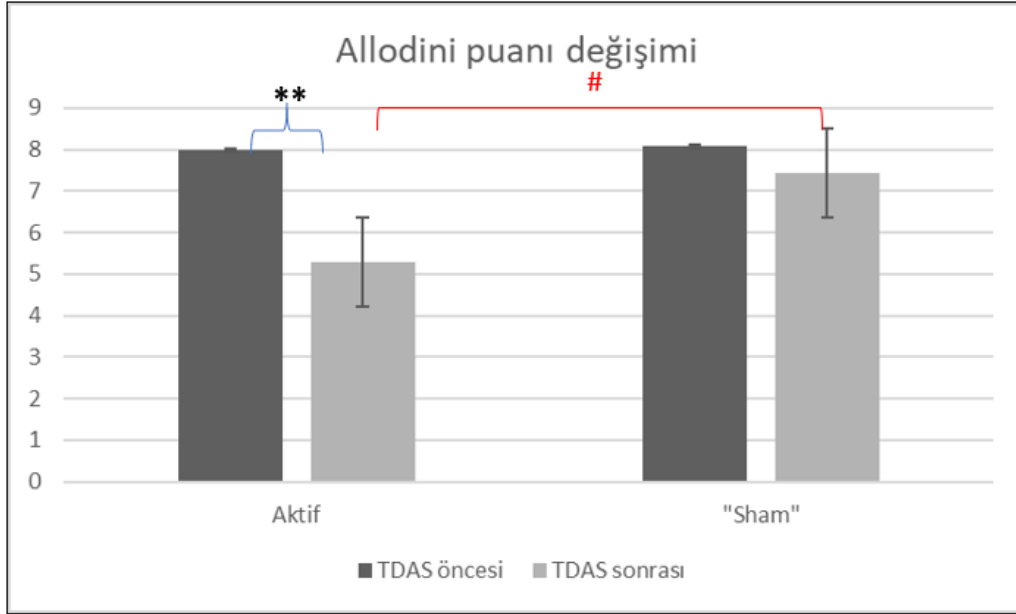
Aktif ve “sham” TDAS uyarı alan hastaların TDAS öncesi allodini puanları benzerdi (**Tablo 4.9; Şekil 4.12**). Allodini puanı TDAS sonrasında aktif uyarı alanlarda “sham” alanlardan anlamlı derecede düşüktü ($p=0,017$). Aktif TDAS uyarımı alanların allodini puanları TDAS sonrasında azalmıştı ($p\geq 0,000$), “sham” grubun allodini puanı bazal değerine benzerdi.

Tablo 4.9: Allodinili Hastaların Aktif Ve “Sham” TDAS Uyarımı Sonrası Allodini Puanlarının Karşılaştırılması.

	Allodinili migren aktif (n=21)		Allodinili migren "sham" (n=27)		p^*	p^{**}	p^a	p^b
	TDAS öncesi	TDAS sonrası	TDAS öncesi	TDAS sonrası				
Allodini puanı	8±3,066	5,29±3,423	8,07±2,495	7,44±2,621	,927	,017	,000	,174

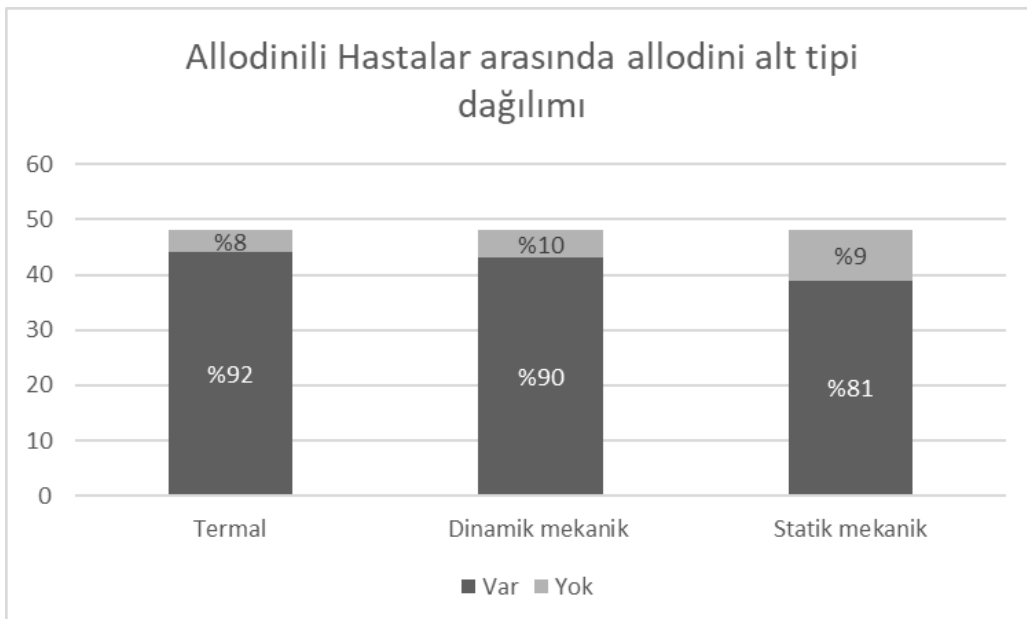
Gruplar arası karşılaştırmalar *TDAS öncesi ve **sonrası ANOVA analizi ile; ^aaktif ve ^b"sham" grubun TDAS sonrası allodini puanında kendi TDAS öncesi puanına göre değişiminin analizi "paired" sample-t test ile yapıldı.

Şekil 4.12: Allodini anketinde puan değişimi. Allodinili hastalar değerlendirildiğinde TDAS öncesi aktif ve “sham” grubun allodini puanları benzerdi ancak TDAS sonrası aktif TDAS uyarımı alan hastalarda hem “sham” gruba kıyasla hem de kendi TDAS öncesine kıyasla allodini puanı düştü. * $p<0,05$ ** $p<0,01$ # $p<0,05$ ## $p<0,01$. Yıldız işareti grup içi, “hash” işareti gruplar arası farkı gösterir.



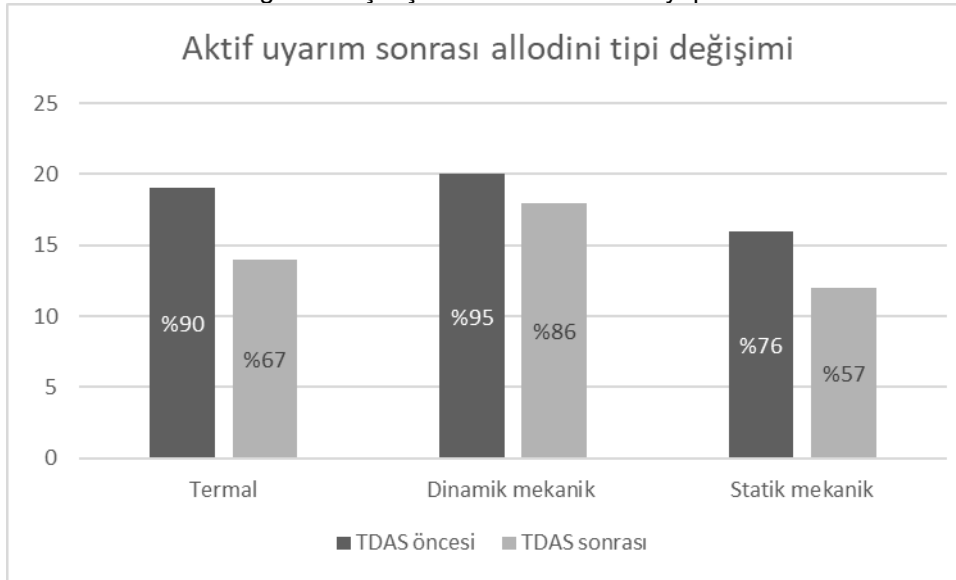
TDAS öncesi tüm allodinili hastalar (n=48) arasından; 44 (%92) hastada termal allodini, 43 (%90) hastada dinamik mekanik allodini ve 39 (%81) hastada statik mekanik allodini vardı (**Şekil 4.13**).

Şekil 4.13: Allodinili hastalar arasında allodini alt tiplerinin dağılımı.



Aktif TDAS uyarımı alan allodinili hastaların (n=21) allodini alt tiplerinin değişimi değerlendirildiğinde, allodini tiplerinde azalma olmakla birlikte bu azalma istatistiksel olarak anlamlı ve birbirinden farklı boyutta değildi (**Şekil 4.14**). Aktif TDAS uyarımı alan allodinili hastaların %50 oranında tedaviye yanıt vermesi ile TDAS öncesi allodini alt tipi arasındaki ilişki lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde nedensellik ilişkisi kurulamadı.

Şekil 4.14: Aktif TDAS uyarımı sonrasında allodini alt tiplerinin dağılımı. TDAS sonrasında allodini alt tipleri bazı hastalarda azalmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı bir azalma değildi. Karşılaştırma ki-kare testi ile yapıldı.



Aktif TDAS uyarımı sonrasında, statik mekanik ($p<0,00$), dinamik mekanik ($p<0,00$) ve termal ($p<0,00$) allodini alt tipi puanlarında anlamlı gerileme oldu (**Tablo 4.10**).

Tablo 4.10: TDAS Sonrası Allodini Alt Tipi Puanları Değişimi.

	TDAS öncesi	TDAS sonrası	p
Statik mekanik	2,14±1,76	0,57±0,5	0,00
Dinamik mekanik	3,23±1,13	0,85±0,35	0,00
Termal	2,61±1,59	0,66±0,48	0,00
Karşılaştırma “paired” sample-t test ile yapıldı.			

TDAS öncesinde A+/a grubunun MIDAS skorları, A-/s grubuna kıyasla yüksekti ($p=,008$; **Tablo 4.13**). TDAS sonrasında A-/a grubunun skorları A+/s ve A-/s gruplarının skorlarına kıyasla anlamlı derece düşüktü (sırasıyla $p=,002$ ve $p=,002$). A+/a, A+/s ve A-/a gruplarının MIDAS skorları TDAS öncesi başlangıç evreleri ile karşılaştırılınca TDAS sonrasında anlamlı derece düşmüştü (sırasıyla, $p\geq 0,000$, $p=0,032$ ve $p=0,001$).

Tablo 4.13: Allodinili-Allodinisiz Aktif Ve “Sham” Uyarım Alan Dört Alt-Grubun TDAS Öncesi ve Sonrası MIDAS Skorlarının Karşılaştırılması.

MIDAS	Allodinili migren aktif (n=21)		Allodinili migren “sham” (n=27)		Allodinisiz migren aktif (n=15)		Allodinisiz migren “sham” (n=14)		p^*	p^{**}	p^a	p^b	p^c	p^d
	TDAS öncesi	TDAS sonrası	TDAS öncesi	TDAS sonrası	TDAS öncesi	TDAS sonrası	TDAS öncesi	TDAS sonrası						
Evre 1	1 (%4,8)	9 (%42,8)	1 (%3,7)	8 (%29,6)	1 (%6,7)	9 (%60)	3 (%21,4)	2 (%14,2)						
Evre 2	0 (%0)	5 (%23,8)	0 (%0)	1 (%3,7)	1 (%6,7)	5 (%33,3)	3 (%21,4)	4 (%28,5)						
Evre 3	1 (%4,8)	3 (%14,3)	7 (%25,9)	8 (%29,6)	1 (%6,7)	1 (%6,7)	1 (%7,1)	3 (%21,4)	,012	,019	,000	,032	,001	
Evre 4	19 (%90,5)	4 (%19)	19 (%70,4)	10 (%30)	12 (%80)	0 (%0)	7 (%50)	5 (%35,7)						,862

*TDAS öncesi ve **sonrası gruplar arası değerler ki-kare testi ile karşılaştırıldı. ^aAllodinili migren aktif, ^bAllodinili migren “sham”, ^cAllodinisiz migren aktif, ^dAllodinisiz migren “sham” gruplarının kendi başlangıç verilerine kıyasla TDAS sonrası değerlerini karşılaştırmak için Wilcoxon testi kullanıldı.

4.6. DEPRESYON VE ANKSİYETE

TDAS öncesi A+ hastaların, A- hastalara kıyasla anksiyete ve depresyon puanları daha yüksekti (sırasıyla $p\geq 0,000$ ve $p=0,030$) (**Tablo 4.14**).

Tablo 4.14: Allodinili Hastalar ile Allodinisiz Hastaların TDAS Öncesi Depresyon ve Anksiyete Skorlarının Karşılaştırılması.

	Allodinili (n=48)	Allodinisiz (n=29)	P^*
	TDAS öncesi	TDAS öncesi	
Depresyon puanı	15,19±6,293	11,83±6,730	,030
Anksiyete puanı	20,94±12,445	10,55±8,025	,000

****Karşılaştırmalar “one way” ANOVA ile yapıldı.**

Aktif ve “sham” grubun TDAS öncesi ve sonrası depresyon ve anksiyete puanları benzerdi (**Tablo 4.15**). Hem aktif TDAS uyarım alan grubun hem de “sham” grubun TDAS öncesine kıyasla TDAS sonrası anksiyete ve depresyon puanları düşmüştü (**Tablo 4.15**).

Tablo 4.15: Aktif TDAS Uyarımı Alan Ve “Sham” Grubunun TDAS Öncesi Ve Sonrası Depresyon Ve Anksiyete Puanlarının Karşılaştırılması.

	Aktif (n=36)		“Sham” (n=41)		p^*	p^{**}	p^a	p^b
	TDAS öncesi	TDAS sonrası	TDAS öncesi	TDAS sonrası				
Depresyon puanı	13,44±7,173	10,31±6,351	14,34±6,159	10,61±5,995	,557	,830	,001	,000
Anksiyete puanı	17,06±13,236	12,31±9,656	17,00±11,068	14,20±9,558	,984	,392	,005	,032

*TDAS öncesi ve **sonrası gruplar arası karşılaştırma “one-way” ANOVA testi ile; ^aaktif ve ^b“sham” gruplarının kendi başlangıç puanlarına göre TDAS sonrası puanlarının karşılaştırması “paired” sample t-testi ile yapıldı.

TDAS öncesi A+/a grubunun A- gruplara kıyasla ($p=0,001$ ve $0,044$; **Tablo 4.16**) ve A+/s grubunun A-/a grubuna kıyasla ($p=0,021$) anksiyete puanı anlamlı yüksekti. TDAS sonrası depresyon ve anksiyete puanlarında gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi. A+/a grubunun TDAS sonrası anksiyete ve depresyon puanları iyileşmişti (sırasıyla $p=0,004$ ve $p=0,006$). Benzer olarak A+/s grubunun da anksiyete ve depresyon puanları iyileşmişti (sırasıyla $p=0,021$ ve $p=0,002$). A-/s grubunda da depresyon skorlarında iyileşme vardı ($p=0,011$; **Tablo 4.16**).

Tablo 4.16: Allodinili-Allodinisiz Migren Hastalarının TDAS Aktifliğine Göre Dört Alt-Grubun TDAS Öncesi ve Sonrası Depresyon ve Anksiyete Anket Puanlarının Karşılaştırılması.

	Allodinili migren aktif (n=21)		Allodinili migren “sham” (n=27)		Allodinisiz migren aktif (n=15)		Allodinisiz migren “sham” (n=14)		P*	P**	P ^a	P ^b	P ^c	P ^d
	TDAS öncesi	TDAS sonrası	TDAS öncesi	TDAS sonrası	TDAS öncesi	TDAS sonrası	TDAS öncesi	TDAS sonrası						
Depresyon puanı	15,19±6,369	12,29±6,246	15,19±6,355	11,11±5,673	11,00±7,728	7,53±5,566	12,71±5,622	9,64±6,686	,162	,118	,006	,002	,059	,011
Anksiyete puanı	23,10±13,225	15,33±10,321	19,26±11,779	14,85±9,590	8,60±7,538	8,07±6,923	12,64±8,270	12,93±9,723	,001	,103	,004	,021	,631	,760

*TDAS öncesi ve **TDAS sonrası gruplar arası karşılaştırma ANOVA ve “post-hoc” Bonferroni testi ile yapıldı. ^aAllodinili migren aktif, ^bAllodinili migren “sham”, ^c Allodinisiz migren aktif, ^dAllodinisiz migren “sham” gruplarının kendi başlangıç verilerine kıyasla TDAS sonrası değerlerini karşılaştırmak için “paired” t testi kullanıldı.

4.7. YAŞAM KALİTESİ

TDAS öncesi A+ hastaların SF-36 ile ölçülen dokuz yaşam kalitesi parametresinin tümü A- hastalardan kötüydü (**Tablo 4.17**).

Tablo 4.17: Allodinili Hastalar İle Allodinisiz Hastaların TDAS Öncesi SF-36 Anket Puanlarının Karşılaştırılması.

	Allodinili (n=48)	Allodinisiz (n=29)	<i>p</i> *
	TDAS öncesi	TDAS öncesi	
FF	65,00±21,213	76,72±24,759	,030
RLF	30,21±33,005	44,83±41,929	,094
RLE	37,481±41,036	58,562±40,509	,031
EN	34,10±18,549	51,72±17,075	,000
EW	49,75±16,807	59,86±14,121	,008
SF	47,656±25,611	69,397±22,802	,000
SD	36,46±21,202	54,31±24,710	,002
GS	34,38±19,791	49,48±20,489	,002
P	34,688±20,600	48,621±21,039	,006

*Karşılaştırmalar “One way” ANOVAtesti ile yapıldı. SF-36: short form 36, FF: fiziksel fonksiyon, RLF: fiziksel sağlık sorunlarına bağlı rol kısıtlılıkları, RLE: emosyonel sorunlara bağlı rol kısıtlılıkları, En: enerji, EW: emosyonel iyilik hali, SF: sosyal fonksiyon, SD:sağlık değişimi, GS:sağlığın genel algılanması, P:ağrı.

TDAS öncesi “sham” uyarı alan grupta sağlığın genel algılanması skoru daha kötüydü, diğer parametreler ise aktif ve “sham” grupta benzerdi (**Tablo 4.18**). TDAS sonrası fiziksel fonksiyon skoru aktif TDAS uyarım alan grupta anlamlı derece iyiyken diğer parametreler gruplar arasında benzerdi. Aktif grubun kendi içinde TDAS öncesi ve sonrası SF-36 skorlarından fiziksel fonksiyon, fiziksel sağlık sorunlarına bağlı rol kısıtlılıkları, enerji, emosyonel iyilik hali, sağlığın genel algılanması ve ağrı skorlarında anlamlı iyileşme vardı. “Sham” grubun TDAS öncesi ve sonrası parametreleri grup içinde karşılaştırıldığında sosyal fonksiyon dışındaki tüm parametrelerde iyileşme izlendi (**Tablo 4.18**).

Tablo 4.18: Aktif TDAS Uyarımı Alan ve “Sham” Grubunun TDAS Öncesi Ve Sonrası Sf-36 Anket Puanlarının Karşılaştırılması.

	Aktif (n=36)		“Sham” (n=41)		p^*	p^{**}	p^a	p^b
	TDAS öncesi	TDAS sonrası	TDAS öncesi	TDAS sonrası				
FF	70,14±22,850	84,03±16,895	68,78±23,711	75,00±20,676	,799	,041	,001	,015
RLF	37,50±36,105	59,03±37,869	34,15±38,225	47,56±42,502	,695	,218	,004	,038
RLE	42,556±42,617	57,372±43,382	47,937±41,535	64,229±39,718	,577	,471	,099	,007
EN	42,78±19,873	51,44±22,251	38,95±19,902	48,66±20,434	,402	,569	,022	,004
EW	54,00±13,573	60,83±18,500	53,17±18,873	61,66±17,999	,828	,843	,014	,007
SF	60,069±24,967	64,569±23,050	52,134±27,797	58,537±24,754	,194	,274	,244	,094
SD	46,53±24,018	51,67±25,495	40,24±25,543	49,39±25,303	,272	,696	,197	,017
GS	45,97±21,903	55,83±22,120	34,88±19,795	46,22±21,029	,022	,054	,003	,000
P	43,472±22,695	55,972±22,314	36,829±20,600	47,805±19,269	,182	,089	,002	,001

Gruplar arası *TDAS öncesi ve **TDAS sonrası karşılaştırmalar “one way” ANOVA ve “post-hoc” Bonferroni testleri ile; ^a aktif ve ^b “sham” gruplarının kendi başlangıç değerlerine göre TDAS sonrası değişimleri paired t test ile karşılaştırıldı. SF-36: short form 36, FF: fiziksel fonksiyon, RLF: fiziksel sağlık sorunlarına bağlı rol kısıtlılıkları, RLE: emosyonel sorunlara bağlı rol kısıtlılıkları, En: enerji, EW: emosyonel iyilik hali, SF: sosyal fonksiyon, SD: sağlık değişimi, GS: sağlığın genel algılanması, P: ağrı.

TDAS sonrası dört alt-grup karşılaştırıldığında, Fiziksel sağlık sorunlarına bağlı rol kısıtlılıkları, sağlığın genel algılanması ve ağrı puanları A-/a grubunda A+/s grubundan anlamlı derecede iyiydi (sırasıyla, $p=0,009$, $p=0,014$ ve $p=0,011$; **Tablo 4.19**). Gruplar kendi TDAS öncesi verileri ile karşılaştırıldığında A+/a grubunda fiziksel fonksiyon, enerji, emosyonel iyilik hali, sağlığın genel algılanması ve ağrı puanlarında; A+/s grubunda fiziksel sağlık sorunlarına bağlı rol kısıtlılıkları dışındaki tüm puanlarda ve A-/a grubunda yalnız fiziksel sağlık sorunlarına bağlı rol kısıtlılıkları ve ağrı puanlarında anlamlı iyileşme vardı (**Tablo 4.19**).

Tablo 4.19: Allodinili-Allodinisiz Migren Hastalarının TDAS aktifliğine Göre Dört Alt-Grubun TDAS Öncesi ve Sonrası SF-36 Anket Puanlarının Karşılaştırılması.

	Allodinili migren Aktif (n=21)		Allodinili migren “sham” (n=27)		Allodinisiz migren Aktif (n=15)		Allodinisiz migren “sham” (n=14)		P*	P**	P ^a	P ^b	P ^c	P ^d
	TDAS öncesi	TDAS sonrası	TDAS öncesi	TDAS sonrası	TDAS öncesi	TDAS sonrası	TDAS öncesi	TDAS sonrası						
FF	66,67 ±20,757	80,00 ±16,508	63,70 ±21,865	73,15 ±21,084	75,00 ±25,425	89,67 ±16,308	78,57 ±24,840	78,57 ±20,137	,172	,068	,003	,008	,060	1,000
RLF	38,10 ±34,113	48,81 ±41,440	24,07 ±31,380	36,11 ±42,366	36,67 ±39,940	73,33 ±27,495	53,57 ±43,696	69,64 ±34,220	,109	,009	,225	,173	,005	,069
RLE	38,048 ±42,520	53,938 ±45,326	37,041 ±40,656	55,552 ±44,341	48,867 ±43,412	62,180 ±41,567	68,950 ±35,780	80,964 ±21,535	,097	,227	,171	,013	,374	,263
EN	33,10 ±15,770	45,10 ±22,443	34,89 ±20,717	47,41 ±20,772	56,33 ±17,162	60,33 ±19,316	46,7 9 ±16,125	51,07 ±20,303	,001	,163	,015	,003	,513	,482
EW	50,48 ±14,169	56,76 ±17,047	49,19 ±18,854	60,89 ±17,623	58,93 ±11,361	66,53 ±19,515	60,86 ±16,984	63,14 ±19,291	,070	,443	,047	,001	,145	,720
SF	51,786 ±24,775	60,095 ±22,573	44,444 ±26,250	54,630 ±20,259	71,667 ±20,845	70,833 ±22,984	66,964 ±25,290	66,071 ±31,174	,003	,168	,091	,022	,896	,904
SD	40,48 ±23,017	43,33 ±25,658	33,33 ±25,944	48,15 ±27,671	55,00 ±23,528	63,33 ±20,845	53,57 ±19,258	51,79 ±20,719	,013	,118	,490	,004	,290	,720
GS	38,81 ±21,903	48,33 ±21,928	30,93 ±19,016	44,26 ±20,177	56,00 ±18,146	66,33 ±18,270	42,50 ±19,685	50,00 ±22,871	,002	,014	,007	,000	,109	,089
P	37,976 ±19,710	48,214 ±18,237	32,130 ±21,277	45,556 ±20,537	51,167 ±24,979	66,833 ±23,518	45,893 ±16,308	52,143 ±16,374	,030	,011	,016	,004	,052	,071

Gruplar arasında *TDAS öncesi ve **TDAS sonrası karşılaştırmalar one way” ANOVA ve “post-hoc” Bonferroni testleri ile; ^aAllodinili migren aktif, ^bAllodinili migren “sham”, ^cAllodinisiz migren aktif ve ^dAllodinisiz migren“sham” gruplarının kendi başlangıç değerlerine göre TDAS sonrası değişimlerinin karşılaştırması “paired” t test ile yapıldı. SF-36: short form 36, FF: fiziksel fonksiyon, RLF: fiziksel sağlık sorunlarına bağlı rol kısıtlılıkları, RLE:emosyonel sorunlara bağlı rol kısıtlılıkları , En:enerji, EW: emosyonel iyilik hali, SF:sosyal fonksiyon, SD:sağlık değişimi, GS:sağlığın genel algılanması , P:ağrı.

4.8. YAN ETKİLER

Hiçbir hasta TDAS sırasında yan etki nedeniyle çalışmadan ayrılmadı ve TDAS sonrası tıbbi bir nedenle yardım istemedi. Ciddi yan etki görülmedi. Aktif ve “sham” TDAS grupları karşılaştırıldığında yan etki oranları benzerdi (Tablo 4.20). Hem aktif ve hem “sham” TDAS uyarımının başlangıcında olup geçen ılımlı bir karıncalanma hissi en sık yan etkiydi, bunu ikinci sırada kaşınma yan etkisi izledi. Aktif ve “sham” grupları arasında karıncalanma ve kaşınma yakınması açısından anlamlı istatistiksel farklılık yoktu.

Aktif TDAS uyarı alan grupta 2 (%6) hasta, tüm TDAS uyarımı süresince yanma hissettiğini ve cihazdan ayrılınca yanma hissinin geçtiğini söyledi. Her iki hastanın da allodinisi vardı, birinin allodinisi şiddetliyen (allodini soru anket puanı>9), diğerinin allodinisi hafif şiddetteydi.

Aktif grupta 2 (%6) hastanın TDAS uyarımı sonrası bulantısı oldu. Hastalardan birinde bulantı uyarımdan sonra 1 saat içinde tamamen gerilemişti, hastanın allodinisi yoktu. Diğer hastanın allodinisi vardı ve bulantısı uyarımdan sonra bir hafta sürmüştü, bulantısı hafif şiddetteydi farmakolojik tedavi gereksinimi olmamıştı.

Tablo 4.20: Aktif ve “Sham” TDAS Alanlar Arasında Yan Etki Karşılaştırma.

	Aktif	“Sham”	<i>p</i> *
Karıncaalanma	7 (%19)	10 (%24)	,602
Kaşınma	3 (%12)	3 (%7)	,868
Yanma	2 (%6)	0	
Bulantı	2 (%6)	0	
Toplam yan etki	14 (%39)	13 (%32)	,510

*Karşılaştırmalar ki-kare testi ile yapıldı.

4.9. EN RAHATSIZ EDİCİ MİGREN EŞLİKÇİ SEMPTOM

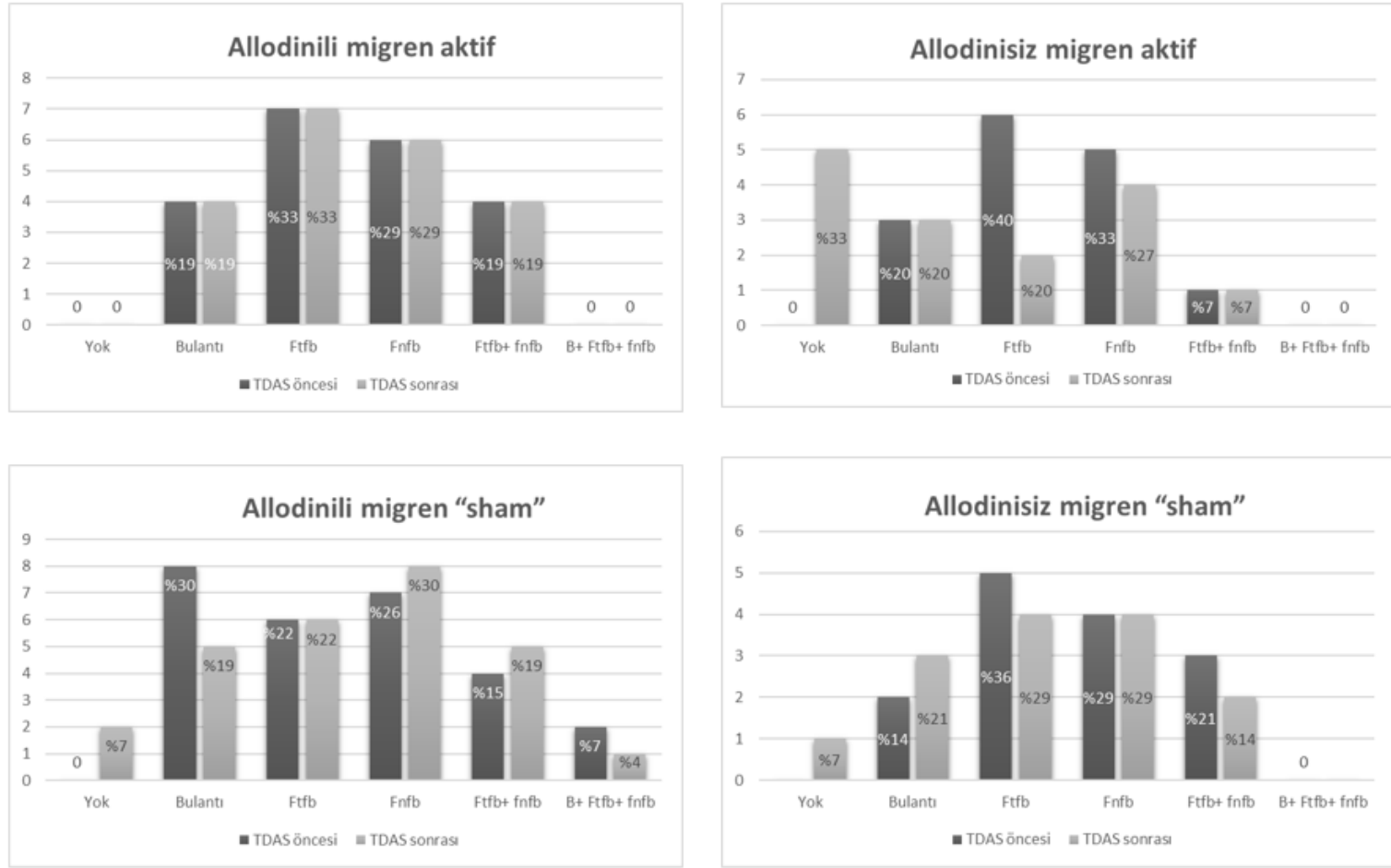
TDAS öncesi ve sonrası aktif-“sham” uyarı almalarına göre allodinili ve allodinisiz dört alt-grubun en rahatsız edici migren eşlikçi semptomlarının dağılımı benzerdi (**Tablo 4.21**). Dört alt-grup kendi TDAS öncesi başlangıç semptomlarıyla karşılaştırıldığında yalnız A-/a grubunda en rahatsız eden semptomlarından fotofobi sıklığının azaldığı, diğer gruplarda semptomlarda anlamlı değişim olmadığı izlendi (**Şekil 4.15**). TDAS sonrası en rahatsız eden eşlikçi semptomun niteliği değişmemişti.

Tablo 4.21: Allodinili ve Allodinisiz Migren Hastaları TDAS Aktivliğine Göre Gruplandırıldığında TDAS Öncesi En Rahatsız Edici Migren Eşlikçi Semptomlarının Dağılımı.

	Allodinili migren aktif (n=21)		Allodinili migren “sham” (n=27)		Allodinisiz migren aktif (n=15)		Allodinisiz migren “sham” (n=14)		p^*	p^{**}	p^a	p^b	p^c	p^d
	TDAS öncesi	TDAS sonrası	TDAS öncesi	TDAS sonrası	TDAS öncesi	TDAS sonrası	TDAS öncesi	TDAS sonrası						
Yok	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	2 (%7)	0 (%0)	5 (%33)	0 (%0)	1 (%7)						
Bulantı	4 (%19)	4 (%19)	8 (%30)	5 (%19)	3 (%20)	3 (%20)	2 (%14)	3 (%21)						
Ftfb	7 (%33)	7 (%33)	6 (%22)	6 (%22)	6 (%40)	2 (%13)	5 (%36)	4 (%29)						
Fnfb	6 (%29)	6 (%29)	7 (%26)	8 (%30)	5 (%33)	4 (%27)	4 (%29)	4 (%29)	,821	,470	1	,785	,034	,180
Ftfbi+ fnfb	4 (%19)	4 (%19)	4 (%15)	5 (%19)	1 (%7)	1 (%7)	3 (%21)	2 (%14)						
B+ Ftfb+ fnfb	0 (%0)	0 (%0)	2 (%7)	1 (%4)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)						

Alt-gruplar arasında *TDAS öncesi ve **sonrası karşılaştırma ki-kare testi ile; ^aAllodinili migren aktif, ^bAllodinili migren “sham”, ^cAllodinisiz migren aktif ve ^dAllodinisiz migren “sham” gruplarının kendi başlangıç değerlerine göre TDAS sonrası değişimlerinin karşılaştırmaları Wilcoxon testi ile yapıldı. Ftfb: fotofobi; Fnfb: fonofobi; B: Bulantı.

Şekil 4.15: Allodinili ve allodinisiz grupların aldıkları TDAS uyarımına göre dört alt-grubunda en rahatsız eden migren eşlikçi semptomlarının TDAS öncesi ve sonrası dağılımı. Allodinisiz migren aktif grubunda fotofobi sıklığı azaldı.



Gruplar arası karşılaştırmada, TDAS öncesi ve sonrası aktif ve “sham” grupların migren eşlikçi semptomlarının şiddetleri benzerdi. Hem aktif hem “sham” grubun migren eşlikçi semptom şiddetleri kendi başlangıç değerlerine kıyasla azaldı (**Tablo 4.22**).

Tablo 4.22: TDAS Aktif ve “Sham” Grupların Migren Eşlikçi Semptomların Şiddet Değişimi.

Gruplar	Şiddet	Bulantı-Kusma		P*	Fotofobi		P*	Fonofobi		P*
		TDAS öncesi	TDAS sonrası		TDAS öncesi	TDAS sonrası		TDAS öncesi	TDAS sonrası	
Aktif (n=36)	0	12 (%33)	18 (%50)	,004	2 (%6)	8 (%22)	,001	3 (%8)	7 (%19)	,005
	1	7 (%19)	6 (%17)		3 (%8)	5 (%14)		3 (%8)	5 (%14)	
	2	4 (%11)	4 (%11)		7 (%19)	9 (%25)		6 (%17)	9 (%25)	
	3	13 (%36)	8 (%22)		24 (%67)	14 (%39)		24 (%67)	15 (%42)	
“Sham” (n=41)	0	7 (%17)	16 (%39)	,002	4 (%9)	8 (%20)	,012	2 (%5)	6 (%15)	,012
	1	4 (%9)	8 (%20)		5 (%12)	5 (%12)		4 (%9)	6 (%15)	
	2	10 (%24)	7 (%17)		3 (%7)	6 (%15)		4 (%9)	4 (%9)	
	3	20 (%49)	10 (%24)		29 (%70)	22 (%54)		31 (%76)	25 (%61)	
P**		,074	,411		,950	,330		,343	,189	

Grupiçi Karşılaştırmalar *Wilcoxon testi ile; gruplar arası karşılaştırmalar **Mann Whitney U testi ile yapıldı.

TDAS sonrası grupların kendi TDAS öncesi başlangıç değerlerine göre A+/a ve A+/s gruplarında bulantı şiddeti; A+/a, A+/s ve A-/a gruplarında fotofobi şiddeti; A+/s ve A-/a gruplarında fonofobi şiddeti azalmıştı (**Tablo 4.23**). A-/s grubundan eşlik eden semptom şiddetinde değişim olmamıştı. Dört grubun gruplar arası TDAS sonrası semptom şiddetleri karşılaştırıldığında “post-hoc” analizde A-/a grubunun fonofobi şiddeti, A+/a ve A+/s gruplarına göre daha düşüktü (sırasıyla $p=0,014$ ve $p=0,011$).

Tablo 4.23: Allodinili ve Allodinisiz Migren Hastaları TDAS Aktivliğine Göre Gruplandırıldığında Migren eşlikçi Semptomların Şiddet Değişimi.

Gruplar	Şiddet	Bulantı-Kusma		P^*	Fotofobi		P^*	Fonofobi		P^*
		TDAS öncesi	TDAS sonrası		TDAS öncesi	TDAS sonrası		TDAS öncesi	TDAS sonrası	
Allodinili migren aktif (n=21)	0	5 (%24)	7 (%33)	,023	1 (%5)	2 (%10)	,030	0	0	,083
	1	3 (%14)	4 (%19)		1 (%5)	3 (%14)		1 (%5)	4 (%19)	
	2	4 (%19)	4 (%19)		4 (%19)	6 (%29)		5 (%24)	6 (%29)	
	3	9 (%43)	6 (%29)		15 (%71)	10 (%48)		15 (%71)	11 (%52)	
Allodinili migren “sham” (n=27)	0	1 (%4)	10 (%37)	,001	4 (%15)	6 (%22)	,041	2 (%7)	3 (%11)	,036
	1	3 (%11)	7 (%26)		2 (%7)	3 (%11)		1 (%4)	5 (%19)	
	2	6 (%22)	4 (%15)		1 (%4)	3 (%11)		1 (%4)	1 (%4)	
	3	17 (%63)	6 (%22)		20 (%74)	15 (%56)		23 (%84)	18 (%67)	
Allodinisiz migren aktif (n=15)	0	7 (%47)	11 (%74)	,063	1 (%7)	6 (%40)	,016	3 (%20)	7 (%47)	,024
	1	4 (%27)	2 (%13)		2 (%13)	2 (%13)		2 (%13)	1 (%7)	
	2	0 (%0)	0 (%0)		3 (%20)	3 (%20)		1 (%7)	3 (%20)	
	3	4 (%27)	2 (%13)		9 (%60)	4 (%27)		9 (%60)	4 (%27)	
Allodinisiz migren “sham” (n=14)	0	6 (%42)	6 (%42)	1	0	2 (%14)	,157	0	3 (%21)	,157
	1	1 (%7)	1 (%7)		3 (%21)	2 (%14)		3 (%21)	1 (%7)	
	2	4 (%29)	3 (%21)		2 (%14)	3 (%21)		3 (%21)	3 (%21)	
	3	3 (%21)	4 (%29)		9 (%64)	7 (%50)		8 (%57)	7 (%50)	

Grupiçi karşılaştırmalar *Wilcoxon testi ile yapıldı.

5. TARTIŞMA

Bilgilerimize göre bu çalışma *santral duyarlılaşmayı* yansıttığı bilinen allodinili ve allodinisiz grupları dikkatle ele alarak, migren profilaksisi üzerine TDAS etkinliğini değerlendiren ilk araştırmadır. Hem allodinili hem allodinisiz bireylerde migren atak özelliklerinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme görülmüştür. Birincil sonlanım noktamız olan atak sayısında “sham” gruba kıyasla anlamlı azalma vardır ve allodinili olmak atak sayısının tedaviye yanıtılığını azaltmaktadır. Bununla birlikte, atak sayısında %50 azalma şeklinde tedavi yanıtılığı “sham” gruba benzerdir. Öte yandan sekonder sonlanım noktamız olan başağrılı gün sayısı, başağrısı süresi ve semptomatik ilaç kullanımında azalma, allodinili ve allodinisiz migrenlilerde hem TDAS öncesine kıyasla hem de “sham” uyarım alan gruba kıyasla anlamlı derecede azalmıştır. Atak şiddeti üzerine ise etkinlik gösterilememiştir. Çarpıcı olarak TDAS alan hastaların MIDAS skorları “sham” gruba kıyasla belirgin oranda daha fazla iyileşme göstermiştir.

Migren üzerine TDAS etkinliğini değerlendiren önceki çalışmalar yalnızca aktif ve “sham” grubun atak özelliklerindeki sayısal değişimleri karşılaştırmış, TDAS’ın migren profilaksisi üzerine bildirdikleri olumlu sonuçları bu analizler üzerinden yorumlamışlardır ama son yıllarda önemsenen %50 tedavi yanıtılığını bildirmemişlerdir (**DaSilva ve ark., 2012; Andrade ve ark., 2017; Auvichayapat P ve ark., 2012; Antal A ve ark., 2011; Przeklasa-Muszynska A ve ark., 2017; Wickmann F ve ark., 2015; Rocha S ve ark., 2015**). Birincil sonlanım noktamızı çalışmamızın başlangıcında alışılmış olan şekilde aylık atak sıklığı olarak seçtik fakat son zamanlarda migren profilaksisi etkinlik ölçütü olarak migren ile ilişkili başağrılı gün sayısı için %50 tedavi sonrası azalma yanıtının kullanılması önerilmektedir (**Tfelt-Hansen P ve ark., 2019**). Sonuçlarımız allodini var olsa bile migren profilaksisinde, M1 bölgesi üzerine uygulanan TDAS (M1-TDAS) uyarımının etkin ve iyi tolere edilebilen bir yöntem olduğunu göstermiştir ancak allodini varlığı tedaviye yanıtılığını azaltmaktadır.

5.1. M1-TDAS'ın allodini ve migren atak özellikleri üzerine etkinliği

Allodini varlığı daha sık migren atağı ve daha bozulmuş yaşam kalitesi ile ilişkilendirilmiştir (**Lipton ve ark., 2008**). Allodinisizlere kıyasla allodinili migreni olanların, ağrı eşiğinin daha düşük olması nedeniyle ataklarının daha sık tetiklendiği öne sürülmüştür (**Baldacci ve ark, 2013**). Bunu destekler nitelikte fonksiyonel görüntüleme çalışmaları ile interiktal dönemlerde bile migrenli bireylerin beyinin duysal uyarana aşırı-yanıtlı olduğu gösterilmiş (**Schwedt TJ ve ark., 2015a**) ve allodininin analjezik düzenleyici mekanizmanın bozulmasına bağlı olduğu öne sürülmüştür (**Russo A ve ark., 2017b**) göstermiştir. Bu klinik çalışmalar migren ataklarının önlenmesinde allodini varlığının değerlendirilmesinin önemini vurgulamaktadır.

Migren atağının başlamasının ardından 60-120 dakika içinde trigeminoservikal kompleks nöronlarının duyarlılaşması gerçekleşmesi allodiniyi ortaya çıkarmaktadır (**Burstein R ve ark., 2010**). Allodini varlığından migren atağı sırasında triptanlar, NSAİ ve opioidler gibi akut semptomatik migren tedavilerine yanıt yetersizdir (**Lipton ve ark., 2017**). Allodini için karar birliğine varılmış bir tedavi protokolü olmadığı için alternatif tedavilerin araştırılması önem taşımaktadır.

Çalışmamızdaki allodinili migren prevalansı (%62), migrenli büyük bir grubu değerlendiren çalışma ile ve ülkemizde yapılan geniş bir prevalans çalışması sonuçları ile benzerdir (**Lipton RB ve ark., 2008; Baykan B ve ark., 2016**). Allodinili bireylerde başağrılı gün sayısı ve başağrısı süresinde azalma ve tedavi yanıtıllığı açısından allodinisiz grupla aynı etkinlik görülmüştür. Ancak atak sayısına göre %50 tedavi yanıtıllığı allodinisiz grupta daha yüksek bulunmuştur, bu nedenle profilaktik TDAS tedavisinin faydalarının allodini varlığından etkilenmiş olduğu ileri sürülebilir. Ayrıca TDAS sonrası allodinili bireylerin allodini puanlarında başlangıca ve “sham” gruba kıyasla düşme vardır. Bu bulgular, M1-TDAS uyarımının allodiniyle alakalı duysal nöronlardaki *santral duyarlılaşmada* azalma yapabileceği hipotezini desteklemektedir.

5.2. M1-TDAS'ın allodinili migren profilaksisinde olası etkinlik mekanizması

Anodal TDAS çalışmaları çeşitli ağrılar üzerine M1'in analjezik etkinliğini bildirmiştir (**Fregni F ve ark., 2006a; Fregni F ve ark., 2006b; Antal A ve ark., 2010; Auchiyapat ve ark., 2012**). M1-TDAS'ın analjezik etkinliğinin DLPFC lokasyonu ile kıyaslandığında etkinliğine dair çelişkili sonuçlar vardır: **Fregni F ve ark (2006a)** fibromiyaljiye M1'in DLPFC'den analjezi sağlama açısından daha etkili olduğunu söylerken, **Andrade ve ark. (2017)** kronik migrende DLPFC uyarımının M1'den daha etkili olduğunu bildirmiştir. Ancak fonksiyonel görüntülemeye duysal ağda M1'in DLPFC'den daha güçlü fonksiyonel bağlantıları gösterilmektedir (**Sankarasubramanian V ve ark., 2017**). TDAS anodal ve katodal iki elektrod altından beyin aktivitesini modüle ettiğinden, anodal M1 değil, katodal sağ supraorbital stimülasyonunun ağrı kesici etkisi olabileceği iddia edilebilir. Ancak daha önceki çalışmalarda katodal sağ supraorbital referans elektrodu ile farklı iki anodal elektrod pozisyonu karşılaştırıldığında etkinlik kaybı olduğu görülmüştür (**Boggio ve ark., 2007; Andrade ve ark., 2017**), bu da esas etkin uyarının anod olduğuna işaret etmektedir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlardan olan TDAS'ın migren süresi ve başağrılı gün sayısını azaltma mekanizması M1 üzerinde aktivite modülasyonu ile ilişkili olabilir. Ancak bir alanı etkileyen beyin stimülasyonunun bağlantılı alanları veya daha uzak alanları nasıl etkileyebildiği bilinmemektedir. Nöromodülasyon tekniklerinin başağrısı için tedavi değerini inceleyen bir meta-analiz, TDAS kullanan dört randomize kontrollü çalışmayı incelemiş, migrenli hastalarda M1-TDAS'ın başağrısı şiddeti ve sıklığını azalttığını bulmuştur (**Feng Y ve ark., 2019**). Farmakolojik çalışmalarda TDAS'ın stimülasyon süresince membran istirahat potansiyelinin niteliğini değiştirerek ve sinaptik transmisyonu modifiye ederek (LTP ve LTD benzeri mekanizmalar) kortikal eksitabiliteyi değiştirdiği gösterilmiştir (**Liebetanz ve ark., 2002; Nitsche ve ark., 2003b**).

TDAS'ın yüzeyel korteks katmanlarını etkilediği genel kabul görmekteyse de (**Nitsche MA ve ark., 2005**), derin beyin yapıları üzerine etkisi dışlanamaz.

TDAS, bir diğer noninvazif nöromodülasyon tekniği olan TMS'nin aksine tek bir alana odaklanmaz, elektrod altında kalan geniş bir nöronal alanı etkiler. Bu nedenle **DaSilva ve ark. (2012)**, TDAS için homotopik bir açıklama yapılamayacağına dikkat edilmesi gerektiğini vurgulamıştır. Ağrının duysal ayırımından sorumlu beyin bölgeleri somatosensöriyel korteks, insülanın arka kısmı ve talamus iken ağrı modülasyonuna M1, DLPFC ve kuneiform nükleus da katılır (**Chen JL ve ark., 2013; Vaseghi ve ark., 2015; Cummiford CM ve ark., 2016**). Fonksiyonel görüntülemelerde TDAS sonrası M1 ile talamus ve somatosensöriyel korteks arasında fonksiyonel bağlantılar artmıştır (**Sankarasubramanian V ve ark., 2017**). Dahası migrende, M1-TDAS'ın kortikal yapılar kadar, derin yapılar olan singulat, insüla, talamus ve beyinsapında da subkortikal iletimi tetiklediği gösterilmiştir (**DaSilva ve ark. 2012**). Bu nedenle, ağrı kontrolünde merkezi bir yeri olan ve ağrı yolağının diğer kortikal ve subkortikal alanlarla bağlantısında rol oynayan M1'in lokal kortikal eksitabilitesi TDAS ile değiştirilerek, ağrı kontrolü sağlanmış olabilir.

Migren mekanizmaları çok sayıda araştırmaya rağmen tam olarak açıklığa kavuşturulamamış ve patofizyolojisinde çeşitli hipotezler öne sürülmüştür. Primer kortikal hipereksitabilite (**Aurora SK ve ark., 1999; Aurora SK ve ark., 2003; Gerwig M ve ark., 2005; Aurora Sk ve ark., 2007**), azalmış kortikal inhibisyon (**Aurora Sk ve ark., 2005; Palmer Je ve ark., 2000; Chadaide Z ve ark., 2007; Brighina F ve ark., 2009b**) ve azalmış kortikal eksitabilite (**Afra J ve ark., 1998; Bohotin V ve ark., 2002**) bu mekanizmalara örnek verilebilir.

Yaygın kortikal hipereksitabilitenin ataklar sırasında allodini gelişimi eğilimini açıklayabileceği düşünülmektedir (**Schwedt TJ ve ark., 2015**). Çeşitli ağrı sendromlarında kortikal inhibisyonun bozulmuş olabileceğinden bahsedilmektedir (**Lefaucheur JP, 2006; Chadaide Z ve ark., 2007**). Primer motor korteks eksitasyonunu arttıran anodal TDAS uyarının bozulmuş inhibitör mekanizmaları düzeltebileceği öne sürülmüştür (**Dasilva ve ark., 2012**). Çalışmamızda gözlemlediğimiz analjezik etkiler, bizim M1'i hedefleyen TDAS montajımızın *santral duyarlılaşma* ile ilişkili allodinide, bozulmuş kortikal inhibitör süreci düzeltilmesi ile ilişkili olabilir.

Migrende bozulmuş kortikal inhibisyonu gösteren elektrofizyolojik çalışmalar vardır. TMS ile motor ve görsel kortekslerde inhibitör devrelerin yetersizliğine dair kanıtlar bulunmaktadır (**Khedr EM ve ark., 2006**). Bir motor uyarılmış potansiyel (MEP) çalışmasında sağlıklı kontrollere kıyasla migrenlilerde intrakortikal inhibisyon seviyesi düşük bulunmuştur (**Brighina F ve ark.;2009a**). Azalmış kortikal inhibisyon için bir diğer kanıt olarak da normal bireylere kıyasla migrenli bireylerde fosfen eşiğinin daha düşük olması gösterilmektedir (**Brighina F ve ark., 2010; Brigo F ve ark., 2013**).

Migren patofizyolojisinden kortikal hipereksitabilitenin sorumlu olduğu hipotezi ile üç çalışmada V1'e farklı uyarım şiddeti, seans süresi ve seans sayılarıyla katodal (inhibitör etki) TDAS uyarımı yapılmıştır (**Antal A ve ark., 2011; Rocha S ve ark., 2015; Wickman F ve ark., 2015**). Katodal V1 uyarımı yapan çalışmalarda yalnız **Antal A ve ark. (2011)** tarafından "sham"e kıyasla baş ağrısı şiddetinde azalma saptanmış, diğer çalışmalarda "sham" ile fark görülmemiştir. Bu çalışmalarda elde edilen minör veya negatif sonuçlar muhtemelen altta yatan mekanizma ile ilgili yanlış varsayıma bağlı olabilir.

Migren patofizyolojisinde daha yeni bir hipotez de korteksin duysal uyarılara hipereksitabl değil hiperresponsif yani artmış yanıtlı olduğunu var saymaktadır (**Coppola G ve ark., 2007**). Patern görsel uyarılmış potansiyel çalışmaları migrenli bireylerde düşük preaktivasyon seviyesi ve habitüasyon kaybı göstermektedir (**Schoenen J, 1996**). Tekrarlayan duysal uyarana karşı uyarılmış potansiyellerde habitüasyon kaybının, artmış yanıtlılığı yansıttığı düşünülmektedir (**Coppola G ve ark., 2009**) ancak bunun kortikal inhibisyonun azalmasıyla ilişkili olduğu da öne sürülmüştür (**Coppola G ve Schoenen J, 2012**). Açık etiketli bir çalışmada çalışmacılar preaktivasyon seviyesini yükseltmek için V1'e anodal (eksitator etki) TDAS uyarım yapmış ve görsel uyarılmış potansiyellerde habitüasyonu normale döndürmüşlerdir (**Vigano ve ark. 2013**). Klinik izlemde de migren atak sıklığı, baş ağrılı gün sayısı, semptomatik ilaç alımı azalmış ve atak süresi kısalmıştır. Bunlar içerisinde en belirgin iyileşme baş ağrılı gün sayısı ve atak süresindedir.

5.3. M1-TDAS'ın kronik migren ve ilaç aşırı kullanım başağrısı üzerine etkinliği

Kronik migrende korteks eksitabilitesi ile ilgili yapılan elektrofizyolojik çalışmalar epizodik migrende elde edilenlerden farklılık gösterir. Kronik migrende interiktal dönemde, epizodik migrenin iktal dönemindeki gibi hipereksite yanıtlar ve normal habitüasyon görüldüğü ve tedavi sonrasında kronik migrende interiktal hipoeksite yanıtlar ve habitüasyon kaybı (**Chen ve ark., 2012**) elde edildiği için kronik migrenin “*bitmeyen bir atak*” olduğu düşünülmektedir (**Schoenen J, 2011**). Bunun nedeninin, daha az çalışan kortikal inhibitör internöronlar nedeniyle kortikal eksitabilite artışı olduğu öne sürülmüştür (**Coppola G ve Schoenen J 2012**). Kronik migrende M1-TDAS'ı inceleyen ikisi randomize kontrollü üç çalışmada, araştırmacılar bizim çalışmamızda kullandığımızdan daha fazla sayıda seans uygulayarak olumlu sonuçlar almışlardır (**Dasilva AF ve ark., 2012; Andrade SM ve ark., 2017; Alhassani G ve ark., 2017**). Paralel olarak çalışmamızda kronik migren hastalarının %50 tedavi yanıtıllığı olumludur ve epizodik migren hastalarına benzerdir. Anodal M1-TDAS'ın *santral duyarlılaşma* ile ilişkili iki durum olan kronik migren ve allodinide etkin olması migren patofizyolojisinde kortikal inhibitörlerin yetersizliği hipotezini destekleyebilir. Kronik migrenin yaşam kalitesine çok daha olumsuz etkisi olduğu düşünüldüğünde TDAS çalışmaları önem taşımaktadır.

İAKB kronik başağrılarınin yaklaşık yarısını oluşturan ve ciddi kısıtlılık ve mali yük yaratan bir durumdur ancak “wash out” dışında görüş birliği olan bir tedavi seçeneği yoktur (**Munksgaard SB ve ark.; 2019**). Daha önce TDAS'ın İAKB üzerine etkinliğini incelenmemiştir. Çalışmamızda başlangıçta her iki grupta İAKB dağılımı benzerken, her iki gruba da “wash out” önerilmiş ve aktif TDAS uyarımı sonrasında hiç İAKB görülmemiştir, buna karşın “sham” grubunda ilaç aşırı kullanımı kaybolmamıştır. Bulgularımız, İAKB olgu sayımız kısıtlı olsa da TDAS uygulamasının İAKB tedavisi için “wash out” yaklaşımına ek olarak köprü tedavisinde olumlu bir yöntem olduğunu düşündürmektedir. Bu açıdan daha geniş İAKB gruplarıyla odaklanmış geniş çalışmaların yararlı olacağı düşünülmüştür.

5.4. M1-TDAS'ın migren eşlikçi semptomlar üzerine etkinliği

Migrende birçok duysal fonksiyonda bozukluk olur, bu da kendini allodini ve migren eşlikçi semptomlar (bulantı, fobiler) şeklinde gösterir. Özellikle, uyarılmış potansiyel çalışmaları migrenli bireylerde interiktal habitüasyon kaybı (**Brighina F ve ark., 2009b**) ve artmış eksitabilite varlığı gösterdiğinden (**Magis D ve ark., 2016**), genel olarak, migrendeki bu duysal fonksiyon bozukluklarının kortikal alanlarda lokal bir bozukluk olduğu şeklinde yorumlanmıştır. Ancak son olarak fotofobinin patofizyolojik sürecinin görsel yolların daha alt seviyelerinde olabileceğine dair kanıtlar ortaya sunulmuştur (**Evans RW ve Digre KB, 2003; Nosedá ve ark., 2019**). Buna paralel olarak, fonksiyonel görüntüleme de fotofobi sırasında trigeminal gangliyon, trigeminal nükleus kaudalis, ventroposteriomedial talamus ve anterior singulat kortekste aktivite artışı göstermektedir (**Moulton EA ve ark., 2009**).

Hasta grubumuzun TDAS sonrası bir aylık izleminde migren eşlikçi semptomları aynı karakterde devam etmiş, yalnızca aktif uyarım alan allodinisiz grupta fotofobi sıklığı azalmıştı. Görsel korteksten uzak bir alandan uyarım yaptığımız halde fotofobinin azalmış olması, fotofobinin patolojik sürecinin bir boyutunun beyinin daha derin yapılarında yer aldığını desteklemektedir. Allodinisiz bireylerde fayda edip, allodinilerde fayda göstermemesi, *santral duyarlılaşma* dolayısıyla nöronal plastisite değişimine bağlı olabilir, bu bağlamda tekrarlayan seanslarla nöronal plastisiteyi normalize ederek fotofobiye fayda edip etmediği araştırılmalıdır.

5.5. M1-TDAS'ın yaşam kalitesi, depresyon ve anksiyete üzerine etkinliği

Migrenli bireylerin fonksiyonel kapasite, fiziksel aktiviteler, ağrı ve mental sağlık açısından yaşam kalitesi azalmıştır (**Peixoto RM ve ark., 2012**). Özellikle allodinili migrenlilerde daha yüksek MIDAS skorları ile giden kısıtlılık daha fazladır (**Bigal ME ve ark., 2008**). Diğer kronik hastalıklarda olduğu gibi TDAS ile ağrının azaltılması yaşam kalitesini iyileştirecektir (**Jales Junior LH ve ark.,**

2015). Bu nedenle migren profilaksisinde sadece atak sayısı ve başağrılı gün sayısını azaltmak amaçlanmaz, aynı zamanda bireyin yaşam kalitesini iyileştirmek ve migren kaynaklı kısıtlılıklarını azaltmak da hedeflenir. Çalışmamızda, TDAS öncesinde allodinili bireylerde MIDAS puanları daha yüksekken, allodiniden bağımsız olarak TDAS sonrasında “sham” gruba kıyasla anlamlı derecede iyileşme görülmüştü, bu da uygulamamızın hastalıkta semptomatik olarak tedavi edici özelliği yanı sıra yaşam kalitesinde de düzelme sağlayıcı olduğunu vurgulamaktadır.

Çalışmamızda MIDAS’ın aksine SF-36 sonuçları bize yol gösterici olmamıştır. MIDAS migren için tasarlanmış ve geçerliliği ortaya konmuş bir ankettir (**Stewart W ve ark., 2001**), ancak SF-36 migrene özgül değildir, bu nedenle çalışmamızda SF-36 sonuçları ile klinik iyileşme paralellik göstermemiş olabilir. Allodinili migrenlilerde “sham” grubunda kendi başlangıç MIDAS değerine göre iyileşme olmuştu. Ek olarak, SF-36 ile ilgili çeşitli parametrelerde allodinili ve allodinisiz hem aktif hem “sham” gruplarında iyileşme saptandı. Bu iki verimiz TDAS’ın yalnız terapötik etki ile değil aynı zamanda plasebo güçlendirici olarak da yaşam kalitesinde iyileşmeyi olumlu etkilediğini akla getirmektedir.

Migrende allodini semptomları, anksiyete ve depresyon ile ilişkilidir (**Bigal ME ve ark., 2008; Tietjen GE ve ark., 2009**). Çalışmamızda da allodinili hastaların TDAS öncesi depresyon ve anksiyete skorları allodinisiz bireylerden daha yüksekti. TDAS sonrasında, hem aktif hem “sham” grupta depresyon ve anksiyete skorlarında iyileşme saptandı. Depresyon tedavisinde TDAS etkinliğini inceleyen çalışmalar bulunmaktadır; veriler DLPFC üzerinden uyarımların etkin olduğunu göstermiştir (**Zhao H ve ark., 2017**) ve uyarımdan saatler sonra da kortikal eksitabilite modüle olabildiğinden farmakoterapiye alternatif bir tedavi olacağı öne sürülmüştür. Önceki çalışmalarda ise M1 uyarımı ile depresyonda etkinlik gösterilememiştir. Hasta grubumuzda aktif ve “sham” uyarım sonrasında benzer etkinlik olması depresyon ve anksiyete üzerine M1-TDAS uygulamanın plasebo etkisi olarak da yorumlanabilir.

5.6. M1-TDAS'ın farmakolojik profilaksi ile beraberliği

Propranolol, flunarizin, amitriptilin ve topiramet migren profilaksisinde etkinliği kanıtlanmış ve sıkça kullanılan başlıca farmakolojik ilaçlardır (**Goadsby PJ ve Sprenger T, 2010**). Profilaktik ilaç kullanan hastaların yaklaşık yarısında baş ağrısı sıklığında %50 azalma beklenebilir. Depresyon hastalarında, sertralin kullanımı sırasında TDAS uygulanmasının ilaç dozunu düşürmeyi sağladığı gösterilmiştir (**Brunoni A ve ark., 2011a**). Benzer şekilde **Przeklasa-Muszynska A ve ark.'ları (2017)** ilaç tedavisine dirençli migren hastalarını inceleyen TDAS çalışmasında, olguların %72'si antiepileptikler dahil profilaksi kullanmaya devam etmiş ve TDAS sonrası migren tedavisinde olumlu sonuçlar elde etmişlerdi.

Çalışmamızda hastaların %42,8'i farmakolojik profilaksi seçeneklerini kullanmaktaydı. Kortikal eksitabiliteyi etkileyebilecek antiepileptik ajanları kullanan bireyler, sonuçları değiştirebileceğinden protokolümüzde çalışma dışı bırakılmıştı. Profilaktik ilaçlar en az 3 aydır düzenli şekilde kullanılmaktaydı ve çalışma süresince doz değişimine izin verilmedi. Buna rağmen, devam etmekte olan farmakolojik profilaktik tedavinin de migren atak özellikleri üzerine etkisi olabileceği düşünülerek; tedavi yanıtıllığı olan ve olmayan hastalar profilaksi kullanım durumlarına göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak yine fark olmadığı gösterildi. Bu nedenlerle migren özelliklerinde iyileşmenin, kullanılmakta olan profilaktik ilaçlara değil, TDAS'ın profilaktik etkinliğine atfedilebileceği veya TDAS'ın farmakolojik tedaviye ek bağımsız katkısının varlığı düşünülebilir. Ayrıca ilaç etkileşimi gibi bir sorun da olmadığından TDAS'ın ilaçlarla profilakside kolayca kombine edilebileceği akılda tutulmalıdır.

5.7. Yan etkiler

Çalışma sürecinde hastaların herhangi birinde ciddi yan etki gözlenmemiştir. Yine TDAS çalışmalarında en sık bildirilen yan etki olan kızarıklık gibi cilt yan etkileri de hastalar tarafından dillendirilecek yakınmaya

sebeup olmamıştır. Sağlıklı ve hasta popülasyonu ile TDAS kullanılan yüzden fazla çalışmada hiç ciddi yan etki izlenmemiştir (**Nitsche MA ve ark., 2008**). Önceki çalışmalarda bildirilen TDAS uygulaması sırasında ve sonrasında çeşitli nahoş hisler vardır. Yayınlarda 550’den fazla olguda görülen yan etkiler M1 ve diğer kortikal elektrod yerleşimlerinde uyarım sırasında elektrod altında ılımlı karıncalanma hissi (%70), elektrod altında hafif kaşınma hissi (%30) ve ılımlı yorgunluktur (%35) (**Poreisz C ve ark., 2007**). Uyarım sonrasında ise başağrısı (%11,8), bulantı (%2,9) veya insomnia (%0,98) bildirilmiştir. Yan etkileri değerlendiren çalışmalarda aktif ve “sham” gruplar arasında yan etkiler benzerdir (**Gandiga PC ve ark., 2006; Brunoni AR ve ark., 2011b; Tadini L ve ark., 2011; Antal A ve ark., 2011**). Ancak tek bir çalışma (**Kessler SK ve ark., 2012**) yan etkileri ileri dönük değerlendirdiğinde karıncalanma (%76), kaşınma (%68), yanma hissi (%54) ve ağrıyı (%25) ılımlı şiddette ancak “sham” gruba kıyasla aktif grupta daha yüksek oranda gözlemiştir.

Çalışmamızda yan etkiler önceki çalışmalarla uyumludur; yan etkiler düşük oranda ve geçici olarak görülmüş, aktif-“sham” grupları arasında farklılık göstermemiştir. Uyarım sırasında yanma hissi olan bireylerin yalnız aktif uyarım alan allodinili hastalar olmasının, allodininin klinik prezentasyonu ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Önceki çalışmalarda yanma hissi olan hastalar için allodini varlığı incelenmediğinden belirtilmemiştir. Bu açıdan çalışmamız bir yan etkisi çeşidine farklı bir açılım getirmiştir.

Dahası olası ilaç yan etkilerinin sorun olacağı komorbid durumları olan kişilerde ve teratojenez riski nedeniyle gebelik planlayan kadın hastalar için de TDAS olumlu görülmektedir.

5.8. M1-TDAS’ın migren tedavisinde kullanılan diğer yöntemlerle karşılaştırılması

TDAS, migren tedavisinde FDA onayı almış bir diğer nöromodülatör teknik olan “repetatif” TMS’den (rTMS) daha ucuz olması, daha kolay uygulanabilir olması ve görece daha güvenli bir teknik olmasıyla üstündür (**Nitsche MA ve ark., 2003a**). TDAS’ın stimülasyon alanı kabaca 35 cm² olan

elektrod boyutuna denk gelir ve bu şekilde odaklanmasında yapısal sınırlanma bulunduğu için elektrod yerleşimi için noktasal hedefler kritik değildir oysa TMS bobini (“coil”) için kesin hedefleme noktası kritiktir. TDAS cihazının kolay taşınabilirliği, saçlı deride acı ve ağrı gibi hislerin genelde olmaması, cihazı migren gibi tahmin edilemeyen zamanlarda epizodik gelen ağrıların tedavisi için uygun mobil bir tedavi aracı haline getirmektedir.

Bir çalışmada başağrısında kötüleşme dolayısıyla hastaların çalışmayı yüksek oranda bırakması nedeniyle rTMS tedavisinin kronik migrende tolere edilemediği gösterilmiştir (**Teo WP ve ark., 2014**). Yazarlar bunun nedeninin altta yatan allodini olabileceğini speküle etmiş ancak allodini varlığını ne yazık ki sorgulamamıştır. Ayrıca rTMS’nin allodinideki rolünü inceleyen tek araştırmada, yalnız 10 sağlıklı gönüllünün fMRG’sinde allodini alanında değişim olmadığı görülmüştür (**Seifert F ve ark., 2010**). Ekibimizin yaptığı bir rTMS çalışmasında interiktal allodininin uygulama sonrası düzelme gösterdiği ve bu etkinin geç dönemde daha belirgin olduğu bildirilmiştir (**Ekizoğlu E ve ark., 2015**).

Kanada Başağrısı Derneği’nin kanıta dayalı migren kılavuzunda klinik deneyim ve yan etki eğilimi göz önüne alınarak şu ilaçlar migren profilaksisi için güçlü şekilde tavsiye edilmiştir: topiramat, propranolol, nadolol, metoprolol, amitriptilin, gabapentin, candesartan, riboflavin, koenzim Q10 ve magnezyum sitrat (**Pringsheim T ve ark., 2012**). Beta-blokerler; astım, periferik vasküler hastalıklar ve atriyoventriküler ileti defektlerinde kontrendikeyken, yorgunluk, uyku bozukluğu, depresyon, hafıza bozuklukları gibi davranışsal yan etkilere ve azalmış egzersiz toleransı, hipotansiyon bradikardi, impotans gibi diğer potansiyel yan etkilere sebep olabilirler (**Silberstein D, 2015**). Amitriptilin kuru ağız, konstipasyon, baş dönmesi, konfüzyon, taşikardi, bulanık görme, üriner retansiyon gibi antimuskarinik yan etkilere sıklıkla neden olur ve randomize kontrollü bir çalışmada yan etki nedeniyle ilaç bırakma %17 oranında olarak görülmüştür (**Hepp Z ve ark., 2014**). Topiramat 100 mg migren profilaksisinde flunarizin, amitriptilin ve propranolole üstün değildir (**Linde M ve ark., 2013**), ve randomize kontrollü çalışmalarda hastaların %24’ü tarafından yan etkiler nedeniyle bırakılmaktadır (**Brandes JL ve ark., 2004; Silberstein SD ve ark., 2004; Diener H ve ark., 2004**). Yan etkilerin yanı sıra, farmakolojik ajanların

günlük olarak düzenli kullanılması gerekmesi, plansız gebeliklerde teratojenite riski ve komorbiditelerde ilaç etkileşimine neden olmaları TDAS'a kıyasla diğer dezavantajlarıdır.

Daha önce allodinili ve allodinisiz migren hastalarında onabotulinumtoksinA etkinliğini inceleyen açık-etiketli bir çalışmada, her iki grupta baş ağrısı şiddetinde azalma ve 108. haftaya kadar atak sıklığında azalma benzer oranlarda görülmüştür, yalnız 108. haftada allodinili bireylerde atak sıklığında azalma daha geri plandadır (**Young WB ve ark., 2019**). Allodini varlığında migrenin akut semptomatik tedaviye de dirençli olabileceği bilinmekteyken (**Lipton RB ve ark., 2017**), acil servislerde uygulanan intravenöz metoklopramid gibi bazı akut semptomatik tedavilerin *santral duyarlılaşma* gelişmesinden sonra bile etkin olması (**Orr SL ve ark., 2016**) aslında allodini varlığının migren tedavisine direnç ile doğrudan ilişkili olmayabileceğini başka faktörlerin de mekanizmada yeri olabileceğini düşündürülebilir.

Yeni nesil farmakolojik ajanlar olan CGRP veya reseptörünü hedefleyen monoklonal antikorların yakın zamanda iyi tolere edilebilen etkin tedaviler olduğu gösterilmiştir (**Goadsby PJ ve ark., 2017b; Silberstein SD ve ark., 2017**). Günümüzde FDA onayı almış üç ajan vardır: erenumab (Aimovig), fremanezumab (Ajovy) ve galcanezumab (Emgality). Aylık veya üç aylık enjeksiyon olarak kullanılmaktadırlar. Randomize kontrollü çalışmalarda yan etkiler nedeniyle terkedilme oranları düşüktür (%2) (**Stauffer VL ve ark., 2018; Skljarevski V ve ark., 2018; Goadsby PJ ve ark., 2017b; Dodick DW ve ark., 2018a; Dodick DW ve ark., 2018b**). Ancak aylık maliyetleri çok yüksektir (yaklaşık 600\$). Hastaya maliyeti düşmediği veya sağlık sigortaları tarafından karşılanmadığı sürece, özellikle daha az gelir oranı olan ülkelerde, TDAS gibi daha ucuz tedaviler ön planda düşünülmelidir.

5.9. Plasebo yanıt ve körlüğün değerlendirilmesi

Bir meta-analizde, migren profilaksisinde tahmini plasebo yanıtın %21 olduğu bulunmuştur (**Macedo A ve ark., 2008**). Çalışmamızda plasebo yanıt bu meta-analiz ile benzerdir ve aktif TDAS uyarım alan hastalar anlamlı derece daha iyi yanıtlara sahiptir. Ek olarak, hem aktif hem “sham” grubun depresyon ve anksiyete puanları anlamlı derece iyileşmiş ve “sham” grubun SF-36 ölçek puanları bazı parametrelerde aktif gruptan bile daha iyiye gitmiştir. Plasebo yanıt, terapötik kelimeler gibi sosyal uyaranlardan etkilenir ve ilaçların aktive ettiği gibi beyin devresini ve kimyasını değiştirerek etki eder (**Benedetti F ve ark., 2011**) Plasebo yanıtı, tedavinin yeniliği ve karmaşıklığına ve ek olarak hastanın beklentisine göre yükselmektedir (**Macedo A ve ark., 2008**). Hastalarımızda, TDAS yeni önerilmiş bir migren tedavi yöntemi olduğundan hastaların beklentilerini yükselterek plasebo yanıt uyandırmış olabilir. TDAS’ın nörofizyolojik etkisinden bağımsız olarak plasebo ile iyileşmiş, memnun hastalar olması da klinik olarak daha iyi sonuçlara sebep olacaktır. Diğer profilaksi ajanlarının benzer plasebo etkinliği olsa da, TDAS kalıcı yan etkisi olmaması, diğer ilaçlarla etkileşim olmaması ve düşük maliyeti açısından diğerlerine üstündür.

Greinacher R ve ark., (2019). TDAS’da “sham” uygulamanın körlüğünü değerlendiren ayrıntılı bir çalışmada her katılımcıya 4 kez TDAS uyarımı vermiş ve uyarımlar sırasında aktif uyarı mı “sham” mı aldığını katılımcılara sorarak “sham” uygulamanın plasebo kontrol olarak yetersiz olduğu göstermişlerdir. Bu nedenle “sham” uyarının hastalarca fark edilerek körlüğün bozulması nedeniyle aktif tedavi grubunun etkinliğinin artmış olduğu iddia edilebilir ancak bu bazı nedenlerden olası değildir. İlk olarak, çalışmamızda kullandığımız TDAS protokolünün “sham” uygulama şekli, TDAS uygulaması bitimi sonrasında plasebo alıp almadığını sorgulayan kontrollü çalışmalarda güvenilir bir araç olarak gösterilmiştir (**Gandiga ve ark., 2006**). Uygulama sırasında hastaya plasebo alıp almadığını sorgulamak, bireyin sadece buna odaklanmasına neden olacağından aktif uyarının varlığını ayırt etmesi kolaylaşacaktır. İkinci olarak, tüm katılımcılarımız TDAS’a karşı naif oldukları ve sadece ya aktif ya “sham”

uyarım aldıkları için, uyarımla ilişkili duyumdaki herhangi bir potansiyel değişikliği fark edemeyecektir. Üçüncü olarak, çalışmamızda yan etki profili her iki grupta benzerdir, bu da körlüğün bozulmadığına işaret etmektedir. Son olarak, yakın zamanda 1 mA ile 20 dakikalık uyarımın FSF protokollü “sham” ile tamamen körlük sağlamadığını iddia eden bir çalışma yayınlanmıştır (**Turi ve ark., 2019**). Ancak bu çalışmada 4x4 cm elektrod kullanılmıştır oysa bizim çalışmamızda 35 cm²'lik ve daha önce güvenlik-etkinlik değerlendirmeleri yapan çalışmalarda 25-35 cm²'lik elektrodlar kullanılmıştır. Elektrod boyutu büyüdükçe akımın daha geniş alana yayılarak nüfuz edeceği düşünülürse daha küçük elektrod boyutu kullanıldığında TDAS sırasındaki geçici rahatsız edici hissin artması beklenebilir.

Protokolümüzde hastalar açısından körlemenin bozulmasının bu nedenlerle olanaksız olduğunu düşündüğümüz için doğrudan hastalara sorarak körlemeyi tahmin etmeyi değerlendirmedik. Bu nedenle bu durum çalışmamızın önemsiz de olsa kısıtlılığı olarak görülebilir.

5.10. M1-TDAS'ın migren tedavisinde uygulama protokolü

Epizodik migrende haftada 2 kez uygulanan ve 8 hafta süren anodal Oz üzerinde TDAS uyarımının bitiminden sonra; atak sıklığında, başağrılı gün sayısında ve atak süresinde azaltıcı etkisi ortalama 4,8 hafta sürdüğü gösterilmiştir (**Vigano ve ark.; 2013**). **DaSilva ve ark. (2012)** kronik migrende bir ay içerisinde 10 seans anodal M1-TDAS ile ağrı seviyesinde olumlu hatta 3 aya uzayan gecikmiş yanıt bildirmişlerdir. Çalışmamızda 3 gün ardışık anodal M1-TDAS sonrasında ortalama başağrılı gün sayısı azalma eğilimi allodinili hastalarda 2. haftada, allodinisiz hastalarda 3. haftada kaybetmiştir. Uyguladığımız protokolün allodinisiz bireylerde 3. haftada, allodinili migren hastalarında 2. haftada tekrarının tedavi etkinliğini uzatabileceği öne sürülebilir. Bunu inceleyen çalışmalar gereklidir.

TDAS çalışmalarının neredeyse tamamına yakını 2 mA ve altındaki dozlarda yapılmıştır (**Bikson M ve ark., 2016**) çünkü artan dozla artan rahatsızlık hissi bildirilmiştir (**Fertonani A ve ark., 2015**). Bunun aksine inme

hastalarında 4 mA'e kadar dozların iyi tolere edilebildiği (**Chhatbar P ve ark., 2017**), yaşlı hastalarda yüksek çözünürlüklü TDAS 2 mA ve 3 mA yan etki açısından fark olmadığı görülmüştür (**Reckow J ve ark., 2018**). Genç yaş ile yüksek TDAS dozlarının daha sık yan etkisi görüldüğü düşünülürken, son olarak 50 sağlıklı gönüllüde 4 mA TDAS'ın iyi tolere edilebildiği bulunmuştur (**Khadka N ve ark., 2019**). Başağrısı üzerine yüksek dozda TDAS incelenmemiştir, daha yüksek dozlarda etkinliğini inceleyen gelecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

5.11. Çalışmanın önemi ve kısıtlılıkları

Çalışmamızda TDAS'ın migrende profilaktik etkisini inceleyen önceki çalışmalarla oldukça benzer sonuçlar göstersek de bazı önemli farklar ve yenilikler vardır. Öncelikle, allodini gibi *santral duyarlılaşma* gelişimi sonrası oluşan bir fenomenin bile M1- TDAS ile modüle edilebileceğini ilk kez gösterdik. İkincisi, daha önceki migren çalışmalarından daha büyük bir hasta popülasyonunda çalıştık. Son olarak, daha önceki protokollerin çoğundan biraz da olsa daha kısa süreli (3 seans) bir protokolle migren üzerine etkinliği gözlemledik. Böylece hastaların sadece ayda 3 ardışık seans alması yeterli olacak ve oral tedavilerin uzun dönem kullanılma güçlüğü (ilaç unutulması gibi) veya tedavinin uzun zaman alması gibi olumsuz etkenleri az olabilecektir.

Çalışmamızın başlıca kısıtlılığı TDAS sonrası izlemin yalnız bir ay boyunca yapılmış olmasıdır. Etkinlik süresinin bir aydan uzun sürüp sürmediği, aylık veya iki aylık tekrarlayan seansların etki süresini uzatıp uzatmayacağını değerlendiren yeni çalışmalar bu alanda gereklidir ve tarafımızdan planlanmıştır. Nöromodülasyon çalışmalarında “sham” uygulamanın olası kısıtlılıkları da yukarda tartışılmıştır. Ancak gerek tipik yan etkileri olan aktif ilaç tedavilerinin (topiramatta iştah azalması veya kelime bulma güçlüğü gibi) gerekse OnabotulinumtoksinA gibi enjeksiyonların da (pitoz gelişimi vb) “sham” olarak uygulanmasının tahmin edilebilme sorunu vardır.

6. SONUÇ

Çalışmamızın sonuçları ardışık 3 seans, 20 dakikalık anodal M1-TDAS tedavisinin, aylık başağrılı gün sayısını, atak sayısını başağrısı süresini, semptomatik ilaç kullanımını ve migrene bağlı kısıtlılığı azaltmak için hem allodinili hem allodinisiz migren hastalarında etkinliğini ve güvenliğini sağlıklı bir şekilde randomize çift kör plasebo kontrollü bir klinik çalışma zemininde ortaya koymaktadır. İAKB tedavisinde “wash out” yaklaşımına ek köprü tedavisinde yardımcı olduğu düşünülmüştür. Dahası bu uygulama allodini şiddetini düşürmekte ve kronik migren hastalarında da başağrısı süresini kısaltmaktadır, bu da migren patofizyolojisinde kortikal inhibisyon yetersizliği hipotezini desteklemektedir.

TDAS tedavisi altında herhangi bir önemli yan etki görülmemiştir ve hem allodinili hem allodinisiz hastalar tedaviyi iyi tolere etmiştir. Önceki çalışmalarda da bildirilen TDAS uygulaması sırasında ve sonrasında hissedilen çeşitli nahoş hisler bu çalışmada da olgularca bildirilmiştir ancak bu yöntemin getirdiği faydalar bu etkileri şüphesiz gölgede bırakacaktır. Benzer etkinliğe sahip migren profilaksisine yönelik tedavilerden yan etki profilinin düşük olması, ucuz olması ve hastanın kısa bir eğitimle kendi kendine de uygulayabilecek olması diğer üstünlükleridir. Nöroplastisitede uzun dönem etkinliğini değerlendiren çalışmalar gerekmektedir.

KAYNAKLAR

Afra J, Mascia A, Gerard P, Maertens dN, Schoenen J. Interictal cortical excitability in migraine: a study using transcranial magnetic stimulation of motor and visual cortices. *Ann Neurol*. 1998;44:209-15.

Afridi SK, Matharu MS, Lee L, Kaube H, Friston KJ, Frackowiak RS ve ark. A PET study exploring the laterality of brainstem activation in migraine using glyceryl trinitrate. *Brain*. 2005;128:932-9.

Alhassani G, Treleaven J, Schabrun SSM. Combined transcranial and trans-spinal direct current stimulation in chronic headache: A feasibility and safety trial for a novel intervention. *Hong Kong Physiother J*. 2017;37:1-9.

Ambrosini A, Schoenen J. The electrophysiology of migraine. *Curr Opin Neurol*. 2003;16:327-31.

Ambrosini A, Kisialiou A, Coppola G, Finos L, Magis D, Pierelli F ve ark. Visual and auditory cortical evoked potentials in interictal episodic migraine: An audit on 624 patients from three centres. *Cephalalgia*. 2017;37:1126-34.

Ambrus GG, Al-Moyed H, Chaieb L, Sarp L, Antal A., Paulus W. The fade-in–short stimulation–fade out approach to sham tDCS –reliable at 1 mA for naive and experienced subjects, but not investigators. *Brain Stimulation*. 2012;5(4):499-504.

Anderson P, Lomo T. Mode of activation of hippocampal pyramidal cells by excitatory synapses on dendrites. *Exp Brain Res*. 1966;2(3):247-60.

Andrade SM, de Brito Aranha REL, de Oliveira EA, de Mendonça CTPL, Martins WKN, Alves NT ve ark. Transcranial direct current stimulation over the primary motor vs prefrontal cortex in refractory chronic migraine: A pilot randomized controlled trial. *J Neurol Sci*. 2017;378:225-32.

Andreou AP, Holland PR, Akerman S, Summ O, Fredrick J, Goadsby PJ. Transcranial magnetic stimulation and potential cortical and trigeminothalamic mechanisms in migraine. *Brain*. 2016;139:2002-14.

Antal A, Terney D, Kühnl S, Paulus W. Anodal transcranial direct current stimulation of the motor cortex ameliorates chronic pain and reduces short intracortical inhibition. *J Pain Symptom Manage*. 2010;39:890-903.

Antal A, Kriener N, Lang N, Boros K, Paulus W. Cathodal transcranial direct current stimulation of the visual cortex in the prophylactic treatment of migraine. *Cephalalgia*. 2011;31(7):820-8.

Anttila V, Stefansson H, Kallela M, Todt U, Terwindt GM, Calafato MS ve ark. Genome-wide association study of migraine implicates a common susceptibility variant on 8q22.1. *Nat Genet.* 2010; 42:869-73.

Anttila V, Winsvold BS, Gormley P, Kurth T, Bettella F, McMahon G ve ark. Genome-wide meta-analysis identifies new susceptibility loci for migraine. *Nat Genet.* 2013;45:912-7.

Ardolino G, Bossi B, Barbieri S, Priori A. Non-synaptic mechanisms underlie the after-effects of cathodal transcutaneous direct current stimulation of the human brain. *J Physiol.* 2005; 568:653-63.

Aurora SK, Cao Y, Bowyer S, Welch KM. The occipital cortex is hyperexcitable in migraine: experimental evidence. *Headache* 1999;39:469-76.

Aurora SK, Welch KM, Al-Sayed F. The threshold for phosphenes is lower in migraine. *Cephalalgia* 2003;23:258-63.

Aurora SK, Barrodale P, Chronicle EP, Mulleners WM. Cortical inhibition is reduced in chronic and episodic migraine and demonstrates a spectrum of illness. *Headache* 2005; 45: 546-52.

Aurora SK, Wilkinson F. The brain is hyperexcitable in migraine. *Cephalalgia* 2007; 27: 1442-53.

Auvichayapat P, Janyacharoen T, Rotenberg A, Tiamkao S, Krisanaprakornkit T, Sinawat S ve ark. Migraine prophylaxis by anodal transcranial direct current stimulation, a randomized, placebo-controlled trial. *J Med Assoc Thai.* 2012; 95:1003-12.

Ayata C, Jin H, Kudo C, Dalkara T, Moskowitz MA. Suppression of cortical spreading depression in migraine prophylaxis. *Ann Neurol.* 2006; 59(4): 652-61.

Bahra A, Matharu MS, Buchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Brainstem activation specific to migraine headache. *Lancet.* 2001;357:1016-7.

Baldacci F, Vedovello M, Ulivi M, Vergallo A, Poletti M, Borelli P ve ark., Triggers in allodynic and non-allodynic migraineurs. A clinic setting study. *Headache* 2013;53:152-60.

Baykan B, Ekizoglu E, Karli N, Kocasoy-Orhan E, Zarifoglu M, Saip S, ve ark. Characterization of Migraineurs Having Allodynia: Results of a Large Population-based Study. *Clin J Pain.* 2016;32(7):631-5.

Benedetti F, Carlino E, Pollo A. How placebos change the patient's brain. *Neuropsychopharmacology.* 2011;36(1):339-54.

Bigal ME, Lipton RB. Clinical course in migraine: Conceptualizing migraine transformation. *Neurology.* 2008;71:848-55.

Bigal ME, Ashina S, Burstein R, Reed ML, Buse D, Serrano D, AMPP Group. Prevalence and characteristics of allodynia in headache sufferers: a population study. *Neurology.* 2008;70(17):1525-33.

Bikson M, Datta A, Rahman A, Scaturro J. Electrode montages for tDCS and weak transcranial electrical stimulation: role of “return” electrode’s position and size. *Clin Neurophysiol.* 2010; 121(12):1976-8.

Bikson M, Grossman P, Thomas C, et al. Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016. *Brain Stimul.* 2016;9(5):641-61.

Blau JN, Dexter SL. The site of pain origin during migraine attacks. *Cephalalgia.* 1981;1(3):143-7.

Blond O, Crepel F, Otani S. Long-term potentiation in rat prefrontal slices facilitated by phased application of dopamine. *Eur J Pharmacol.* 2002; 438:115-6.

Boggio PS, Ferrucci R, Rigonatti SP, Cobre P, Nitsche M, Pascual-Leone A ve ark. Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2006;249:31-8.

Boggio PS, Nunes A, Rigonatti SP, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Fregni F. Repeated sessions of noninvasive brain DC stimulation is associated with motor function improvement in stroke patients. *Restor Neurol Neurosci.* 2007;25:123-9.

Brandes JL, Saper JR, Diamond M ve ark. Topiramate for migraine prevention: A randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:965-73.

Brighina F, Palermo A, Panetta ML, Daniele O, Aloisio A, Cosentino G ve ark. Reduced cerebellar inhibition in migraine with aura: a TMS study. *Cerebellum* 2009a; 8:260-6.

Brighina F, Palermo A, Fierro B. Cortical inhibition and habituation to evoked potentials: Relevance for pathophysiology of migraine. *J Headache Pain.* 2009b; 10:77-84.

Brighina F, Palermo A, Daniele O, Aloisio A, Fierro B. High-frequency transcranial magnetic stimulation on motor cortex of patients affected by migraine with aura: a way to restore normal cortical excitability? *Cephalalgia* 2010; 30:46-52.

Brigo F, Storti M, Tezzon F, Manganotti P, Nardone R. Primary visual cortex excitability in migraine: a systematic review with meta-analysis. *Neurol Sci Jun* 2013;34(6): 819-30.

Brunoni AR, Valiengo L, Baccaro A, Zanao TA, de Oliveira J F, Vieira GP ve ark. Sertraline vs. electrical current therapy for treating depression clinical trial-SELECT TDCS: design, rationale and objectives. *Contemp Clin Trials.* 2011a;32:90-8.

Brunoni AR, Amadera J, Berbel B, Volz MS, Rizzerio BG, Fregni F. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2011b;14:1133-45.

Brunoni AR, Nitsche MA, Bolognini N, Bikson M, Wagner T, Merabet L ve ark. Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): challenges and future directions. *Brain Stimul.* 2012;5:175-95.

Bohotin V, Fumal A, Vandenheede M, Gerard P, Bohotin C, Maertens de Noordhout A, Schoenen J. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on visual evoked potentials in migraine. *Brain* 2002;125:912-22.

Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh I, Ransil BJ, Bajwa ZH. An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann Neurol.* 2000a;47:614-24.

Burstein R, Cutrer MF, Yarnitsky D. The development of cutaneous allodynia during a migraine attack clinical evidence for the sequential recruitment of spinal and supraspinal nociceptive neurons in migraine. *Brain.* 2000b;123:1703-9.

Burstein R. Deconstructing migraine headache into peripheral and central sensitization. *Pain.* 2001; 89:107-10.

Burstein R, Collins B, Jakubowski M. Defeating migraine pain with triptans: a race against the development of cutaneous allodynia. *Ann Neurol* 2004; 55:19-26.

Burstein R, Jakubowski M, Garcia-Nicas E, Kainz V, Bajwa Z, Hargreaves R ve ark. Thalamic sensitization transforms localized pain into widespread allodynia. *Ann Neurol* 2010;68:81-91.

Burstein R, Noseda R, Borsook D. Migraine: Multiple processes, complex pathophysiology. *J Neurosci.* 2015; 35:6619-29.

Buse DC, Loder EW, Gorman JA, Stewart WF, Reed ML, Fanning KM ve ark. Sex differences in the prevalence, symptoms, and associated features of migraine, probable migraine and other severe headache: Results of the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. *Headache.* 2013; 53:1278-99.

Cerrahoğlu Şirin T, Aksu S, Kurt A, Karamürsel S, Baykan B. Efficacy and mechanisms of transcranial electrical stimulation in headache disorders. *Neurol Sci Neurophysiol.* 2019;36(2):57-68.

Cernuda-Morollon E, Larrosa D, Ramon C, Vega J, Martinez-Camblor P, Pascual J. Interictal increase of CGRP levels in peripheral blood as a biomarker for chronic migraine. *Neurology.* 2013; 81:1191-96.

Chadaide Z, Arlt S, Antal A, Nitsche MA, Lang N, Paulus W. Transcranial direct current stimulation reveals inhibitory deficiency in migraine. *Cephalalgia* 2007; 27: 833-9.

Chasman DI, Schurks M, Anttila V, de Vries B, Schminke U, Launer LJ ve ark. Genome-wide association study reveals three susceptibility loci for common migraine in the general population. *Nat Genet.* 2011; 43:695-8.

Chhatbar P, Chen R, Deardorff R, Dellenbach B, Kautz S, George M, Feng W. Safety and tolerability of transcranial direct current stimulation to stroke patients - A phase I current escalation study. *Brain Stimul.* 2017;10(3):553-9.

Chen WT, Wang SJ, Fuh JL, Lin CP, Ko YC, Lin YY. Persistent ictal-like visual cortical excitability in chronic migraine. *Pain* 2011;152:254-8

Chen WT, Wang SJ, Fuh JL, et al. Visual cortex excitability and plasticity associated with remission from chronic to episodic migraine. *Cephalalgia.* 2012;32(7):537-43.

Chen JL, Carta S, Soldado-Magraner J, Schneider BL, Helmchen F. Behaviour-dependent recruitment of long-range projection neurons in somatosensory cortex. *Nature.* 2013;499(7458):336-40.

Chou DE, Shnayderman Y, Yurakh M, Winegarner D, Rowe V, Kuruvilla D, Schoenen J. Acute migraine therapy with external trigeminal neurostimulation (ACME): A randomized controlled trial. *Cephalalgia.* 2019;39(1):3-14.

Coppola G, Pierelli F, Schoenen J. Is the cerebral cortex hyperexcitable or hyperresponsive in migraine? *Cephalalgia* 2007; 27: 1427-39.

Coppola G, Pierelli F, Schoenen J. Habituation and migraine. *Neurobiol Learn Mem.* 2009;92:249-59.

Coppola G, Schoenen J. Cortical excitability in chronic migraine. *Curr Pain Headache Rep.* 2012;16:93-100.

Coppola G, Bracaglia M, Di Lenola D, Iacovelli E, Di Lorenzo C, Serrao M et al. Lateral inhibition in the somatosensory cortex during and between migraine without aura attacks: correlations with thalamocortical activity and clinical features. *Cephalalgia.* 2016; 36: 568-78.

Cummiford CM, Nascimento TD, Foerster BR, et al. Changes in resting state functional connectivity after repetitive transcranial direct current stimulation applied to motor cortex in fibromyalgia patients. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:40.

DaSilva AF, Mendonca ME, Zaghi S, Lopes M, DosSantos MF, Spierings EL, Bajwa Z Datta A. tDCS-Induced Analgesia and Electrical Fields in Pain-Related Neural Networks in Chronic Migraine. *Headache.* 2012; 52:1283-95.

DaSilva AF, Nascimento TD, Jassar H, Heffernan J, Toback RL, Lucas S et al. Dopamine D2/D3 imbalance during migraine attack and allodynia in vivo. *Neurology.* 2017; 88:1634-41.

Denuelle M, Bouilloche N, Payoux P, Fabre N, Trotter Y, Geraud G. A PET study of photophobia during spontaneous migraine attacks. *Neurology.* 2011; 76:213-8.

De Fusco M, Marconi R, Silvestri L, Atorino L, Rampoldi L, Morgante L et al. Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na⁺/K⁺ pump alpha2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Nat Genet.* 2003; 33:192-6.

Di Clemente L, Coppola G, Magis D, et al. Interictal habituation deficit of the nociceptive blink reflex: an endophenotypic marker for presymptomatic migraine?. *Brain*. 2007;130(Pt 3):765-70.

Diener H, Tfelt-Hansen P, Dahlöf C ve ark. Topiramate in migraine prophylaxis – results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control. *J Neurol*. 2004; 251:943-50.

Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, Lahaye M, Schwalen S, Goadsby PJ. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2007; 27: 814-23.

Diener HC, Dodick DW, Goadsby PJ, Bigal ME, Bussone G, Silberstein SD ve ark. Utility of topiramate for the treatment of patients with chronic migraine in the presence or absence of acute medication overuse. *Cephalalgia*. 2009; 29: 1021-7.

Dodick DW. Triptan nonresponder studies: implications for clinical practice. *Headache*. 2005; 45:156-62.

Dodick D. A phase-by-phase review of migraine pathophysiology. *Headache*. 2018; 58:4-16.

Dodick DW, Ashina M, Brandes JL ve ark. ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia* 2018a; 38:1026-37.

Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME ve ark. Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: A randomized clinical trial. *JAMA* 2018b; 319:1999-2008.

Edagawa Y, Saito H, Abe K. Stimulation of the 5-HT_{1A} receptor selectively suppresses NMDA receptor-mediated synaptic excitation in the rat visual cortex. *Brain Res*. 1999; 827:225-8.

Edvinsson L. The CGRP pathway in migraine as a viable target for therapies. *Headache*. 2018; 58:33-4.

Ekizoğlu E, Baykan B, Orhan EK, Ertas M. The analysis of allodynia in patients with idiopathic intracranial hypertension. *Cephalalgia* 2012;32(14):1049-58.

Ekizoğlu E, Sozer-Topçular N, Baykan B, Oge AE. Assessment of excitability at the brainstem and cortex in primary headaches with allodynia. *J Clin Neurophysiol*. 2015;32(2):119-29.

Eriksen MK, Thomsen LL, Olesen J. Implications of clinical subtypes of migraine with aura. *Headache*. 2006; 46:286-97.

Ertas M, Siva A, Dalkara T, Uzuner N, Dora B, Inan L ve ark. Validity and reliability of the Turkish Migraine Disability Assessment (MIDAS) questionnaire. *Headache*. 2004;44(8):786-93.

Ertas M, Baykan B, Orhan EK, Zarifoglu M, Karli N, Saip S ve ark. 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; 13:147-57.

European Commission. Final report summary –EUROHEAD (Migraine genes and neurobiological pathways). 2011. Available at: <https://cordis.europa.eu/news/rcn/28629/en>. Erişim: 13 Ocak 2020.

Evans RW and Digre KB. Light sensitivity in migraineurs. *Headache* 2003; 43: 917-20.

Feng Y, Zhang B, Zhang J, Yin Y. Effects of non-invasive brain stimulation on headache intensity and frequency of headache attacks in patients with migraine: A systematic review and meta-analysis. *Headache*. 2019;59(9):1436-47.

Ferrari MD, Dichgans M. Genetics of primary headache. İçinde: Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW (Ed.). *Wolff's Headache and Other Head Pain*, 8. baskı. New York: Oxford University Press; 2008:133-49.

Fertonani A, Ferrari C, Miniussi C. What do you feel if I apply transcranial electric stimulation? Safety, sensations, and secondary induced effects. *Clinical Neurophysiology*. 2015;126:2181-8.

Fregni F, Boggio PS, Nitsche M, Bormpohl F, Antal A, Feredoes E ve ark. Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. *Exp Brain Res*. 2005; 166:23-30.

Fregni F, Gimenes R, Valle AC, Ferreira MJ, Rocha RR, Natalle L ve ark. A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2006a; 54:3988-98.

Fregni F, Boggio PS, Lima MC, Ferreira MJ, Wagner T, Rigonatti SP ve ark. A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain* 2006b; 122:197-209.

Fregni F, Thome-Souza S, Nitsche MA, Freedman SD, Valente KD, Pascual-Leone A. A controlled clinical trial of cathodal DC polarization in patients with refractory epilepsy. "epilepsi"a. 2006c; 47:335-42.

Freilinger T, Anttila V, de Vries B, Malik R, Kallela M, Terwindt GM ve ark. Genome-wide association analysis identifies susceptibility loci for migraine without aura. *Nat Genet*. 2012; 44:777-82.

Friedman DI, Evans RW. Are blurred vision and short-duration visual phenomena migraine aura symptoms? *Headache*. 2017;57: 643-47.

Froc DJ, Chapman CA, Trepel C, Racine RJ. Long-term depression and depotentiation in the sensorimotor cortex of the freely moving rat. *J Neurosci*. 2000; 20:438-45.

Gandiga PC, Hummel FC, Cohen LG. Transcranial DC Stimulation (tDCS): A tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clin Neurophysiol*. 2006;117(4):845-50.

GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017; 390:1211-59.

Ge S, Dani JA. Nicotinic acetylcholine receptors at glutamate synapses facilitate long-term depression or potentiation. *J Neurosci*. 2005; 25:6084-91.

Gerwig M, Niehaus L, Kastrup O, Stude P, Diener HC. Visual cortex excitability in migraine evaluated by single and paired magnetic stimuli. *Headache* 2005; 45: 1394-9.

Goadsby PJ, Sprenger T. Current practice and future directions in the prevention and acute management of migraine. *Lancet Neurol* 2010;9:285-98.

Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of migraine: A disorder of sensory processing. *Physiol Rev*. 2017a; 97:553-622.

Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, Broessner G, Bonner JH, Zhang F ve ark. A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *N Engl J Med*. 2017b; 377:2123-32.

Goldsworthy MR, Pitcher JB, Ridding MC. Spaced Noninvasive Brain Stimulation: Prospects for Inducing Long-Lasting Human Cortical Plasticity. *Neurorehabil Neural Repair*. 2015;29(8):714-21.

Gormley P, Anttila V, Winsvold BS, Palta P, Esko T, Pers TH ve ark. Metaanalysis of 375,000 individuals identifies 38 susceptibility loci for migraine. *Nat Genet*. 2016; 48:856-66.

Greinacher R, Buhôt L, Möller L, Learmonth G. The time course of ineffective sham-blinding during low-intensity (1 mA) transcranial direct current stimulation. *Eur J Neurosci*. 2019;50(8):3380-8.

Hadjikhani N, Ward N, Boshyan J, Napadow V, Maeda Y, Truini A ve ark. The missing link: Enhanced functional connectivity between amygdala and viscerosensitive cortex in migraine. *Cephalalgia*. 2013; 33:1264-68.

Hallett M. Transcranial magnetic stimulation: A primer. *Neuron*. 2007;55:187-99.

Hays RD., Sherbourne CD, Mazel RM. The RAND 36-item health survey 1.0. *Health Econ*. 2.3 1993;2(3):217-27.

Headache Classification Committee. The International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition. *Cephalalgia*. 2018; 38:1-211.

Hebb DO. The organization of behavior: a neuropsychological theory. New York: Wiley. 1949.

Hepp Z, Bloudek LM, Varon SF. Systematic review of migraine prophylaxis adherence and persistence. *Journal of Managed Care Pharmacy*. 2014; 20:22-33.

Hisli N. Beck Depresyon Envanterinin geçerliği üzerine bir çalışma. *Psikoloji Dergisi*, 1988;6(2):118-22.

Hou M, Uddman R, Tajti J, Kanje M, Edvinsson L. Capsaicin receptor immunoreactivity in the human trigeminal ganglion. *Neurosci Lett*. 2002; 330:223-6.

Iyer MB, Mattu U, Grafman J, Lomarev M, Sato S, Wassermann EM. Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals. *Neurology*. 2005; 64:872-5.

Jakubowski M, Silberstein S, Ashkenazi A, Burstein R. Can allodynic migraine patients be identified interictally using a questionnaire? *Neurology*. 2005; 65:1419-22.

Jales Junior LH, Costa MDDL, Jales Neto LH, Ribeiro JPM, Freitas WJSDN, Teixeira MJ. Transcranial direct current stimulation in fibromyalgia: effects on pain and quality of life evaluated clinically and by brain perfusion scintigraphy, *Revista Dor*. 2015; 16:37-42.

Jang HJ, Cho KH, Park SW, Kim MJ, Yoon SH, Rhie DJ. Effects of Serotonin on the Induction of Long-term Depression in the Rat Visual Cortex. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2010;14(5):337-43.

Ji D, Lape R, Dani JA. Timing and location of nicotinic activity enhances or depresses hippocampal synaptic plasticity. *Neuron*. 2001; 31:131-41.

Karatas H, Erdener SE, Gursoy-Ozdemir Y, Lule S, Eren-Koçak E, Sen ZD ve ark. Spreading depression triggers headache by activating neuronal Panx1 channels. *Science*. 2013; 339: 1092-95.

Kessler SK, Turkeltaub PE, Benson JG, Hamilton RH. Differences in the experience of active and sham transcranial direct current stimulation. *Brain Stimul*. 2012; 5:155-62.

Khadka N, Borges H, Paneri B, et al. Adaptive current tDCS up to 4 mA. *Brain Stimul*. 2020;13(1):69-79.

Khedr EM, Ahmed MA, Mohamed KA. Motor and visual cortical excitability in migraineurs patients with or without aura: transcranial magnetic stimulation. *Neurophysiol Clin*. 2006;36(1):13-8.

Kirkwood A, Rozas C, Kirkwood J, Perez F, Bear MF. Modulation of long-term synaptic depression in visual cortex by acetylcholine and norepinephrine. *J Neurosci*. 1999; 19:1599-609.

Krishnan C, Santos L, Peterson MD, Ehinger M. Safety of noninvasive brain stimulation in children and adolescents. *Brain Stimul*. 2015; 8:76-87.

Kuca B, Silberstein SD, Wietecha LA, Berg PH, Dozier G, Lipton RB. Lasmiditan is an effective acute treatment for migraine A phase 3 randomized study. *Neurology*. 2018; 91(24): e2222-e2232.

Kuo MF, Paulus W, Nitsche MA. Boosting focally-induced brain plasticity by dopamine. *Cereb Cortex*. 2008a; 18:648-51.

Kuo MF, Unger M, Liebetanz D, Lang N, Tergau F, Paulus W ve ark. Limited impact of homeostatic plasticity on motor learning in humans. *Neuropsychologia*. 2008b; 46:2122-8.

Lambert GA, Truong L, Zagami AS. Effect of cortical spreading depression on basal and evoked traffic in the trigeminovascular sensory system. *Cephalalgia*. 2011; 31:1439-51.

Lefaucheur JP, Drouot X, Menard-Lefaucheur I, Zerah F, Bendib B, Cesaro P et al. Neurogenic pain relief by repetitive transcranial magnetic cortical stimulation depends on the origin and the site of pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:612-6.

Lefaucheur JP. New insights into the therapeutic potential of non-invasive transcranial cortical stimulation in chronic neuropathic pain. *Pain*. 2006; 122:11-3.

Lefaucheur JP. Cortical neurostimulation for neuropathic pain: state of the art and perspectives. *Pain* 2016;157:s81-9.

Levy D, Jakubowski M, Burstein R. Disruption of communication between peripheral and central trigeminovascular neurons mediates the antimigraine action of 5HT_{1B/1D} receptor agonists. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004; 101(12):4274-9.

Liebetanz D, Nitsche MA, Tergau F, Paulus W. Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain*. 2002; 125:2238-47.

Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Topiramate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(6):CD010610.

Lipton RB, Bigal ME, Ashina S, Burstein R, Silberstein S, Reed ML, Stewart WF. Cutaneous allodynia in the migraine population. *Ann Neurol*. 2008; 63:148-58.

Lipton RB, Munjal S, Buse DC, Bennett A, Fanning KM, Burstein R, Reed ML. Allodynia is associated with initial and sustained response to acute migraine treatment: results from the American migraine prevalence and prevention study. *Headache*. 2017; 57:1026-40.

Louter MA, Bosker JE, van Oosterhout WP, van Zwet EW, Zitman FG, Ferrari MD, Terwindt GM. Cutaneous allodynia as a predictor of migraine chronification. *Brain*. 2013; 136:3489-96.

Lovati C, D'Amico D, Bertora P. Allodynia in migraine: frequent random association or unavoidable consequence? *Expert Rev Neurother*. 2009; 9:395-408.

Macedo A, Ban˜os JE, Farre M. Placebo response in the prophylaxis of migraine: a meta-analysis. *Eur J Pain* 2008;12:68-75

Magis D, Lisicki M, Coppola G. Highlights in migraine electrophysiology: Are controversies just reflecting disease heterogeneity? *Curr Opin Neurol*. 2016; 29:320-30.

Malick A, Strassman RM, Burstein R. Trigeminothalamic and reticulohypothalamic tract neurons in the upper cervical spinal cord and caudal medulla of the rat. *J Neurophysiol*. 2000; 84:2078-112.

Maniyar FH, Sprenger T, Monteith T, Schankin C, Goadsby PJ. Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks. *Brain*. 2014; 137:232-41.

Marcus R, Goadsby PJ, Dodick DW, Stock D, Manos G, Fischer TZ. BMS-927711 for the acute treatment of migraine: a double-blind, randomized, placebo controlled, dose-ranging trial. *Cephalalgia*. 2014;34:114-25.

Matharu MS, Cohen AS, McGonigle DJ, Ward N, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Posterior hypothalamic and brainstem activation in hemicrania continua. *Headache*. 2004;44(8):747-61.

Mathew NT, Kailasam J, Seifert T. Clinical recognition of allodynia in migraine. *Neurology*. 2004; 63:848-52.

Matsumoto H, Ugawa Y. The committee of non-invasive brain stimulation in Japanese society of clinical neurophysiology. Guidelines of safety on magnetic stimulation. *Jpn J Clin Neurophysiol*. 2011; 39:34-5.

Matsumoto H, Ugawa Y. Adverse events of tDCS and tACS: A review. *Clin Neurophysiol Pract*. 2016;2:19-25.

Mendonca ME, Santana MB, Baptista AF, Datta A, Bikson M, Fregni F ve ark. Transcranial DC stimulation in fibromyalgia: Optimized cortical target supported by high-resolution computational models. *J Pain*. 2011;12:610-17.

Merzagora AC, Foffani G, Panyavin I, Mordillo-Mateos L, Aguilar J, Onaral B ve ark. Prefrontal hemodynamic changes produced by anodal direct current stimulation. *Neuroimage*. 2010; 49:2304-10.

Minhas P, Bansal V, Patel J, Ho JS, Diaz J, Datta A ve ark. Electrodes for high-definition transcutaneous DC stimulation for applications in drug delivery and electrotherapy, including tDCS. *J Neurosci Methods*. 2010; 190:188-97.

Monte-Silva K, Kuo MF, Thirugnanasambandam N, Liebetanz D, Paulus W, Nitsche MA. Dosedependent inverted U-shaped effect of dopamine (D2-like) receptor activation on focal and nonfocal plasticity in humans. *J Neurosci*. 2009; 29:6124-31.

Monte-Silva KK, Kuo MF, Liebetanz D, Paulus W, Nitsche MA. Shaping the optimal repetition interval for cathodal transcranial direct current stimulation (tDCS). *J Neurophysiol*. 2010; 103:1735-40.

Mori F, Codeca C, Kusayanagi H, Monteleone F, Buttari F, Fiore S ve ark. Effects of anodal transcranial direct current stimulation on chronic neuropathic pain in patients with multiple sclerosis. *J Pain* 2010;11:436-42.

Moulton EA, Burstein R, Tully S, Hargreaves R, Becerra L, Borsook D. Interictal dysfunction of a brainstem descending modulatory center in migraine patients. *PLoS One*. 2008; 3:e3799.

Moulton EA, Becerra L, Borsook D. An fMRI case report of photophobia: activation of the trigeminal nociceptive pathway. *Pain*. 2009;145(3):358-63.

Moulton EA, Becerra L, Johnson A, Burstein R, Borsook D. Altered hypothalamic functional connectivity with autonomic circuits and the locus coeruleus in migraine. *PLoS One*. 2014;9:e95508.

Moskowitz MA, Macfarlane R. Neurovascular and molecular mechanisms in migraine headaches. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*. 1993; 5:159-77.

Munksgaard SB, Madsen SK, Wienecke T. Treatment of medication overuse headache-A review. *Acta Neurol Scand*. 2019;139(5):405-14.

Mücke M, Cuhls H, Radbruch L, Baron R, Maier C, Tölle T ve ark. Quantitative sensory testing (QST). *Schmerz*. 2014;28(6):635-46.

Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol*. 2000;527:633-9.

Nitsche MA, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*. 2001; 57:1899-901.

Nitsche MA, Liebetanz D, Antal A, Lang N, Tergau F, Paulus W. Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation--technical, safety and functional aspects. *Suppl Clin Neurophysiol*. 2003a; 56:255-76.

Nitsche MA, Fricke K, Henschke U, Schlitterlau A, Liebetanz D, Lang N ve ark. Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *J Physiol*. 2003b; 553:293-301.

Nitsche MA, Jaussi W, Liebetanz D, Lang N, Tergau F, Paulus W. Consolidation of human motor cortical neuroplasticity by D-cycloserine. *Neuropsychopharmacology*. 2004a; 29:1573-8.

Nitsche MA, Liebetanz D, Schlitterlau A, Henschke U, Fricke K, Frommann K ve ark. GABAergic modulation of DC stimulation-induced motor cortex excitability shifts in humans. *Eur J Neurosci*. 2004b; 19:2720-6.

Nitsche MA, Grundey J, Liebetanz D, Lang N, Tergau F, Paulus W. Catecholaminergic consolidation of motor cortical neuroplasticity in humans. *Cereb Cortex*. 2004c; 14:1240-5.

Nitsche M, Niehaus L, Hoffmann K, Hengst S, Liebetanz D, Paulus W ve ark., MRI study of human brain exposed to weak direct current stimulation of the frontal cortex. *Clin Neurophysiol*. 2004d; 115:2419-23.

Nitsche MA, Seeber A, Frommann K, Klein CC, Rochford C, Nitsche MS ve ark. Modulating parameters of excitability during and after transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *J Physiol*. 2005; 568:291-303.

Nitsche MA, Doemkes S, Karakose T, Antal A, Liebetanz D, Lang N ve ark. Shaping the effects of transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *J Neurophysiol*. 2007; 97:3109-17.

Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann EM, Priori A, Lang N, Antal A ve ark. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimul.* 2008; 1:206-23.

Nitsche MA, Kuo MF, Karrasch R, Wachter B, Liebetanz D, Paulus W. Serotonin affects transcranial direct current-induced neuroplasticity in humans. *Biological Psychiatry.* 2009; 66:503-8.

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

Noseda R, Copenhagen D, Burstein R. Current understanding of photophobia, visual networks and headaches. *Cephalalgia.* 2019;39(13):1623-34.

Ohashi S, Matsumoto M, Otani H, Mori K, Togashi H, Ueno K ve ark. Changes in synaptic plasticity in the rat hippocampomedial prefrontal cortex pathway induced by repeated treatments with fluvoxamine. *Brain Res.* 2002; 949:131-8.

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

Orr SL, Friedman BW, Christie S, Minen MT, Bamford C, Kelley NE ve ark. Management of adults with acute migraine in the emergency department: the American Headache Society evidence assessment of parenteral pharmacotherapies. *Headache* 2016;56:911-40.

Palm U, Keeser D, Schiller C, Fintescu Z, Reisinger E, Nitsche M ve ark. Skin lesions after treatment with transcranial direct current stimulation (tDCS). *Brain Stimul.* 2008; 1:386-7.

Palmer JE, Chronicle EP, Rolan P, Mulleners WM. Cortical hyperexcitability is cortical underinhibition: evidence from a novel functional test of migraine patients. *Cephalalgia* 2000; 20: 525-32.

Peixoto RM, Rodrigues PR, Chevtchouk L ve ark. Comparison of quality of life perception between migraineurs, diabetics and healthy volunteers through Brazilian SF-36. *Headache Med.* 2012; 3: 26-35.

Pietrobon D, Moskowitz MA. Pathophysiology of migraine. *Annu Rev Physiol.* 2013; 75:365-91.

Pinchuk D, Pinchuk O, Sirbiladze K, Shugar O. Clinical effectiveness of primary and secondary headache treatment by transcranial direct current stimulation. *Front Neurol.* 2013; 4:25.

Poreisz C, Boros K, Antal A, Paulus W. Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Res Bull.* 2007; 72:208-14.

Pringsheim T, Davenport WJ, Mackie G, Worthington I, Aube M, Christie SN ve ark. Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. *Can J Neurol Sci.* 2012;39 (2):S1-59.

Priori A, Berardelli A, Rona S, Accornero N, Manfredi M. Polarization of the human motor cortex through the scalp. *Neuroreport*. 1998; 9:2257-60.

Priori A, Hallett M, Rothwell JC. Repetitive transcranial magnetic stimulation or transcranial direct current stimulation? *Brain Stimul*. 2009; 2:241-5.

Przeklasa-Muszynska A, Kocot-Kepska M, Dobrogowski J, Wiatr M, Mika J. Transcranial direct current stimulation (tDCS) and its influence on analgesics effectiveness in patients suffering from migraine headache. *Pharmacol Rep*. 2017; 69:714-21.

Rango M, Cogiamanian F, Marceglia S, Barberis B, Arighi A, Biondetti P ve ark. Myoinositol content in the human brain is modified by transcranial direct current stimulation in a matter of minutes: a 1H-MRS study. *Magn Reson Med*. 2008; 60:782-9.

Reato D, Bikson M, Parra LC. Lasting modulation of in vitro oscillatory activity with weak direct current stimulation. *J Neurophysiol*. 2015;113(5):1334-41.

Reckow J, Rahman-Filipiak A, Garcia S, et al. Tolerability and blinding of 4x1 high-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS) at two and three milliamps. *Brain Stimul*. 2018;11:991-7.

Ren K, Dubner R. Pain facilitation and activity-dependent plasticity in pain modulatory circuitry: role of BDNF-TrkB signaling and NMDA receptors. *Mol Neurobiol*. 2007; 35:224-35.

Rocha S, Melo L, Boudoux C, Foerster A, Araujo D, Monte-Silva K. Transcranial direct current stimulation in the prophylactic treatment of migraine based on interictal visual cortex excitability abnormalities: A pilot randomized controlled trial. *J Neurol Sci*. 2015; 349:33-9.

Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A & The Safety of, T. M. S. C. G. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol*. 2009;120:2008-39.

Russo C, Souza Carneiro MI, Bolognini N, Fregni F. Safety Review of Transcranial Direct Current Stimulation in Stroke. *Neuromodulation*. 2017a;20(3):215-22.

Russo A, Esposito F, Conte F, et al. Functional interictal changes of pain processing in migraine with ictal cutaneous allodynia. *Cephalalgia*. 2017b;37(4):305-14.

Sankarasubramanian V, Cunningham DA, Potter-Baker KA ve ark. Transcranial direct current stimulation targeting primary motor versus dorsolateral prefrontal cortices: Proof-of-concept study investigating functional connectivity of thalamocortical networks specific to sensory-affective information processing. *Brain Connect*. 2017;7(3):182-96.

Seng EK, Holroyd KA. Behavioral migraine management modifies behavioral and cognitive coping in people with migraine. *Headache* 2014; 54:1470-83.

Schoenen J. Deficient habituation of evoked cortical potentials in migraine: a link between brain biology, behavior and trigeminovascular activation? *Biomed Pharmacother* 1996;50:71-8.

Schoenen J, De Klippel N, Giurgea S, Herroelen L, Jacquy J, Louis P ve ark. Almotriptan and its combination with aceclofenac for migraine attacks: a study of efficacy and the influence of auto-evaluated brush allodynia. *Cephalalgia*. 2008;28(10):1095-105.

Schoenen J. Is chronic migraine a never-ending migraine attack? *Pain* 2011;152:239-40.

Schulte LH, May A. The migraine generator revisited: Continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks. *Brain*. 2016; 139:1987-93.

Schwedt TJ, Chong CD, Chiang CC, Baxter L, Schlaggar BL, Dodick DW. Enhanced pain induced activity of pain-processing regions in a case-control study of episodic migraine. *Cephalalgia*. 2014;34:947-58.

Schwedt TJ, Chiang CC, Chong CD, Dodick DW. Functional MRI of migraine. *Lancet Neurol*. 2015a;14:81-91.

Schwedt TJ, Vargas B. Neurostimulation for treatment of migraine and cluster headache. *Pain Med*. 2015b;16:1827-34.

Silberstein SD, Young WB. Migraine aura and prodrome. *Semin Neurol*. 1995; 15:175-82.

Silberstein SD. Migraine symptoms: results of a survey of self-reported migraineurs. *Headache*. 1995;35:387-96.

Silberstein SD, Goadsby PJ. Migraine: preventive treatment. *Cephalalgia*. 2002; 22:491-512.

Silberstein SD, Neto W, Schmitt J ve ark.; MIGR-001 Study Group. Topiramate in migraine prevention: Results of a large controlled trial. *Arch Neurol* 2004; 61:490-5.

Silberstein SD, Blumenfeld AM, Cady RK, Turner IM, Diener HC ve ark. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: PREEMPT 24-week pooled subgroup analysis of patients who had acute headache medication overuse at baseline. *J Neurol Sci*. 2013; 331:48-56.

Silberstein SD. Preventive Migraine Treatment. *Continuum (Minneapolis)*. 2015;21(4 Headache):973-89.

Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T ve ark. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *N Engl J Med*. 2017; 377:2113-22.

Skljarevski V, Matharu M, Millen BA ve ark. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. *Cephalalgia* 2018; 38:1442-54.

Stilling JM, Monchi O, Amoozegar F, Debert CT. Transcranial magnetic and direct current stimulation (TMS/tDCS) for the treatment of headache: A systematic review. *Headache*. 2019;59(3):339-57.

Shibata K, Yamane K, Iwata M. Change of excitability in brain-stem and cortical visual processing in migraine exhibiting allodynia. *Headache*. 2006; 46:1535-44.

Smith JM, Bradley DP, James MF, Huang CL. Physiological studies of cortical spreading depression. *Biol Rev Camb Philos Soc.* 2006; 81:457-81.

Somjen GG. Mechanisms of spreading depression and hypoxic spreading depression-like depolarization. *Physiol Rev.* 2001; 81:1065-96.

Stagg CJ, Best JG, Stephenson MC, O'Shea J, Wylezinska M, Kincses ZT ve ark. Polarity-sensitive modulation of cortical neurotransmitters by transcranial stimulation. *J Neurosci.* 2009; 29:5202-6.

Stagg, CJ, and Nitsche MA. Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *Neuroscientist.* 2011; 17:37-53.

Starling AJ, Tepper SJ, Marmura MJ, Shamim EA, Robbins MS, Hindiyeh N ve ark. multicenter, prospective, single arm, open label, observational study of sTMS for migraine prevention (ESPOUSE Study). *Cephalalgia.* 2018;38(6):1038-48.

Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q ve ark. Evaluation of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: The EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2018; 75:1080-8.

Stewart W, Lipton R, Dowson A, Sawyer J. Development and testing of the migraine disability assessment (MIDAS) questionnaire to assess headache-related disability. *Neurology.* 2001; 56: S20-S28.

Strassman AM, Raymond SA, Burstein R. Sensitization of meningeal sensory neurons and the origin of headaches. *Nature.* 1996;384(6609):560-4.

Stovner L, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton R, Scher A ve ark. The global burden of headache: A documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia.* 2007; 27:193-210.

Tadini L, El-Nazer R, Brunoni AR, Williams J, Carvas M, Boggio P ve ark. Cognitive, mood, and electroencephalographic effects of noninvasive cortical stimulation with weak electrical currents. *J ECT.* 2011; 27:134-40.

Tang Y, Kang J, Zhang Y, Zhang X. Influence of greater occipital nerve block on pain severity in migraine patients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2017; 35:1750-4.

Tassorelli C, Grazi Li de Tommaso M, Pierangeli G, MArtelletti P, RAinero I ve ark. Noninvasive vagus nerve stimulation as acute therapy for migraine: The randomized PRESTO study. *Neurology.* 2018;91(4):e364-e373.

Tekturk P, Erdogan ET, Kurt A, Vanli-Yavuz EN, Ekizoglu E, Kocagoncu E ve ark. The effect of transcranial direct current stimulation on seizure frequency of patients with mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2016;149:27-32.

Teo WP, Kannan A, Loh PK, Chew E, Sharma VK, Chan YC. Poor tolerance of motor cortex rTMS in chronic migraine. *J Clin Diagn Res.* 2014;8(9):MM01-MM2.

Tfelt-Hansen P, Diener HC, Steiner TJ. Problematic presentation and use of efficacy measures in current trials of CGRP monoclonal antibodies for episodic migraine prevention: A mini-review. *Cephalalgia* 2020;40(1):122-6.

Tietjen GE, Brandes JL, Peterlin L, Eloff A, Defar RM, Stein MR ve ark. Allodynia in migraine: Association with comorbid pain conditions. *Headache*. 2009;49:1333-44.

Turi Z, Csifcsák G, Boayue NM, Aslaksen P, Antal A, Paulus W ve ark.. Blinding is compromised for transcranial direct current stimulation at 1 mA for 20 min in young healthy adults. *Eur J Neurosci*. 2019;50(8):3261-8.

Ulusoy M, Şahin N, Erkmen H. Turkish version of the Beck Anxiety Inventory: Psychometric properties. *Journal of Cognitive Psychotherapy* 1998; 12(2):163-82.

Vanmolkot KR, Babini E de Vries B, Stam AH, Freilinger T, Terwindt GM, ve ark. The novel p.L1649Q mutation in the SCN1A epilepsy gene is associated with familial hemiplegic migraine: genetic and functional studies. *Mutation in brief #957*. Online. *Hum Mutat*. 2007;28:522.

Vaseghi B, Zoghi M, Jaberzadeh S. How does anodal transcranial direct current stimulation of the pain neuromatrix affect brain excitability and pain perception? A randomised, double-blind, sham-control study. *PLoS One*. 2015;10(3):e0118340.

Vecchio E, Ricci K, Montemurno A, Delussi M, Invitto S, de Tommaso M. Effects of left primary motor and dorsolateral prefrontal cortex transcranial direct current stimulation on laser-evoked potentials in migraine patients and normal subjects. *Neurosci Lett*. 2016;626:149-57.

Vigano A, D'Elia TS, Sava SL, Auvé M, De Pasqua V, Colosimo B ve ark. Transcranial direct current stimulation (tDCS) of the visual cortex: A proof-of-concept study based on interictal electrophysiological abnormalities in migraine. *J Headache Pain*. 2013;14:23.

Voss T, Lipton RB, Dodick DW, Dupre N, Ge JY, Bachman R ve ark. A phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ubrogepant for the acute treatment of migraine. *Cephalalgia*. 2016;36:887-98.

Weiller C, May A, Limmroth V, et al. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med*. 1995;1(7):658-60.

Wieseler J, Ellis A, Sprunger D, Brown K, McFadden A, Mahoney J ve ark. A novel method for modeling facial allodynia associated with migraine in awake and freely moving rats. *J Neurosci Methods*. 2010; 185:236-45.

Wickmann F, Stephani C, Czesnik D, Klinker F, Timäus C, Chaieb L ve ark. Prophylactic treatment in menstrual migraine: A proof-of-concept study. *J Neurol Sci*. 2015; 354:103-9.

WHO. Headache disorders. 2016. Erişim: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs277/en/>. Accessed February 6, 2019.

Woods RP, Iacoboni M, Mazziotta JC. Brief report: bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache. *N Engl J Med*. 1994;331:1689-92.

Woolf CJ, Thompson SW. The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation; implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain*. 1991; 44:293-9.

Worthington I, Pringsheim T, Gawel MJ, et al. Canadian Headache Society Guideline: acute drug therapy for migraine headache. *Can J Neurol Sci*. 2013;40(5 Suppl 3):S1–S80.

Yarnitsky D, Volokh L, Ironi A, Weller B, Shor M, Shifrin A ve ark. Nonpainful remote electrical stimulation alleviates episodic migraine pain. *Neurology*. 2017;88:1250-5.

Young WB, Peres MF, Rozen TD. Modular headache theory. *Cephalalgia*. 2001; 21:842-9.

Young WB, Richardson ES, Shukla P. Brush allodynia in hospitalized headache patients. *Headache*. 2005; 45:999-1003.

Young WB, Lopez JI, Rothrock JF, Orejudos A, Manack Adams A, Lipton RB ve ark. Effects of onabotulinumtoxinA treatment in patients with and without allodynia: results of the COMPEL study. 2019;20:10.

Zago S, Ferrucci R, Fregni F, Priori A, Bartholow, Sciamanna, Alberti: Pioneers in the electrical stimulation of the exposed human cerebral cortex. *Neuroscientist*. 2008;14:521-8.

Zhang X, Levy D, Kainz V, Nosedá R, Jakubowski M, Burstein R. Activation of central trigeminovascular neurons by cortical spreading depression. *Ann Neurol*. 2011;69:855-65.

Zhang N, Chen C. Clinical observation of the effect of prophylaxis on allodynia in patients with migraine. *J Pain Res*. 2018;11:2721-8.

Zhao H, Qiao L, Fan D ve ark. Modulation of brain activity with noninvasive transcranial direct current stimulation (tDCS): clinical applications and safety concerns. *Front Psychol*. 2017;8:685.

ETİK KURUL KARARI



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : 2011-KAEK-57 – 870
Konu : Prof. Dr. Betül BAYKAN hk.

Tarih : 08.06.2018

Sayın Prof. Dr. Betül BAYKAN
Nöroloji

İlgi : 05.06.2018 tarihli yazınız ve 06.06.2018/10116 sayılı kaydımız

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz, Uzm. Dr. Tuba Cerrahoğlu ŞİRİN ve Tıpta Uzmanlık Öğrencisi Dr. Çağrı ULUKAN' ın yürütmekte olduğu 2018/842 dosya numaralı "Allodinili Migren Hastalarında Profilaksiste Transkraniyal Doğru Akım Stimülasyonunun Etkinliğinin Değerlendirilmesi" başlıklı araştırmasına ait; Uzmanlık Tezleri ve/veya Akademik Amaçlı Yapılacak Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmalar Başvuru Formu, Anabilim Dalı Başkanlığından Üst Yazı ve Akademik Kurul Kararı, Araştırma Protokolü (22.05.2018 tarihli, V.1, Türkçe), Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (22.05.2018 tarihli, V.1, Türkçe), Olgu Rapor Formu (22.05.2018 tarihli, V.1, Türkçe), Araştırma Bütçe Formu, Sorumlu ve Yardımcı Araştırmacıların Özgeçmişleri, Literatür Kaynağı, Sorumluluk Paylaşım Belgesi (Taahhütname), Cihaz Kullanım Kılavuzu, SF36 Yaşam Kalitesi Ölçeği, MIDAS Ölçeği, Beck Depresyon Anketi, Beck Aksiyete Ölçeği, kurulumuzun 08/06/2018 tarihli 11 sayılı toplantısında değerlendirilmiş ve uygun bulunmuştur.

Yazımızın bir örneğinin çalışma koordinatörüne ve/veya sorumlu araştırmacıya, destekleyiciye ve diğer merkezlere iletilmesi hususunda bilginizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. A. Yağz ÜRESİN

İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar

Etik Kurul Başkanı

Eki: Tutanak

FORMLAR

EK-2: BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

GÖNÜLLÜLERE VERİLECEK BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

Açıklama:

Bu gönüllü çalışma formu İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniği Başağrısı Polikliniğine başvuran kişileri “**Allodinili Migren Hastalarında Profilakside Transkraniyal Doğru Akım Stimülasyonunun Etkinliğinin Değerlendirilmesi**” isimli çalışmaya davet etmek üzere düzenlenmiştir.

Sorumlu Araştırmacının adı, soyadı: Uzm Dr Tuba CERRAHOĞLU ŞİRİN

Araştırmayı yürütecek kuruluşun adı: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı

Destekleyici kuruluş: Yok

Araştırmanın adı: **Allodinili Migren Hastalarında Profilakside Transkraniyal Doğru Akım Stimülasyonunun Etkinliğinin Değerlendirilmesi**

I- Araştırmanın Hakkında Bilgi

Giriş

Allodinili Migren Hastalarında Profilakside Transkraniyal Doğru Akım Stimülasyonunun Etkinliğinin Değerlendirilmesi adını verdiğimiz çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla ve nasıl yapılacağını anlamanız ve katılıp katılmayacağınız doğrultusunda katılıp katılmama kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Araştırma hakkında sözlü olarak size aktaracağım bu bilgiler yazılı olarak da size bir sonraki bölümde sunulacaktır. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz. Bu belgedeki son bölüm onay işlemleri ile ilgilidir. Araştırmaya katılmayı kabul ederseniz lütfen bu bölümü imzalayınız. Okuma ve yazma konusunda engelleriniz olduğu takdirde bir tanığın gözetiminde bu belgeyi onaylamanız istenecek ve gerektiğinde parmak iziniz alınacaktır.

Araştırma Hakkında Bilgi

Bu çalışmada transkraniyal (kafatası geçişli) elektriksel uyarım tekniği (tDAS) kullanılacaktır. Bu uygulamada, saçlı deriye verilen çok düşük şiddetteki elektriksel akımın oluşturduğu alanda, beynin

bazı fizyolojik etkinliklerinde değişiklikler oluşması sağlanmaktadır. Beklenen değişiklikler, uygulamanın yapıldığı kafa üzerindeki bölgeye göre değişebilmektedir.

Eğer bu uygulamayı kabul ederseniz, sağlık örgütlerince ve Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu FDA tarafından kullanımı onaylanmış şiddetlerde akım veren bir transkraniyal elektriksel uyarıcı¹ kullanılacaktır. 9 voltluk bir pil ile çalışan bu aygıtın başka hiçbir elektriksel bağlantısı yoktur. TES (transkraniyal elektriksel stimülatör) aygıtı, iki ince kabloya bağlı elektrodlar içerir. Yumuşak yastık biçimli bu elektrodların, tuzlu suya batırılarak elektriksel direnci düşürülmüştür. Uygulama başlamadan önce bu elektrodlar amaca göre kafa yüzeyinde belirli bölgelere yerleştirilecektir. Bir saç bandıyla bu elektrodlar yerinde tutulacaktır. Deney başladığında, belki elektrodların değme yerinde hafif bir **kaşınma** veya **yanma hissi** oluşabilir. Bu normaldir, **geçici ve zararsızdır**. Uygulama tamamlandığında aygıt durdurulur ve elektrodlarınız sökülür. Saç bandının basıncıyla deride hafif bir geçici kızarıklık oluşabilir.

Uygulama 20 dakika sürecek ve peşi sıra üç gün artarda yapılacaktır. Uygulama öncesi ve sonrasında size bazı anket soruları sorulacaktır. Ayrıca uygulama öncesi ve sonrası 1 ay boyunca baş ağrısı ataklarınızın süre, şiddet ve sıklığını migren günlüğüne not etmeniz istenecektir.

Araştırmamızda çalışmamıza katılan hastaların herhangi bir mali veya deneysel sorumluluğu olmayacaktır.

Yapılacak incelemeler ruhsal ya da bedensel sağlığınız üzerine olumsuz etki yapma riski taşımamaktadır.

Araştırmaya katılan hastalarla ilgili tıbbi kayıtlara izleyiciler, yoklama yapan kişiler, etik kurul, bakanlık ve diğer otoriteler tarafından ulaşılan bilgilerin gizli tutulacağı koşuluyla erişim olabilir. Araştırmaya katılan gönüllülerin kimliğini ortaya çıkaracak kayıtlar gizli tutulacaktır. Araştırma sonuçları yayınlansa dahi gönüllülerin kimlikleri ve kişisel bilgileri gizli tutulacaktır. Sizden herhangi bir ücret alınmayacak, size de herhangi bir ücret ödenmeyecektir. Bağlı bulunduğunuz Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK)'ndan da herhangi bir ücret alınmayacaktır.

Bu uygulamayı kabul etmeyebilirsiniz. Uygulamayı kabul etseniz bile, daha sonra haber vererek istediğiniz zaman ayrılabilirsiniz ya da gerek görüldüğünde uygulama dışı bırakılabilirsiniz.

Çalışmaya 18 yaş üstü toplam 80 benzer yaşta kadın ve erkek sağlıklı gönüllü alınması planlandı.

II- Katılımcının Beyanı

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum

¹ (FDA regulation as a cranial electrotherapy stimulator, a device that applies electrical current to the head to treat insomnia, depression, or anxiety. See FDA Part 882--Neurological Devices Subpart F--Neurological Therapeutic Devices Sec. 882.5800)

Söz konusu araştırma sonucu hastalığımda klinik değişiklik olmayabileceği konusunda bilgilendirildim.

Söz konusu araştırma devam ederken, araştırmaya katılmaya devam etme isteğimi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde kendim veya yasal temsilcimin bilgilendirileceği belirtildi.

Söz konusu araştırma hakkında bilgi alabileceğim doktor ve bölüm numaraları tarafıma iletildi

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

“Allodinili Migren Hastalarında Profilakside Transkraniyal Doğru Akım Stimülasyonunun Etkinliğinin Değerlendirilmesi” çalışması kapsamında bilgilerimin

Sadece yukarıda bahsi geçen çalışmada kullanılmasına izin veriyorum. ☐

İleride yapılması planlanan tüm çalışmalarda kullanılmasına izin veriyorum. ☐

Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum. ☐

İmza ve Ulaşım Bilgileri

Gönüllünün Adı Soyadı:

Adres

Telefon

Tarih:

İmza:

Araştırmacının Adı, Soyadı: Uzm Dr Tuba Cerrahoğlu Şirin

Adres: İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniği

Telefon: 0535 437 8059

EK-3: BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ

BECK DEPRESYON ENVANTERİ

AÇIKLAMA:

Sayın cevaplayıcı aşağıda gruplar halinde cümleler verilmektedir. Öncelikle her gruptaki cümleleri dikkatle

okuyarak, BUGÜN DÂHİL GEÇEN HAFTA içinde kendinizi nasıl hissettiğini en iyi anlatan cümleyi seçiniz.

Eğer bir grupta durumunuzu, duygularınızı tarif eden birden fazla cümle varsa her birini daire içine alarak

işaretleyiniz.

Soruları vereceğiniz samimi ve dürüst cevaplar araştırmanın bilimsel niteliği açısından son derece önemlidir.

Bilimsel katkı ve yardımlarınız için sonsuz teşekkürler.

1- 0. Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissetmiyorum.

1. Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.

2. Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.

3. O kadar üzüntülü ve sıkıntılıyım ki artık dayanamıyorum.

2- 0. Gelecek hakkında mutsuz ve karamsar değilim.

1. Gelecek hakkında karamsarım.

2. Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.

3. Geleceğim hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.

3- 0. Kendimi başarısız bir insan olarak görmüyorum.

1. Çevremdeki birçok kişiden daha çok başarısızlıklarım olmuş gibi hissediyorum.

2. Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum.

3. Kendimi tümüyle başarısız biri olarak görüyorum.

4- 0. Birçok şeyden eskisi kadar zevk alıyorum.

1. Eskiden olduğu gibi her şeyden hoşlanmıyorum.

2. Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.

3. Her şeyden sıkılıyorum.

5- 0. Kendimi herhangi bir şekilde suçlu hissetmiyorum.

1. Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.

2. Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.

3. Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.

6- 0. Bana cezalandırılmışım gibi geliyor.

1. Cezalandırılabilceğimi hissediyorum.

2. Cezalandırılmayı bekliyorum.

3. Cezalandırıldığımı hissediyorum.

7- 0. Kendimden memnunum.

1. Kendi kendimden pek memnun değilim.

2. Kendime çok kızıyorum.

3. Kendimden nefret ediyorum.

8- 0. Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.

1. Zayıf yanların veya hatalarım için kendi kendimi eleştiririm.

2. Hatalarımdan dolayı ve her zaman kendimi kabahatli bulurum.

3. Her aksilik karşısında kendimi hatalı bulurum.

9- 0. Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.

1. Zaman zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm olur. Fakat yapmıyorum.

2. Kendimi öldürmek isterdim.

3. Fırsatını bulsam kendimi öldürürdüm.

10- 0. Her zamankinden fazla içimden ağlamak gelmiyor.

1. Zaman zaman içinden ağlamak geliyor.

2. Çoğu zaman ağlıyorum.

3. Eskiden ağlayabilirdim şimdi istesem de ağlayamıyorum.

11- 0. Şimdi her zaman olduğumdan daha sinirli değilim.

1. Eskisine kıyasla daha kolay kızıyor ya da sinirleniyorum.

2. Şimdi hep sinirliyim.

3. Bir zamanlar beni sinirlendiren şeyler şimdi hiç sinirlendirmiyor.

12- 0. Başkaları ile görüşmek, konuşmak isteğimi kaybetmedim.

1. Başkaları ile eskiden daha az konuşmak, görüşmek istiyorum.

2. Başkaları ile konuşma ve görüşme isteğimi kaybetmedim.

3. Hiç kimseyle konuşmak görüşmek istemiyorum.

13- 0. Eskiden olduğu gibi kolay karar verebiliyorum.

1. Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.

2. Karar verirken eskisine kıyasla çok güçlük çekiyorum.

3. Artık hiç karar veremiyorum.

14- 0. Aynada kendime baktığımda değişiklik görmüyorum.

1. Daha yaşlanmış ve çirkinleşmişim gibi geliyor.

2. Görünüşümün çok değiştiğini ve çirkinleştiğimi hissediyorum.

3. Kendimi çok çirkin buluyorum.

15- 0. Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum.

1. Bir şeyler yapabilmek için gayret göstermem gerekiyor.

2. Herhangi bir şeyi yapabilmek için kendimi çok zorlamam gerekiyor.

3. Hiçbir şey yapamıyorum.

16- 0. Her zamanki gibi iyi uyuyabiliyorum.

1. Eskiden olduğu gibi iyi uyuyamıyorum.

2. Her zamankinden 1-2 saat daha erken uyanıyorum ve tekrar uyuyamıyorum.

3. Her zamankinden çok daha erken uyanıyor ve tekrar uyuyamıyorum.

17- 0. Her zamankinden daha çabuk yorulmuyorum.

1. Her zamankinden daha çabuk yoruluyorum.

2. Yaptığım her şey beni yoruyor.

3. Kendimi hemen hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun hissediyorum.

18- 0. İştahım her zamanki gibi.

1. İştahım her zamanki kadar iyi değil.

2. İştahım çok azaldı.

3. Artık hiç iştahım yok.

19- 0. Son zamanlarda kilo vermedim.

1. İki kilodan fazla kilo verdim.

2. Dört kilodan fazla kilo verdim.

3. Altı kilodan fazla kilo vermeye çalışıyorum.

20- 0. Sağlığım beni fazla endişelendirmiyor.

1. Ağrı, sancı, mide bozukluğu veya kabızlık gibi rahatsızlıklar beni endişelendirmiyor.

2. Sağlığım beni endişelendirdiği için başka şeyleri düşünmek zorlaşıyor.

3. Sağlığım hakkında o kadar endişeliyim ki başka hiçbir şey düşünemiyorum.

21- 0. Son zamanlarda cinsel konulara olan ilgimde bir değişme fark etmedim.

1. Cinsel konularla eskisinden daha az ilgiliyim.

2. Cinsel konularla şimdi çok daha az ilgiliyim.

3. Cinsel konular olan ilgimi tamamen kaybettim.

Depresyon derecesi Toplam

☐ Minimal depresyon 0-9

☐ Hafif depresyon 10-16

☐ Orta depresyon 17-29

☐ Şiddetli depresyon 30-63__

EK-4: BECK ANKSİYETE ÖLÇEĞİ

Hastanın Adı Soyadı: Tarih:

Aşağıda insanların kaygılı ya da endişeli oldukları zamanlarda yaşadıkları bazı belirtiler verilmiştir. Lütfen her maddeyi dikkatle okuyunuz. Daha sonra, bugün dâhil son bir (1) hafta içinde, aşağıda maddeler halinde sıralanmış belirtilerin sizi ne kadar rahatsız ettiğini uygun yeri işaretleyerek belirleyiniz.

1. *Bedeninizin herhangi bir yerinde uyuşma veya karıncalanma* 0 1 2 3
2. *Sıcak/ ateş basmaları* 0 1 2 3
3. *Bacaklarda halsizlik, titreme* 0 1 2 3
4. *Gevşeyememe* 0 1 2 3
5. *Çok kötü şeyler olacak korkusu* 0 1 2 3
6. *Baş dönmesi veya sersemlik* 0 1 2 3
7. *Kalp çarpıntısı* 0 1 2 3
8. *Dengeyi kaybetme duygusu* 0 1 2 3
9. *Dehşete kapılma* 0 1 2 3
10. *Sinirlilik* 0 1 2 3
11. *Boğuluyormuş gibi olma duygusu* 0 1 2 3
12. *Ellerde titreme* 0 1 2 3
13. *Titreklik* 0 1 2 3
14. *Kontrolü kaybetme korkusu* 0 1 2 3
15. *Nefes almada güçlük* 0 1 2 3
16. *Ölüm korkusu* 0 1 2 3
17. *Korkuya kapılma* 0 1 2 3
18. *Midede hazımsızlık ya da rahatsızlık hissi* 0 1 2 3
19. *Baygınlık, sersemlik* 0 1 2 3
20. *Yüzün kızarması* 0 1 2 3
21. *Terleme (sıcaklığa bağlı olmayan)* 0 1 2 3

Beck, A. T., Epstein, N., Brown (1988) Journal of Consulting and Clinical Psychology, 56, 893-897.

Tasarım ve düzenleme: Dr. Ender Salbaş 2016

www.ftonline.com

<21: hafif | 22-35: orta | >36 şiddetli **Toplam Puan (0-63):** _____

EK-5: MIDAS SKORU

Adınız, Soyadınız:

Tarih (gün/ay/yıl): __/__/____

MIDAS Formu

MIDAS SORULAR

Gün

- * **1 ve 2 numaralı sorularda:** İŞ, ücret aldığı iş, OKUL ise lise veya üniversite eğitimi anlamına gelir.
- ** **3 ve 4 numaralı sorularda:** EV İŞLERİ evde yapılan iş, evin bakımı ve onarımı ile ilgili işler, alışveriş, çocuklarının ve yakınlarının bakımı gibi işleri kapsar.

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

Kaybedilen Toplam Gün Sayısı (Skor) _____

A) Son 3 ay içinde kaç gün başağrınız oldu? _____
(Eğer herhangi bir başağrısı bir günden fazla sürdüyse her günü sayın.)

B) Aşağıdaki çizginin bir ucunda “0”, diğer ucunda “10” puan görüyorsunuz. “0” hiç ağrı olmaması, “10” ise dayanamayacağınız kadar şiddetli ağrıyı işaret etmektedir. Son 3 ay içinde baş ağrılarınızın ortalama şiddetini aşağıdaki çizgi üzerine X işareti koyarak belirtiniz

0 |—————| 10

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

Tablo: MİDAS Evrelemesi

EK-6 : SF-36

SF-36 (Kısa Form 36)

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

Aşağıdaki sorular sizin kendi sağlığınıza hakkındaki görüşünüzü, kendinizi nasıl hissettiğinizi ve günlük aktivitelerinizi ne kadar yerine getirebildiğinizi öğrenmek amacıyla. Size en uygun yanıtı verin.

B1

1) Genel olarak sağlığınıza için aşağıdakilerden hangisini söyleyebilirsiniz?

Mükemmel ☐1 Çok iyi ☐2 İyi ☐3 Orta ☐4 Kötü ☐5

B2

2) Bir yıl öncesi ile karşılaştığınızda şu anki genel sağlık durumunuzu nasıl değerlendirirsiniz?

Bir yıl öncesi ☐1 Çok daha iyi ☐2 Biraz iyi ☐3 Hemen hemen aynı ☐4 Biraz daha kötü ☐5 Çok daha kötü ☐6

Aşağıdaki sorular bir gün içinde yapabileceğiniz işlerle (aktivitelerle) ilgilidir. Sağlığınıza bu aktiviteleri kısıtlıyor mu? Eğer kısıtlıyorsa, ne kadar?

B3

	Evet, Çok Kısıtlı	Evet, Biraz Kısıtlı	Hayır, Hiç Kısıtlı Değil
3) Koşmak, ağır kaldırmak, ağır sporlara katılmak gibi ağır etkinlikler	☐ 1	☐ 2	☐ 3
4) Bir masayı çekmek, elektrik süpürgesini itmek ve ağır olmayan sporları yapmak gibi orta dereceli etkinlikler	☐ 1	☐ 2	☐ 3
5) Markot poşetlerini kaldırmak veya taşımak	☐ 1	☐ 2	☐ 3
6) Birkaç kat merdiven çıkmak	☐ 1	☐ 2	☐ 3
7) Bir kat merdiven çıkmak	☐ 1	☐ 2	☐ 3
8) Eğilmek, diz çekmek, çömelmek, diz çekmek	☐ 1	☐ 2	☐ 3
9) Bir kilometreden fazla yürümek	☐ 1	☐ 2	☐ 3
10) Birkaç yüz metre yürümek	☐ 1	☐ 2	☐ 3
11) Yüz metre yürümek	☐ 1	☐ 2	☐ 3
12) Kendi başına banyo yapmak ve giyinmek	☐ 1	☐ 2	☐ 3

Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınızın sonucu olarak, işiniz veya diğer günlük etkinliklerinizde, aşağıdaki sorunlardan biriyi karşıladınız mı?

B4

	Evet	Hayır
13) Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamanı kısalttınız mı?	☐ 1	☐ 2
14) Arzu ettiğinizden daha az şeyi mi tamamlayabildiniz?	☐ 1	☐ 2
15) Çalışma veya diğer yaptığınız işlerin çeşitinde kısıtlama yaptınız mı?	☐ 1	☐ 2
16) Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizi yapmakta güçlük çaktınız mı? (Aşırı efor - çaba sarf ettiniz mi?)	☐ 1	☐ 2

Son 4 hafta boyunca, duygusal sorunlarınızın (örneğin çökkünlük veya kaygı) sonucu olarak işiniz veya diğer günlük etkinliklerinizle ilgili aşağıdaki sorunlarla karşılaştınız mı?

B5

	Evet	Hayır
17) Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamanı kısalttınız mı?	☐ 1	☐ 2
18) Arzu ettiğinizden daha az şeyi mi tamamlayabildiniz?	☐ 1	☐ 2
19) İşinizle veya diğer aktivitelerinizle ilgili işleri her zamanki kadar dikkat vererek yapamadınız mı?	☐ 1	☐ 2

SF-36 (Kısa Form 36) Sayfa-2

B6

20) Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız, aileniz, arkadaş veya komşularınızla olan olağan sosyal etkinliklerinizle ne kadar etkilendi?

Hiç Etkilemedi
☐1

Çok Az
☐2

Orta Derecede
☐3

Epeyce
☐4

Çok Fazla
☐5

B7

21) Son 4 hafta içinde vücudunuzda ne kadar ağrı oldu?

Hiç Olmadı
☐1

Çok Az
☐2

Hafif
☐3

Orta
☐4

Çok
☐5

Pek Çok
☐6

B8

22) Son 4 hafta boyunca ağrınız, normal işinizi (hem ev işlerinizi hem ev dışı işinizi düşününüz) ne kadar etkilledi?

Hiç Etkilemedi
☐1

Biraz etkilledi
☐2

Orta Derecede
☐3

Epey Etkiledi
☐4

Çok Etkiledi
☐5

Aşağıdaki sorular sizin son 4 hafta boyunca neler hissettiğinizle ilgilidir. Her soru için, sizin duygularınızı en iyi karşılayan yanıtı, son 4 haftadaki sıklığını göz önüne alarak seçiniz.

B9

	Sürekli	Çoğu zaman	Epey zaman	Bazen	Ara sıra	Hiç bir zaman
23) Kendinizi yaşam dolu olarak hissettiniz mi?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
24) Çok sinirli biri oldunuz mu?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
25) Hiçbir şeyin sizi neşelendirmeyeceği kadar moraliniz bozuk ve kötü oldu mu?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
26) Kendinizi sakin ve huzurlu hissettiniz mi?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
27) Çok enerjik oldunuz mu?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
28) Kendinizi kalbi kırık ve üzgün hissettiniz mi?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
29) Kendinizi yıpranmış, bitkin hissettiniz mi?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
30) Mutlu, sevinçli bir insan oldunuz mu?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
31) Yorgunluk hissettiniz mi?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6

B10

32) Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız sosyal etkinliklerinizle (arkadaş veya akrabalarınızı ziyaret etmek gibi) ne sıklıkta etkilendi?

Sürekli
☐1

Çoğu zaman
☐2

Bazen
☐3

Ara sıra
☐4

Hiç bir zaman
☐5

Aşağıdaki her bir ifade sizin için ne kadar doğru veya yanlıştır? Her bir ifade için en uygun olanını işaretleyiniz.

B11

	Kesinlikle doğru	Çoğunlukla doğru	Emin değilim	Çoğunlukla yanlış	Kesinlikle yanlış
33) Ben diğer insanlara göre daha kolay hastalanıyorum	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
34) Tanıdığım kişiler kadar sağlıklıyım.	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
35) Sağlığımın kötüleşmekte olduğunu sanıyorum.	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
36) Sağlığım mükemmeldir.	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

Ware JE, Snowbourne CD (1992) Med Care. 30(2):173-83



www.frontline.com

Tararın ve Gözden: Dr. İnder Savaş 2017

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

ALLODİNİLİ MİGREN HASTALARINDA PROFİLAKSİDE TRANSKRANİYAL DOĞRU AKIM STİMÜLASYONUNUN ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ORJİNALLİK RAPORU

% 4	% 2	% 1	% 3
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	<% 1
2	Submitted to TechKnowledge Turkey Öğrenci Ödevi	<% 1
3	tel.archives-ouvertes.fr İnternet Kaynağı	<% 1
4	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	<% 1
5	Submitted to Hacettepe University Öğrenci Ödevi	<% 1
6	www.anakarder.com İnternet Kaynağı	<% 1
7	Submitted to Kirikkale University Öğrenci Ödevi	<% 1
8	BULUT, İrem and DEVECİ, Süleyman Erhan.	



ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Tuba	Soyadı	CERRAHOĞLU ŞİRİN
Doğ.Yeri	ANKARA	Doğ.Tar.	12.02.1984
Email	tubacerrahoglu@hotmail.com	Uyruğu	TC

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora	Ege Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı	2014
Yük.Lis.		
Lisans	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi	2008
Lise	Bornova Anadolu Lisesi	2002

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Nöroloji Uzmanı	Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği	2016-halen
2.	Nöroloji Uzmanı	Ağrı Devlet Hastanesi	2014-2016
3.	Araştırma Görevlisi	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı,	2009-2014

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	Çok iyi	İyi	Çok iyi	89	

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

Yayınları/Tebliğleri:

Hakemli ve uluslararası indeksli dergilerde yer alan makaleler:

1. Kumral E, Evyapan D, Sirin T, Alpaydin S. Hyposchematia without spatial neglect in 2 patients with lesions involving the insula. Cogn Behav Neurol. 2012;25(3):149-53.
2. Kumral E, Cerrahoğlu Şirin T. New anticoagulants in the treatment of stroke: future promise. Chinese Journal of Contemporary Neurology&Neurosurgery. 2013; 13(4):266-72.
3. Güler A, Kumral E, Cerrahoğlu Şirin T, Şirin H, Kitiş Ö. Magnetic resonance imaging characteristics of persistent vegetative state due to prolonged hypoglycemia. J Clin Diagn Res. 2015;9(1). TD01-TD02.
4. Cerrahoğlu Şirin T, Çelebisoy N, Gökçay F. Steroid responsive inflammatory myofibroblastic tumor with central nervous system involvement: the case report. J NeurolSci-Turk. 2013; 30(1): 219-24.
5. Kumral E, Uncu G., Dönmez I, Cerrahoğlu Şirin T, Alpaydin S, Callı C, Kitiş O. Impact of poststroke seizures on neurological deficits: magnetic resonance diffusion-weighted imaging study. Eur Neurol. 2013; 69:200-6.

6. Cerrahoğlu Şirin T, Acarer A, Şirin H. The effect of onabotulinum toxin-a on frequency of headache, severity of headache and health related life-quality at patients with resistant chronic migraine. *J Neurol Sci-Turk*. 2015;32(3)45:539-48.
7. Cerrahoglu L, Koşan U, Sirin TC, Ulusoy A. Range of motion and plantar pressure evaluation for the effects of self-care foot exercises on diabetic patients with and without neuropathy. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2016;106(3):189-200.
8. Cerrahoglu L, Erol O, Sirin TC. Idiopathic brachial neuritis in a patient with multiple myeloma. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(6):OD11-OD12..
9. Kızıltan ME, Bekdik Şirinocak P, Akıncı T, et al. Prepulse modulation and recovery of trigemino-cervical reflex in normal subjects. *Neurol Sci*. 2019;40(2):305-10.
10. Cerrahoğlu Şirin T, Bekdik Şirinocak P, Arkalı BN, Akıncı T, Yeni SN. Electroencephalographic features associated with intermittent rhythmic delta activity. *Neurophysiol Clin*. 2019;49(3):227-34.
11. Ertem DH, Şirin TC, Yılmaz İ. Electrophysiological responsiveness and clinical outcomes of local corticosteroid injection in the treatment of carpal tunnel syndrome. *Arq Neuropsiquiatr*. 2019;77(9):638-45.
12. Cerrahoğlu Şirin T, Aksu S, Kurt A, Karamürsel S, Baykan B. Efficacy and mechanisms of transcranial electrical stimulation in headache disorders. *Neurol Sci Neurophysiol*. 2019;36(2):57-68.

Hakemli ve ulusal indeksli dergilerde yer alan makaleler:

1. Cerrahoğlu TŞ, Güler A, Şirin H, Çelebisoy N. İnme ve kanser birlikteliği: 30 olgunun analizi. *Ege Journal of Medicine*. 2013;52(3):155-9.
2. Cerrahoğlu Şirin T. Ağrı Devlet Hastanesi'ne başvuran migren hastalarının klinik ve sosyodemografik özellikleri. *Ege Journal of Medicine*. 2017; 56(3):128-34.
3. Arkalı NB, Bekdik Şirinocak P, Akıncı T, Cerrahoğlu Şirin T, Candan F, Mehdikhanova L, Baslo MB, Öge AE, Kocasoy Orhan E. Laboratuvarımızın üç yıllık ulnar nöropati deneyimleri. *Türkiye Klinikleri J Neur* 2018;13(1):1-6.

Bildiriler

1. Devenci EE, Çiftçi Ş, Güler A, Cerrahoğlu Şirin T, Çelebisoy N, Kumral E, Şirin H, Kitiş Ö. Postpartum reversibl serebral vazokonstruksiyon sendromu. 47.ulusal nöroloji kongresi. Antalya.25 kasım- 1 aralık 2011.
2. Devenci EE, Cerrahoğlu Şirin T, Güler A, Şirin H. Dirençli status epileptikus tedavisinde ketaminin yeri. 47.ulusal nöroloji kongresi. Antalya. 25 kasım- 1 aralık 2011.
3. Cerrahoğlu Şirin T, Bekdik Şirinocak P, Akıncı T, Arkalı NB, Candan F, Gündüz A, Erdemir Kızıltan M. Mentalis sinirinin göz kırma refleksi ve göz kırpmaya refleksi üzerine etkisi. 34. ulusal klinik nörofizyoloji EEG-EMG kongresi. Bildiri Özetleri kitabı S-06 p22-23. Girne-KKTC. 4-8 Nisan 2018.
4. Bekdik Şirinocak P, Akıncı T, Cerrahoğlu Şirin T, Arkalı NB, Candan F, Gündüz A, Erdemir Kızıltan M. Sağlıklı bireylerde trigemino-servikal refleksin prepulse modülasyonu “prepulse inhibisyon”. 34. ulusal klinik nörofizyoloji EEG-EMG kongresi. Bildiri Özetleri kitabı S-19 p48-49. Girne-KKTC. 4-8 Nisan 2018.
5. Akıncı T, Bekdik Şirinocak P, Arkalı NB, Cerrahoğlu Şirin T, Candan F, Gündüz A, Erdemir Kızıltan M. Trigemino servikal refleks toparlanması. 34. ulusal klinik nörofizyoloji EEG-EMG kongresi. Bildiri Özetleri kitabı S-41 p92-93. Girne-KKTC. 4-8 Nisan 2018.
6. Cerrahoğlu Şirin T, Bozdağ Kaplan N. Kemoterapi alan onkoloji hastalarında nöropatik yakınmaların elektrofizyolojik bulguları ve nöropatinin lenfödem ile ilişkisi. 3. uluslararası katılımlı lenfödem sempozyumu. Bildiri Özetleri Kitabı S-06. İzmir. 5-6 Ekim 2018.
7. Cerrahoğlu Şirin T, Gündüz A, Kızıltan ME. İdiyopatik periferik fasial paralizi modelinde göz kırpmaya devresi potansiyalizasyon kapasitesinin trigeminal sinirin dual uyarımı ile incelenmesi. 54. Ulusal nöroloji kongresi uluslararası katılımlı. Bildiri özetleri kitabı SS-159. Antalya 1-5 aralık 2018

