

**T.C.**  
**BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**



**AURALI VE AURASIZ MİĞREN HASTALARINDA PRODRAM  
BULGULARININ PROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. FATMA BİLGİLİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. ŞULE AYDIN TÜRKOĞLU**

**BOLU, MAYIS 2024**



**T.C.**  
**BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**



**AURALI VE AURASIZ MİĞREN HASTALARINDA PRODRAM  
BULGULARININ PROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. FATMA BİLGİLİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. ŞULE AYDIN TÜRKOĞLU**

**BOLU, MAYIS 2024**

## ÖZET

### AURALI VE AURASIZ MİGREN HASTALARINDA PRODRAM BULGULARININ PROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

#### UZMANLIK TEZİ

DR. FATMA BİLGİLİ

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

(TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. ŞULE AYDIN TÜRKÖĞLU)

BOLU, MAYIS- 2024

(XIV+116)

**Giriş:** Migren genç yaşta yaygın görülmesi ve bireylerde yüksek oranda özürleyici olması yanında bilişsel fonksiyonları etkilemesi nedeniyle de önem arz etmektedir. Bu tez çalışmasında prospektif olarak bilişsel fonksiyonları çeşitli kognitif testler ile prodrom ve interiktal dönemde değerlendirdik. Hastaları ağrısız dönemde polikliniğe geldikleri gün değerlendirdikten 72 saat sonrasında hastalarla iletişime geçtik ve bu sürede migren atağı yaşayıp yaşamadıklarını sorguladık. Baş ağrısı yaşayanları prodrom döneminde, baş ağrısı yaşamayanları interiktal dönemde kabul ederek kognitif testler yönünden kıyasladık.

**Yöntem:** Çalışmaya etik kurul onayı sonrası dahil edilme ve dışlama kriterlerini göz önünde bulundurarak 178 tane migren hastası dahil ettik. Hastaların demografik özelliklerini, alışkanlıklarını, baş ağrısı özelliklerini detaylı olarak sorguladık. Hastaların migrene bağlı özürleyiciliğini MIDAS ile baş ağrısı şiddetini Visual Analog Skala (VAS) ile değerlendirdik. Duygu durum değerlendirmesi için Beck Depresyon ve Anksiyete ölçeklerini yaptık. Hastaların bilişsel fonksiyonlarını değerlendirmek için Stroop, Frontal Değerlendirme Bataryası (FAB) ve Saat Çizme Testi (SÇT) uyguladık.

**Bulgular:** Yaş, cinsiyet ve eğitim yönünden benzer 100 tanesi prodrom döneminde 78 tanesi interiktal dönemde olan hastaların kognitif testleri karşılaştırıldığında prodrom döneminde olan hastalar her 3 testte de daha kötü performans gösterdi. Prodrom dönemindeki hastaların Beck Anksiyete ölçeği ve MIDAS toplam puanları interiktal dönemde olanlardan daha yüksekti. MIDAS puanı ile kognitif testlerden sadece SÇT arasında anlamlı ilişki bulduk. Ayrıca MIDAS puanı arttıkça hastaların Beck Anksiyete ve Depresyon toplam puanları artıyordu. Otonom tutulumu olan hastaların Beck Anksiyete ölçeği toplam puanı daha yüksekti.

**Sonuç:** Bu çalışmada migren hastalarında iktal fazda gösterilen bilişsel fonksiyon bozukluğunun prodrom döneminde başladığını göstermeyi amaçladık. Prodrom döneminin ve bilişsel fonksiyon bozukluğunun anlaşılması ataktan önce etkisini gösterecek yeni tedavilere ışık tutacak ve migrene bağlı özürleyiciliği azaltacaktır.

**ANAHTAR KELİMELEER:** Migren, Prodrom, Bilişsel bozukluk, Stroop, Frontal Değerlendirme Bataryası

## **ABSTRACT**

### **PROSPECTIVE EVALUATION OF PRODROM FINDINGS IN MIGRAINE PATIENTS WITH AND WITHOUT AURA**

#### **PHD THESIS**

**DR. FATMA BİLGİLİ**

**BOLU ABANT İZZET BAYSAL UNIVERSITY**

**INSTITUTE OF GRADUATE STUDIES**

**NEUROLOGY**

**(SUPERVISOR: DOÇ. DR. ŞULE AYDIN TÜRKOĞLU)**

**BOLU, MAY 2024**

**(XIV+116)**

**Introduction:** Migraine is important due to its widespread occurrence at a young age, it causes significant disability in individuals, and it effects on cognitive functions. In this thesis study, we prospectively evaluated cognitive functions using various cognitive tests during the prodromal and interictal periods. We assessed patients on the day they visited the clinic without pain, and contacted them 72 hours later to inquire whether they had experienced a migraine attack during this period. If the patient experienced a migraine headache within 72 hours, we considered these patients to be in the prodrome period. If they did not experience a headache within 72 hours, we considered these patients to be in the interictal period. Patients in the prodrome and interictal periods were compared in terms of cognitive tests.

**Method:** After obtaining ethical approval, 178 migraine patients were included in the study based on inclusion and exclusion criteria. We thoroughly questioned the demographic characteristics, habits, and headache features of the patients. We evaluated the disability due to migraine using MIDAS and the severity of headache using the Visual Analog Scale (VAS). Beck Depression and Anxiety scales were administered for mood assessment. To evaluate cognitive functions, we applied the Stroop, Frontal Assessment Battery (FAB), and Clock Drawing Test (CDT).

**Results:** When cognitive test results of 100 patients in the prodromal period and 78 patients in the interictal period were compared, patients in the prodromal period performed worse in all three tests. Patients in the prodromal period had higher scores on the Beck Anxiety scale and MIDAS total scores compared to those in the interictal period. While we detected a significant relationship between MIDAS and CDT, we did not detect a significant relationship between MIDAS and other cognitive tests. Additionally, as MIDAS scores increased, patients' total scores on Beck Anxiety and Depression scales also increased. Patients with autonomic involvement had higher total scores on the Beck Anxiety scale.

**Conclusion:** This study aims to demonstrate that cognitive dysfunction observed during the ictal phase in migraine patients begins in the prodromal period. Understanding the prodromal period and cognitive dysfunction may shed light on new treatments that will have an impact before the attack and reduce migraine-related disability.

**KEYWORDS:** Migraine, Prodrome, Cognitive impairment, Stroop, Frontal Assessment Battery

## İÇİNDEKİLER

|                                                         | <u>Sayfa</u> |
|---------------------------------------------------------|--------------|
| ÖZET.....                                               | IV           |
| ABSTRACT .....                                          | V            |
| İÇİNDEKİLER .....                                       | VI           |
| ŞEKİL LİSTESİ .....                                     | IX           |
| TABLO LİSTESİ .....                                     | X            |
| KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ.....                      | XII          |
| TEŞEKKÜR.....                                           | XIV          |
| 1. GİRİŞ.....                                           | 1            |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                                 | 2            |
| 2.1 Migren Tarihçesi .....                              | 2            |
| 2.2 Epidemiyoloji .....                                 | 4            |
| 2.3 Genetik .....                                       | 4            |
| 2.4 Patofizyoloji .....                                 | 10           |
| 2.4.1 Prodrom .....                                     | 10           |
| 2.4.2 Aura.....                                         | 12           |
| 2.4.3 Baş ağrısı .....                                  | 12           |
| 2.4.4 İnteriktal Dönem: Nöronal Hipereksitibilite ..... | 14           |
| 2.5 Klinik Özellikler .....                             | 15           |
| 2.5.1 Prodrom Evresi .....                              | 15           |
| 2.5.2 Aura Evresi .....                                 | 17           |
| 2.5.3 Baş Ağrısı Evresi .....                           | 18           |
| 2.5.4 Postdrom Evresi.....                              | 19           |

|                                                                                             |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.5.5 Migren Tetikleyicileri.....                                                           | 19 |
| 2.6 Migren Sınıflaması.....                                                                 | 21 |
| 2.6.1. Aurasız Migren .....                                                                 | 22 |
| 2.6.2 Auralı Migren.....                                                                    | 22 |
| 2.6.3. Kronik Migren .....                                                                  | 27 |
| 2.6.4 Migren Komplikasyonları .....                                                         | 27 |
| 2.6.5 Olası Migren.....                                                                     | 28 |
| 2.6.6 Migren İlişkili Epizodik Sendromlar .....                                             | 28 |
| 2.7 Migren Tedavisi.....                                                                    | 32 |
| 2.7.1 Migren Atak Tedavisi.....                                                             | 32 |
| 2.7.2 Migren Profilaksi Tedavisi.....                                                       | 35 |
| 2.8 Migrende Kognisyon.....                                                                 | 40 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM.....                                                                     | 41 |
| 3.1. Araştırmanın Tipi .....                                                                | 41 |
| 3.2 Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri .....                                               | 42 |
| 3.3 Dışlama Kriterleri.....                                                                 | 42 |
| 3.4 Hastaların Değerlendirilmesinde Kullanılan Ölçekler ve Testler .....                    | 43 |
| 3.5 İstatistiksel Analiz .....                                                              | 48 |
| 4. BULGULAR.....                                                                            | 49 |
| Prodromal Halsizlik.....                                                                    | 64 |
| Prodromal İştahsızlık .....                                                                 | 64 |
| 5. TARTIŞMA .....                                                                           | 68 |
| 5.1 Demografik ve Klinik Verilerin Değerlendirilmesi .....                                  | 69 |
| 5.2 Prodrom ve İnteriktal Dönemdeki Hastaların Karşılaştırılması .....                      | 70 |
| 5.3 Hastaların Bireysel Özelliklerine Göre Kognitif Testlerinin Değerlendirilmesi .....     | 72 |
| 5.4 Hastaların Bireysel Özellikleri ile Migren Hastalık İlişkisinin Değerlendirilmesi ..... | 74 |

|                                                   |            |
|---------------------------------------------------|------------|
| <b>5.5 Çalışmamızın Eksik/Güçlü Yanları .....</b> | <b>76</b>  |
| <b>5.6 Sonuç/Yorum.....</b>                       | <b>77</b>  |
| <b>6. KAYNAKLAR.....</b>                          | <b>78</b>  |
| <b>8. EKLER .....</b>                             | <b>103</b> |



## ŞEKİL LİSTESİ

### Sayfa

|                                                                                |    |
|--------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1. ICHD-III 2018 Migren Sınıflaması.....                                 | 21 |
| Şekil 2. Aurasız Migren Tanı Ölçütleri .....                                   | 22 |
| Şekil 3. Auralı Migren Tanı Ölçütleri .....                                    | 23 |
| Şekil 4. Beyin Sapı Auralı Migren Tanı Ölçütleri .....                         | 24 |
| Şekil 5. Döngüsel Kusma Sendromu Tanı Ölçütleri.....                           | 29 |
| Şekil 6. Abdominal Migren Tanı Ölçütleri .....                                 | 30 |
| Şekil 7. İyi Huylu Paroksizmal Vertigo Tanı Ölçütleri.....                     | 31 |
| Şekil 8. Benign Paroksizmal Tortikolis Tanı Ölçütleri .....                    | 31 |
| Şekil 9. Migren Patofizyolojisine Göre İlaçların Potansiyel Etki Mekanizmaları | 33 |
| Şekil 10. VAS farklı görsel ölçüm yöntemleri.....                              | 43 |
| Şekil 11. Hastalarda Aura Varlığının Sıklığına Göre Dağılımı.....              | 50 |
| Şekil 12. Baş Ağrısı Eşlikçilerinin Sıklığına Göre Dağılımı .....              | 50 |
| Şekil 13. Baş Ağrısı Karakterinin Sıklığına Göre Dağılımı .....                | 51 |
| Şekil 14. Otonom Semptomların Görülme Sıklığına Göre Dağılımı .....            | 51 |
| Şekil 15. Atak İlacı Kullanımı ve Etkinliğinin Sıklığına Göre Dağılımı .....   | 52 |
| Şekil 16. Profilaktik Tedavilerin Sıklığına Göre Dağılımı .....                | 52 |
| Şekil 17. Atak Tetikleyici Faktörlerin Sıklığına Göre Dağılımı .....           | 53 |
| Şekil 18. Prodrom ve Postdrom Semptomlarının Sıklığına Göre Dağılımı .....     | 54 |

## TABLO LİSTESİ

|                                                                                                      | <u>Sayfa</u> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Tablo 1. Hastaların Demografik Özellikleri .....                                                     | 49           |
| Tablo 2. Hastaların Hastalık İlişkili Özellikleri (n=178).....                                       | 49           |
| Tablo 3. Hastaların Alışkanlıkları, Kronik Hastalıkları, Aile Öyküsü .....                           | 55           |
| Tablo 4. Hastaların MIDAS, Beck Anksiyete, Beck Depresyon Derecesi .....                             | 55           |
| Tablo 5. 72 Saat İçinde Ağrısı Olanlar ve VAS Puanları.....                                          | 56           |
| Tablo 6. Gruplara Göre Baş Ağrısı Atak Sıklığı ve MIDAS Puanlarının Karşılaştırılması .....          | 57           |
| Tablo 7. Gruplara göre VAS, Beck Depresyon ve Anksiyete Puanlarının Karşılaştırılması.....           | 57           |
| Tablo 8. Gruplara Göre FAB Toplam ve Saat Çizme Testi Puanlarının Karşılaştırılması .....            | 57           |
| Tablo 9. Gruplara Göre Stroop Test Sürelerinin, Düzeltme ve Hata Sayılarının Karşılaştırılması ..... | 58           |
| Tablo 10. Yaş ile Stroop, FAB ve Saat Çizme Testlerinin Karşılaştırılması .....                      | 59           |
| Tablo 11. Vücut Kitle İndeksi ile Stroop, FAB ve Saat Çizme Testinin Karşılaştırılması .....         | 59           |
| Tablo 12. Eğitim durumu ile Stroop Testi Toplam Süresinin Karşılaştırılması ....                     | 59           |
| Tablo 13. Eğitim Durumu ile Stroop Fark Sürelerinin Karşılaştırılması .....                          | 60           |
| Tablo 14. Eğitim Durumu ile FAB Toplam Puanlarının Karşılaştırılması.....                            | 60           |
| Tablo 15. Eğitim Durumu ile Saat Çizme Testi Puanının Karşılaştırılması.....                         | 60           |
| Tablo 16. Baş ağrısı Süresi ile Stroop, FAB ve Saat Çizme Testlerinin Karşılaştırılması .....        | 61           |
| Tablo 17. Baş Ağrısı Atak Sıklığı ile Stroop, FAB ve Saat Çizme Testinin Karşılaştırılması .....     | 61           |
| Tablo 18. VAS Puanı ile Stroop, FAB ve Saat Çizme Testinin Karşılaştırılması ...                     | 62           |
| Tablo 19. Postdrom Konsantrasyon Güçlüğü ile FAB Toplam Puanlarının Karşılaştırılması .....          | 62           |
| Tablo 20. MIDAS ile Stroop, FAB ve Saat Çizme Testinin Karşılaştırılması.....                        | 62           |
| Tablo 21. VKİ Gruplarının Migren VAS Puanı ile Karşılaştırılması .....                               | 63           |
| Tablo 22. Ailede Migren Varlığının Baş Ağrısı Süresi ile Karşılaştırılması.....                      | 64           |

|                                                                                                                                         |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Tablo 23. Ailede Migren Varlığı ile Prodromal Sık İdrara Çıkma, Halsizlik ve İştahsızlık ile Karşılaştırılması.....</b>              | <b>64</b> |
| <b>Tablo 24. Prodrom/Postdrom Konsantrasyon Güçlüğü ile Beck Anksiyete Toplam Puanlarının Karşılaştırılması.....</b>                    | <b>65</b> |
| <b>Tablo 25. Prodrom Duygu Durum Değişikliği Olanlar ile Beck Depresyon ve Anksiyete Ölçeği Toplam Puanının Karşılaştırılması .....</b> | <b>65</b> |
| <b>Tablo 26. Postdrom Duyusal Uyarılara Karşı Hassasiyet ile Fonofobinin Karşılaştırılması .....</b>                                    | <b>66</b> |
| <b>Tablo 27. MIDAS Puanı ile Beck Depresyon ve Anksiyete Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması .....</b>                                  | <b>66</b> |
| <b>Tablo 28. Otonom Semptom Varlığı ile Postdromal İştahsızlığın Karşılaştırılması .....</b>                                            | <b>66</b> |
| <b>Tablo 29. Otonom Semptom Varlığı ile Prodrom Karın Şişliğinin Karşılaştırılması .....</b>                                            | <b>67</b> |
| <b>Tablo 30. Otonom Semptom Varlığı ile Beck Anksiyete Toplam Puanının Karşılaştırılması .....</b>                                      | <b>67</b> |
| <b>Tablo 31. Yapılan Ölçeklerin Birbiri ile Korelasyonu.....</b>                                                                        | <b>68</b> |

## KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ

|                      |                                                                                          |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>M.Ö</b>           | : Milattan Önce                                                                          |
| <b>M.S</b>           | : Milattan Sonra                                                                         |
| <b>FHM</b>           | :Familyal Hemiplejik Migren                                                              |
| <b>HM</b>            | : Hemiplejik Migren                                                                      |
| <b>CADASIL</b>       | : Serebral Otozomal Dominant Subkortikal Enfarktöslü Arteriyopati<br>Ve Lökoensefalopati |
| <b>FASP</b>          | : Ailesel İleri Uyku Fazı Sendromu (Familial Advanced Sleep-Phase<br>Syndrome)           |
| <b>SHM</b>           | : Sporadik Hemiplejik Migren                                                             |
| <b>HaNDL</b>         | : Geçici Baş Ağrısı Sendromu ve Beyin Omurilik Sıvısı Lenfositozu                        |
| <b>ICHD-III beta</b> | : Uluslararası Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflandırması, 3. Baskı                         |
| <b>CGRP</b>          | : Kalsitonin Geniyle İlişkili Peptit                                                     |
| <b>PACAP</b>         | : Hipofiz Adenilat Siklaz Aktive Edici Polipeptit                                        |
| <b>PNKD</b>          | : Paroksizmal Nonkinesijenik Diskinezi                                                   |
| <b>PKD</b>           | : Paroksizmal Kinesijenik Diskinezi                                                      |
| <b>RVCL-S</b>        | : Serebral Lökoensefalopati Ve Sistemik Belirtilerle Birlikte Retinal<br>Vaskülopati     |
| <b>SNP</b>           | : Tek Nükleotid Polimorfizm                                                              |
| <b>GWAS</b>          | :Genom Çapında İlişkilendirme Çalışması                                                  |
| <b>HTR1F</b>         | :Serotonin 1F Reseptörü                                                                  |
| <b>PRS</b>           | : Poligenik Risk Skoru                                                                   |
| <b>MRI</b>           | :Manyetik Rezonans Görüntüleme                                                           |
| <b>FAB</b>           | :Frontal Değerlendirme Bataryası                                                         |

|              |                                         |
|--------------|-----------------------------------------|
| <b>SÇT</b>   | :Saat Çizme Testi                       |
| <b>TNC</b>   | : Trigeminal Nükleus Kaudalis           |
| <b>CSD</b>   | :Kortikal Yayılan Depresyon             |
| <b>TCC</b>   | :Trigeminal Servikal Kompleks           |
| <b>NSAID</b> | :Steroid Olmayan Antiinflamatuvar İlaç  |
| <b>5HT</b>   | :Serotonin                              |
| <b>GABA</b>  | :Gama-Aminobutirik Asit                 |
| <b>VAS</b>   | :Vizuel Analog Skala                    |
| <b>MIDAS</b> | :Migren Özürlülük Değerlendirme Skalası |
| <b>FAB</b>   | :Frontal Değerlendirme Bataryası        |
| <b>SRKT</b>  | :Stroop Renk ve Kelime Testi            |

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez sürecim boyunca her daim yanımda olan ihtiyaç duyduğum her an fikirleri ve engin tecrübeleri ile yoluma ışık tutan değerli hocam ve tez danışmanım sayın Doç. Dr. Şule Aydın Türkoğlu'na;

Kendisiyle tanışmaktan ve çalışma imkânı bulmaktan gurur duyduğum, hekimliği ve karakteriyle örnek teşkil eden ve çalışmamın fikir aşamasını oluşturan sevgili hocam Prof. Dr. Serpil Yıldız'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, deneyim ve ilgilerini esirgemeyen değerli hocalarım Doç. Dr. Muhammet Nur Öğün, Doç. Dr. Murat Yılmaz ve Doç. Dr. Canan Akünal'a;

Tez sürecimde her türlü desteklerini esirgemeyen sevgili asistan arkadaşlarım Dr. Yeşim Özaydın, Dr. Muhammet Burak Saz, Dr. Elif Hazal Ersoy, Dr. Berfin İlayda Balcılar, Dr. Aslı Aydın, Dr. Miray Gökgöz ve Dr. Büşra Arslantaş'a;

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım diğer tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire ve sağlık memuru arkadaşlarıma, sekreter ve diğer personel arkadaşlarıma;

Tez sürecimin uygulama alanında bilgi ve desteğini esirgemeyen Psikolog Evgin Miçooğulları'na

Tez sürecim boyunca paylaştığı bilgi ve tecrübeleri ve istatistik alanında verdiği destekten dolayı sevgili dostum Uzm. Dr. Rabia Kaymak'a;

Hayat yolculuğumda ve aldığım tüm eğitimlerde maddi ve manevi desteğini esirgemeyen, asla fedakarlıktan kaçınmayan, beni hep iyiye, güzele ve doğruya yönlendiren sevgili annem ve babama;

Varlıklarına her daim şükrettiğim, tüm anlarımın şahidi ve hayattaki en büyük destekçilerim canım kardeşlerim Bayram, Cemile ve Muhammet Bilgili 'ye

Sonsuz teşekkür ederim.

# 1. GİRİŞ

Migren tüm dünyada en sık görülen ve en çok özrürlük oluşturan tekrarlayıcı baş ağrısı atakları ile karakterize nörolojik bir hastalıktır. Baş ağrısına bulantı, kusma, fotofobi, fonofobi ve çeşitli duysal, otonomik ve gastrointestinal semptomlar eşlik edebilir (1).

Tipik bir migren atağı prodrom, aura, ağrı, postdrom olmak üzere 4 dönemden oluşmaktadır. Her migren atağında bu dönemlerin hepsinin olması şart değildir. Aura dönemi migrenli bireylerin yaklaşık üçte birinde, ağrı ataklarından dakikalar önce görülen görsel, duysal ve dil veya beyin sapı bozukluklarının izlendiği dönemdir (2). Migren aura bulunup bulunmamasına göre auralı ve aurasız olarak tiplendirilmiştir. Her iki tip migrende de ağrı atağından ve auradan saatler veya günler öncesinde bireylerin ağrının geleceğini hissettiği prodrom dönemi mevcuttur. Migren prodrom bulguları, Uluslararası Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflandırması, 3. baskıda (ICHD-III beta), "migren atağından 2-48 saat önce ortaya çıkan ve migren atağının habercisi olan semptomlar" olarak tanımlanmaktadır. Bunlara örnek olarak yorgunluk, algılama güçlüğü, depresyon, olağandışı açlık ve bazı yiyeceklere karşı aşırı istek duyma gibi semptomlar gösterilebilir (1).

Migrenliler tarafından atağı tetikleyici olarak tanımlanan uyku yoksunluğu, açlık veya parlak ışık gibi tetikleyici faktörlerin çoğu, aslında halihazırda sürmekte olan bir atağın prodrom dönemini gösteriyor olabilir (2). Prodrom döneminde yer alan semptomlar migren atağının erken evrelerinde rol alan merkezi sinir sisteminin yapıları hakkında fikir verebilir ve sonuç olarak etkisini baş ağrısından önce gösterecek yeni bir terapötik yaklaşımın tanımlanmasına katkıda bulunabilir (2).

Migren hastalarının çoğu bilişsel işlev bozukluğundan yakınıır. Bilişsel işlevler; hafıza, dikkat, bilgiyi işleme hızı, organizasyon, planlama ve problem çözme gibi alt birimlerden oluşmaktadır. Bilişsel işlevler kişilerin günlük yaşamdaki aktivitelerini gerçekleştirerek bireyin toplum ve çevre ile uyumunu sağlar. Bilişsel işlevler çeşitli sebeplerle gelişen nörodejenerasyona, vasküler nedenlere, travmaya, kullanılan ilaçlara (sedatifler, hipnotikler, alkol, esrar, afyon alkaloidleri, kokain gibi maddeler, yüksek doz anksiyolitikler) ve psikiyatrik nedenlere bağlı olarak etkilenebilmektedir.

Migrenli hastalarda ise bilişsel işlevlerde bozulma, migren atağının prodrom ve baş ağrısı döneminde sık görülür ve postdrom döneminde de devam edebilir. Bazı hastalar ise atak dışında da bilişsel işlev bozukluğundan şikâyet ederler. Bilişsel işlev bozukluğu migren hastalarında özürllülüğe yol açması bakımından ağrıdan sonra ikinci sırada gelir (3).

Bu çalışmada auralı veya aurasız migren tanısı almış hastalarda atak dışı dönemde yapılan bilişsel değerlendirme ile prodrom ve ataklar arası dönemdeki bilişsel fonksiyonlardaki bozulmanın gösterilmesi amaçlanmıştır. Prodrom dönemindeki bozulma etkisini baş ağrısından önce gösterecek yeni bir terapötik yaklaşımın tanımlanmasına katkıda bulunabilir.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1 Migren Tarihçesi**

Migren ışık, ses ve harekete duyarlılık gibi belirli özellikler ile ilişkili ve çeşitli nörolojik fonksiyon bozukluklarının eşlik ettiği tekrarlayan baş ağrısı sendromlarıdır (4). Migren dünya çapında her yıl bir milyardan fazla kişiyi etkilemektedir ve özellikle genç yetişkinler ve kadınlar arasında yüksek prevalans ve morbiditeye sahip en yaygın nörolojik bozukluklardan biridir (4).

Migrenin kesin tarihi bilinmemekle birlikte insanlık tarihinin en eski hastalıklarından biri olduğu tahmin edilmektedir. Milattan önce (M.Ö.) üç bin yıllarında isimsiz bir Sümer şairinin baş ağrısının çok şiddetli olduğu ve hastanın acıdan ölümle kurtulmayı dilediği bir hastalık durumunu tanımladığı bilinmektedir (5). Arkeolojik kazılarda bulunan kafatasları da doktorların şiddetli baş ağrılarını hafifletmek için hastanın kafatasının bazı kısımlarının çıkarılmasını önerdiğini göstermektedir (5).

Eski Mısır tıbbında (MÖ 3000'den itibaren), migren ve sinir ağrılarının yanı sıra ani ve şiddetli ağrılar da açıkça tarif edilmiştir (6).

Hipokrat (M.Ö. 460 – 370), migren hakkındaki klinik gözlemlerini bilimsel olarak belgeleyen ve hastalığı batıl inançlardan kurtaran ilk kişidir (7). Hipokrat sağ gözünde parlak bir ışık gördükten sonra başında şiddetli bir ağrının başladığını ve başının tamamına yayıldığını belirtmiştir (7).

Kapadokyalı Aretaeus (MS 30-90) baş ağrılarının ilk resmi sınıflamasını yapmıştır (8,9). Baş ağrılarını (a) sefalalji, hafif ve kısa süreli bir baş ağrısı, (b) sefalea, kronik ve daha şiddetli bir baş ağrısı türü ve (c) heterokrania, bir tarafta paroksizmal baş ağrısı olarak 3 sınıfa ayırmıştır (8,9). Baş ağrısına sıklıkla bulantı, kusma, fotofobi, göz semptomları, terleme ve koku algısındaki değişikliklerinde eşlik ettiğinden bahsetmiştir (8,9).

Galen (MS 129-216), migren ağrısının başın yarısını etkileyen şiddetli bir ağrı olduğunu ve Hipokrat gibi mideden başa doğru yükselen buharlardan kaynaklandığını düşünmüştür (10).

Razi (Latince ismi Rhazes olarak da bilinir, MS 854-925), migrenin semptomları ve tedavisi hakkında yazdığı kitabında tüm bir bölümü baş ağrılarına ayırmıştır. Çalışmasında, modern tıpta migren kümeleri olarak bilinen farklı baş ağrılarından birini ayrıntılı olarak tanımlamış ve ayrıca şiddetli ve ani baş ağrılarının bir inmenin ön belirtisi olabileceğini öne sürmüştür (11).

İbn Sina (Avicenna) (980-1037), "Tıbbın Kanunu" adlı kitabında baş ağrıları hakkında bir bölüm yazmış ve farklı tip baş ağrılarından söz etmiştir. Başın tamamını kaplayan, şiddetli, aktiviteyle yoğunlaşan ve aynı zamanda fotofobi ve gürültü fobisi ile karakterize bir baş ağrısı tipinden bahsetmiştir (12).

17. yüzyılda Thomas Willis (1621-1675), vasküler teorinin ilk ifadesi olan "megrim" hipotezini tanımlamıştır. Bu hipoteze göre ağrı ataklarının sebebi beyin damarlarındaki genişlemedir (13).

1873'te Edward Liveing, migrenin optik talamus kaynaklı olabileceğini, 1898'de Moebius "parankimin efendi, dolaşımın hizmetkar" olduğunu ve hem beyin hem de beyin damarlarındaki fonksiyon bozukluklarının migren atağı oluşması için gerekli olduğunu belirtmiştir (14).

1932-1962 yılları arasında Harold Wolff yaptığı çalışmalar ile migrenin nörovasküler bir hastalık olduğu kavramına dayanan modern patogenezi anlayışının temelini atmıştır, John Graham ile yaptığı çalışmada ergotamin ilacının kan damarları üzerinde daraltıcı etkisinin olduğunu göstermiş ve bunu vasküler teorisine kanıt olarak göstermiştir (15).

1979'da Moskowitz migrenin trigeminovasküler hipotezini ortaya atarak trigeminal sinirin ve onun menisklere ve kan damarlarına vazoaaktif nöropeptid içeren aksonal projeksiyonlarının anahtar rolüne dikkat çekmiştir. Vazoaaktif nöropeptit aracı madde P'nin önemi hakkında bilginin ortaya çıkması, ardından daha güçlü iki vazoaaktif peptit, kalsitonin

geniyle ilişkili peptit (CGRP; artık kanıtlanmış bir terapötik hedef) ve hipofiz adenilat siklaz aktive edici polipeptit (PACAP) bu hipotezi desteklemiştir (16).

## 2.2 Epidemiyoloji

Migren dünya çapında sosyoekonomik yükün ikinci sırada, 50 yaş altı kadınlarda ise birinci sıradaki nedenidir (17). Migren yalnızca ağrı anında oluşan özürlülük dikkate alındığında dünya çapında en çok sakatlığa yol açan ikinci; genç yetişkinler arasında da birinci hastalık olarak sıralanmıştır (18). Migrenin yıllık görülme sıklığı yüzde 12'dir (yüzde 6 erkek, yüzde 15 kadın). Yaşam boyu görülme sıklığı ise yüzde 15-18'dir (19). Kronik migren ise genel nüfusun yaklaşık yüzde 2'sini etkiler ve tüm migren vakalarının yüzde 8'ini oluşturur (20).

Puberte öncesi dönemde kız ve erkek çocuklarda eşit sıklıkta yaklaşık yüzde 3-7 oranında görülür (21). Migren en sık 20 ile 50 yaşları arasında görülmektedir. Yaşamın bu evresinde kadınlar erkeklerden üç kat daha fazla etkilenmekte ve prevalansı yaşla birlikte giderek azalmaktadır (22). Migren eğitim ve gelir düzeyi ile ters orantılı iken kentte yaşayanlarda kırsal kesime göre migren sıklığı artmıştır (23). Migren bireylerde artan psikiyatrik ve diğer tıbbi rahatsızlıklarla ilişkili bulunmuştur (23).

Migrenin klinik görünümü yaşla birlikte değişir ve çocukluk çağında karın ağrısı, kusma veya vertigo gibi spesifik paroksizmal semptomlarla daha kısa sürelerde ortaya çıkarken, yaşlılarda ise ağrı ataklarına eşlik eden otonomik semptomlar nadir görülür (24).

Ülkemizde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda da Türk toplumunda migren sıklığı yaklaşık yüzde 16 olarak bulunmuştur (25,26). Eğitim düzeyi düşük, boşanma veya yalnız yaşayanlarda migren daha fazla görülürken, kırsal veya kent yerleşimli yaşam ve sosyo-ekonomik düzey açısından migren prevalansı önemli farklılık göstermemiştir. Bölgesel olarak bakıldığında; Marmara, Orta Anadolu ve Karadeniz bölgelerinde prevalans %11.4- %14.7 arasında değişmekte iken Ege, Akdeniz ve Doğu-Güneydoğu Anadolu'da bu oran %20.6 - %24 gibi değerlere ulaşmaktadır (27).

## 2.3 Genetik

Kalıtım bir hastalığın fizyopatolojisinin anlaşılmasını, erken tanı ve hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesini sağlar. Migren gibi yaygın görülen bir hastalığın kalıtsal özelliği de uzun yıllardır merak konusu olmuş ve bu konuda çeşitli çalışmalar yapılmıştır (28). Bir çalışmada, baş ağrısı olan (migren harici), migreni olan ve baş ağrısı olmayan hastaların birinci derece akrabalarında (21 yaş üstü) migren varlığı karşılaştırılmıştır (29). Migrenli hastaların birinci derece akrabalarında migrenin daha belirgin fakat anlamlı olmayan ailesel birikimini

göstermiştir (29). Başka bir genel popülasyonda yapılan çalışmada ise auralı migreni olan kişilerin akrabalarında migreni olmayanlara göre migren olasılığı 2 kat, aurasız migrenlerde ise 3 kat fazla bulunmuştur (30). İkizlerde yapılan çalışmalarda monozigotik ikizlerde migren gelişme oranı benzer bulunurken dizigotik ikizlerde düşük oranda bulunmuştur. Farklı ortamlarda yetiştirilen monozigotik ikizlerde migren gelişme oranları ve migren gelişme yaşları benzer bulunmuş ve kalıtımın önemi vurgulanmıştır (31). 1990'lı yıllarda yapılan kapsamlı ikiz ve aile çalışmaları migrende kalıtsal faktörlerin varlığını araştırmış ve migrenin tahmini kalıtsallığının %35 ile %60 arasında olduğunu söylemişlerdir (32,33).

Yapılan çalışmalar kalıtımın migrende ne kadar önemli olduğunu gösterse de migrenin her bireyde farklı özellikte olması bu farklılıkların genler ve çevre arasındaki etkileşimlerinden, genlerin kendi arasındaki etkileşimlerinden veya henüz bilinmeyen faktörlerden kaynaklanabileceğini düşündürmüş ve migrenin karmaşık bir hastalık olduğu fikrini güçlendirmişlerdir (34).

Migren genel olarak poligenik özelliktedir ve her biri küçük etki boyutuna sahip birden fazla genetik varyant birikerek hastalığa yol açar. Ancak auralı migren vakalarının bir kısmı, orta derecede etki büyüklüğüne sahip az sayıda genetik varyantın birleşimiyle veya monogenik migrenlerde olduğu gibi majör fonksiyonel etkiye sahip tek bir varyantla açıklanabilir (35).

Nadir görülen monogenik hastalıklarda tek bir gendeki patojenik bir mutasyon, hastalığın neredeyse tamamen ortaya çıkması için yeterlidir. Monogenik migrenin klasik örneği otozomal dominant kalıtım gösteren famiyal hemiplejik migrendir (FHM) (35).

Hemiplejik migren (HM), genel popülasyonda tahmini prevalansı %0,01 olan nadir bir hastalıktır. Ailesel (famiyal) veya sporadik olarak ortaya çıkabilir (36). FHM öncelikle otozomal dominant kalıtım paterni ve yüksek penetransı olan monogenik bir hastalıktır. Patojenik mutasyona sahip bireylerin %70-90'ı hastalığı klinik olarak ifade eder. FHM genetik olarak heterojendir ve sırasıyla CACNA1A, ATP1A2 ve SCN1A genlerindeki mutasyonların varlığına bağlı olarak FHM1, FHM2 ve FHM3 olarak alt bölümlere ayrılır (36). Bu genler iyon kanalı veya iyon taşıma proteinlerini kodlarlar ve bu mutasyonların fonksiyonel analizi, bunların beyindeki glutamaterjik nörotransmisyon ve eksitator/inhibitör dengenin kusurlu regülasyonuna yol açabileceğini göstermiştir (37).

CACNA1A: voltaj-kapılı Ca kanalının alfa 1 subünitini kodlayan 19p13 kromozomunda bulunur. Bu kanal serebral ve serebellar sinaptik uçlarda ifade edilir ve

nörotransmitter salınımının kontrolünde rol oynar. FHM hastalarının %50 sinde bu mutasyon tespit edilmiştir. 25'ten fazla mutasyon tanımlanmış ve bunlar sinaptik aralıkta kalsiyum akışında, glutamaterjik nörotransmisyonunda ve nöronal uyarılabilirlikte artışa neden olur (38). CACNA1A geni diğer nörolojik bozukluklarda da mutasyona uğrar. Bunlara paroksizmal ataksi, baş dönmesi ve bulantı ile karakterize epizodik ataksi tip 2, progresif serebellar ataksi ile karakterize edilen spinoserebellar ataksi tip 6 örnek verilebilir (39).

ATP1A2: Na/K-ATPaz alfa 2 subunitinde transmembran taşıyıcıyı kodlayan 1q21-31 kromozomunda bulunur. ATP bağımlı bu sodyum potasyum pompası sayesinde sinaptik aralıktan glutamatın geri alımı artırılır. FHM2 hastalarında 80'den fazla mutasyon tanımlanmıştır. Mutasyona uğramış pompaların daha düşük glutamat alımına sahip olduğu, nöronal uyarılmanın iyileşmesini yavaşlattığı ve uyarıcı kortikal iletimi teşvik ettiği, dolayısıyla kortikal yayılan depresyon dalgalarının başlatılmasını kolaylaştırdığı rapor edilmiştir (40).

SCN1A: 2q24.3 kromozomunda bulunan nöronal voltaj kapılı sodyum kanal geninin a 1 alt ünitesini kodlar. Bu voltaja bağlı nöronal sodyum kanalları, kortikal nöronlarda, özellikle de GABAerjik inhibitör internöronlarda aksiyon potansiyellerinin oluşumunda ve yayılmasında rol oynar (41).

Üç FHM genine ek olarak, sinaptik fonksiyon ve nörotransmisyonunda rol oynayan PRRT2 geni de ana FHM genlerine eklenmiştir. Son çalışmalar PRRT2'nin en az SCN1A kadar sık olarak izlendiğini göstermiş ve PRRT2 gen mutasyonu izlenenlerin FHM4 alt grubu olarak sınıflandırılabilceğini önermişlerdir (37,42). PRRT2, beyin gelişiminde, sinaps oluşumunda ve nörotransmitter salınımında önemli rol oynayan PRRT2 proteinini kodlamaktadır. PRRT2 presinaptik terminallerde eksprese edilir ve ekzositoz kompleksinin proteinleri ile etkileşime girer. PRRT2 mutasyonu olan hastaların üçte ikisinde saf FHM varken; üçte birinde epilepsi, zekâ geriliği veya diskinezi ile ilişkili FHM vardır (43). PRRT2'deki mutasyonlar ayrıca benign ailesel infantil epilepsi, koreoatetozlu infantil nöbet sendromu ve paroksizmal kinesijenik diskinezi (PKD) dahil olmak üzere diğer birçok nörolojik hastalıkla da ilişkilidir (44).

PRRT2'nin yanı sıra diğer sinaptik, iyon ve taşıma kanalı genlerindeki mutasyonların da bazı durumlarda HM'ye neden olduğu rapor edilmiştir ve bunlar arasında paroksizmal nonkinesijenik diskinezi (PNKD)'de saptanan ana gen olan PNKD (45); Mutasyonların sıklıkla GLUT1 eksikliği sendromuna neden olduğu glukoz taşıyıcı protein tip 1'i (GLUT1 veya EAAT2) kodlayan SLC2A1 (46) ; Glial glutamat taşıyıcısı EAAT1'i kodlayan SLC1A3 (47), burada mutasyonlar epizodik ataksi tip 6'ya neden olabilir (48); ve sodyum bikarbonat ortak

taşıyıcısı NBCe1'i kodlayan SLC4A4 (49), burada mutasyonların renal tübüler asidoz ve oküler anormalliklere neden olduğu bulunmuştur (50). Son zamanlarda,  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPaz alfa 4'ü kodlayan ATP1A4'ün, tek bir İtalyan ailede hastalık fenotipini ayıran bir mutasyonun saptanmasıyla yeni bir FHM geni olduğu da öne sürülmüştür (51).

Ayrıca mutasyonların, HM ile örtüşen semptomlara sahip olabilecek nörolojik bozukluklara neden olabileceği genler de vardır; örneğin,  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPaz alfa 3'ü kodlayan ATP1A3'teki mutasyonlar, çocuklukta alternan hemiplejiye (52) ve NOTCH3'teki mutasyonlar, subkortikal enfarktüsler ve lökoensefalopati (CADASIL) ile birlikte serebral otozomal dominant arteriyopatiye neden olur; hastalar genellikle diğer semptomların ortaya çıkmasından önce migren veya hemiplejik migren ile başvururlar (53).

Monogenik migren ile ilişkili bir diğer mutasyon membranın uyarılabilirliğini korumaktan sorumlu iki gözenekli bir  $\text{K}^+$  kanalı TRESK'i kodlayan KCNK18 genindeki mutasyondur. Auralı migrene sahip otozomal dominant kalıtım gösteren geniş bir ailede bu gende çerçeve kayması mutasyonu (F139WfsX24) tanımlanmıştır (54). Bu mutasyon neticesinde kanal aktivitesi baskılanır ve  $\text{K}^+$  iyonlarının serbest akışıyla trigeminal ganglion ve dorsal kök gangliyonlarında kaçak akım oluşur ve gangliyonda aşırı uyarılabilirliğe neden olur (35). TRESK mutasyonları ile migren arasındaki nedensel bağlantı, migreni olmayan bireylerde başka bir mutasyon olan C110R'nin keşfedilmesiyle sorgulanmıştır (55). Daha sonra yapılan araştırmalar F139WfsX24 varyantının TRESK proteinini kısaltan ve fonksiyonuna zarar vererek nosiseptörlerin aşırı uyarılabilirliğine yol açarken C110R mutasyonunda bu etkiler gözlemlenmemiştir (56). KCNK18 genindeki (W101R) bir başka yanlış mutasyon, beyin sapı auralı ve zihinsel engelli migreni olan 12 yaşındaki bir erkekte tanımlanmış ve bu varyant auralı migreni olan annesinden kalıtsal olarak aktarılmıştır (57). Daha ileri araştırmalarda, bu varyantla ilişkili TRESK kanalı disfonksiyonu tespit edilmiştir (58). Başka bir çalışmada, TRESK'in farmakolojik inhibisyonu, bir TRPV1 reseptör agonisti olan kapsaisin yanıtını etkilemiş ve CGRP salınımının ve meningeal kan akışının artmasına neden olmuştur (59). Bu veriler, auralı migrenin önemli bir fonksiyonel etkiye neden olan nadir bir genetik varyanttan kaynaklanabileceğini düşündürmüştür (60).

Ailesel ileri uyku fazı sendromu (FASPS), sabah erken kalkmaya aşırı eğilime neden olan, kazein kinaz 1 deltayı (CKI $\delta$ ) kodlayan sirkadiyen saat genindeki CSNK1D mutasyondan kaynaklandığı düşünülmektedir. CKI $\delta$  mutasyonuna sahip iki büyük ailede uyku bozukluğu migrenle ilişkilendirilmiştir (61). Ek olarak migren ve FASPS arasındaki bağlantı, hipotalamusun migrendeki bilinen rolüyle tutarlıdır (60).

ROSAH sendromu; retina distrofisi, optik sinir ödemi, splenomegali, anhidroz, migren baş ağrısından oluşan otozomal dominant kalıtım gösteren klinik sendromdur. Beş ailede tanımlanan ALPK1 genindeki yanlış mutasyonun neden olduğu düşünülmektedir. ALPK1, inflamasyonda, hücrel trafikte rol oynayan ve muhtemelen CGRP aktivitesini de etkileyen Alfa Kinaz 1'i kodlar. Migrendeki rolü bilinmemektedir (62).

TREX1 mutasyonlarının neden olduğu serebral lökoensefalopati ve sistemik belirtilerle birlikte retinal vaskülopati (RVCL-S), COL4A1 ve COL4A2 mutasyonlarına bağlı bozukluklar da sıklıkla migreni içeren diğer küçük damar hastalıklarıdır (63).

Auralı ve aurasız migren, mendel kalıtımına işaret edebilecek güçlü ailesel kümelenme gösterdiğinden, FHM'de başarılı bir şekilde kullanılan tekniklerin en sık görülen migrenlere ilişkin genleri tanımlayabileceği yönünde bir düşünce oluşturmıştır. İlk çalışmalar, FHM genlerinin migrenin yaygın çeşitlerinde yer almadığını göstermiştir. Bağlantı analizi çalışmaları, muhtemelen migrenle ilgili genleri içerdiği sunulan düzinelerce lokus tanımlamış, ancak bunlar hiçbir zaman keşfedilememişir (35).

Araştırmacılar, çok geniş hasta ve sağlıklı kontrol gruplarında tek nükleotid polimorfizmleri (SNP) adı verilen milyonlarca polimorfizmi inceleyen genom çapında ilişkilendirme çalışmasına (GWAS) yönelmişlerdir. Her SNP, tek bir DNA baz çiftindeki genetik kodun bir varyasyonudur. İnsan genomunda 100 milyondan fazla SNP mevcuttur ve 4-5 milyon SNP, bireysel bir genom boyunca dağılmıştır (64).

Bir GWAS, çok sayıda hasta ve kontrol arasındaki allel frekanslarındaki farklılıkları değerlendirerek, ilgilenilen hastalıkla önemli ölçüde ilişkili olan SNP'leri tanımlar. Her bir SNP için, yapılan testlerin çokluğu nedeniyle anlamlılık düzeyine ( $5 \times 10^{-8}$ ) ulaşmak çok zordur. 2010 yılında, ilk GWAS tek bir migren duyarlılık lokusu tanımlamıştır (65). 2016 yılında 375 bin kişide yapılan GWAS, migrenle ilişkili 38 farklı genomik lokus tanımlamıştır (66). 2021 ve 2022 de yapılan GWAS, migrenle ilişkili sırasıyla 79 ve 123 genomik lokus tanımlanmıştır (67,68). Ortak genomlar çıkarılırsa yaklaşık 180 migren risk lokusu bulunmuştur. 2022 migren GWAS'ındaki zenginleştirme analizleri açıkça hem vasküler hem de merkezi sinir sistemi dokularına ve hücre tiplerine işaret etmiştir. Yeni tanımlanan lokuslar, bilinen migren ilaç hedeflerini, yani kalsitonin geniyle ilişkili peptidi (CGRP, *CALCA/CALCB* tarafından kodlanır) ve serotonin 1F reseptörünü (HTR1F) kodlayan genleri içerir. Birincisi CGRP antikörlerinin hedefi, ikincisi ise ditanların hedefidir. Ek olarak, 2022 GWAS, migren tipine (auralı veya aurasız) ilişkin tanısı kesinleşmiş yaklaşık 30.000 hastanın analizini yapmış; üç risk varyantının

auralı migrene, iki risk varyantının aurasız migrene spesifik ve dokuzunun da her iki türle de ilişkili olduğunu göstermiştir (68).

Yapılan tüm GWAS'ların neticesinde, tüm genom boyunca 180'den fazla düşük etki boyutlu genetik varyant tanımlanmış olması ve bunların vasküler ve nöronal hücreler/dokular ile farklı ilişkileri migrenin poligenik bir nörovasküler hastalık olduğu kanaatini oluşturmuştur (69).

En son yapılan GWAS'ta tanımlanan yaklaşık 200 genomik varyantın her biri, genetik riskin yalnızca küçük bir kısmını açıklamaktadır ve bu da migrenin poligenik kalıtımını akla getirmiştir. Migrenin poligenik risk skoru (PRS) migrenin bireysel genetik riskini, bir bireyin taşıdığı migren riskini artıran tüm SNP'lerin ve allellerin toplamı olarak değerlendirir (69).

Finlandiya'da yapılan 1589 migrenli hastanın katıldığı bir çalışmada, PRS'nin ailesel özellik gösteren migrenlerde ailesel özelliği olmayan migrenlere göre önemli ölçüde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (70). Bu veriler, migrenin öncelikle küçük varyantların birikerek kişide migrene genetik yatkınlık oluşturduğunu ve etki potansiyeli yüksek tek bir gen mutasyonlarından kaynaklanmadığını göstermektedir (69).

Kronik migren, migrenin en sakatlayıcı şeklidir ve migrenin kronikleşmesinin nedenleri tam olarak anlaşılamamıştır. Kronik ve epizodik migreni karşılaştıran son çalışmalar, TRPM8 genindeki (71), TRPV1 genindeki (72) ve HLA sınıf I alellerindeki (73) genetik varyantların kronik migrenle ilişkili olduğunu bulmuştur. Kronik migrende genetik ve çevresel faktörlerin oranının belirlenmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Genetik faktörler ilaçların emilimini, dağılımını, metabolizmasını ve atılımını güçlü bir şekilde etkiler. Tedavi yanıtının altında yatan genetik faktörleri ele alan çalışmalar, GNB3 C825T gen polimorfizmi olan hastalarda triptanlara daha iyi bir yanıtla ilişkili olduğunu ve PRDM16, SLC6A4 ve DRD2 genlerindeki polimorfizmlerin triptanlara belirsiz veya daha kötü bir yanıtla ilişkili olduğunu tanımlamıştır (74).

Son zamanlarda, verapamil ile tedavi edilen migren hastalarından oluşan bir keşif kohortunda (kesin yanıt verenler  $n = 21$  ve kesin yanıt vermeyenler  $n = 14$ ) tam ekzom dizilimi ve ardından bir doğrulama kohortunda ( $n = 185$ ) genotipleme, 13 SNP'yi tanımlamış; ve bunları tedavi yanıtı ile ilişkili bulmuştur (75).

Eldeki verilerden yola çıkılarak yapılacak gelecek çalışmalar ile bir bireyin genetik profilinin belirlenmesi, birey için ideal tedavi seçimine imkân sağlayabilecektir (35).

## **2.4 Patofizyoloji**

Migren prodrom, aura, baş ağrısı ve postdrom olmak üzere 4 aşamalı klinik bir sendromdur. Her aşama tüm migren hastalarında gözlenmek zorunda değildir. Bu aşamalarda baş ağrısına ek olarak duyuşal fonksiyon, duygulanım, bilişsel ve otonom fonksiyon bozuklukları yaşanabilir; bu durum birden fazla sinir ağının dahil olduğu karmaşık bir patofizyolojiyi düşündürür (76).

### **2.4.1 Prodrom**

#### **2.4.1.1 Erken Dönem Homeostazdaki Değişiklikler**

Migren prodromu baş ağrısı başlamadan önce 3 güne kadar sürebilen ve hastaların ağrı başlangıcını tahmin etmelerini sağlayan dönem olarak ifade edilir. Bu aşamada yaşanan yorgunluk, ruh hali değişiklikleri, yemek yeme isteği, esneme, kas hassasiyeti ve fotofobi gibi yaygın semptomlar, bir atağın erken aşamalarında hipotalamus, beyin sapı, limbik sistem ve bazı kortikal bölgelerin tutulumuna işaret eder (77,78).

Bireylerin homeostazdaki değişimlerle migren ataklarının tetiklenmesi, bazı hastalarda migrenin periyodisite göstermesi ile patogeneizde kronobiyolojik mekanizmaların rol oynadığı ve atağın potansiyel başlatıcısının da hipotalamus olabileceği düşünölmüştür (79). Fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmaları prodrom döneminde hipotalamusun etkin olduğuna dair kanıtlar göstermiştir. Gliseril trinitrat ile tetiklenen migren ataklı olan hastaların kullanıldığı bir çalışmada hastaların nöronal aktivitenin belirteci olarak serebral kan akımının alındığı pozitron emisyon tomografilerinde prodrom döneminde beyin bazı bölgelerinin (posterolateral hipotalamus, orta beyin tegmental alanı, periaquaduktal gri cevher, dorsal pons) daha aktif olduğunu göstermiştir (77).

İnteriktal fazda fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme ile yapılan çalışmada migren hastalarında sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında hipotalamus ile beyin ağrı iletimi ve otonomik fonksiyonla ilgili alanları arasında daha güçlü fonksiyonel bağlantılar olduğu ortaya çıkarılmıştır; bu, interiktal ve prodrom fazlarında yaşanabilen bazı otonomik semptomların açıklanmasına yardımcı olabilir (80).

Migrenin erken evresinde hipotalamusun tutulumuna işaret eden kanıtlarla, hipotalamusun bir atak sırasında ağrı iletimini kolaylaştırmada veya arttırmada anahtar bir rol oynayabileceği öne sürölmüştür. Bu mekanizmaya ilişkin iki ana teori mevcuttur; birincisi, artan parasempatik tonusun meningeal nosiseptörleri aktive ettiğini ileri sürer ve ikincisi,

trigeminal nükleus kaudalis'ten (TNC) ağrının işlenmesinde yer alan supratentoryal yapılara nosiseptif sinyallerin modülasyonunu içerir (81).

#### **2.4.1.2 Artan Parasempatik Aktivite ile Meningeal Nosiseptörlerin Aktivasyonu**

Migrenin bulantı, kusma ve susama gibi pek çok özelliğinin yanı sıra gözyaşı, burun tıkanıklığı ve burun akıntısı gibi kraniyal otonomik semptomlar, merkezi sinir sistemindeki otonomik fonksiyonun değiştiğinin göstergesidir (82). Migrenin prodrom ve postdrom döneminde sempatik ve parasempatik aktivitede değişiklikler olduğu gösterilmiştir (83).

Bir hipoteze göre stres, uyanma ve fizyolojik veya duygusal homeostazdaki diğer değişiklikler gibi migren tetikleyicilerinin, artan parasempatik etki yoluyla nosiseptif yolları aktive edebileceği düşünülmüştür (84).

Stresle ilişkili bir diğer ağrı yolu ise norepinefrin salınımını içeren meninkslerdeki sempatik çıkış sinyallerinin, dural afferentler ve dural fibroblastlar üzerindeki etkileri yoluyla pronosiseptif sinyallemeye katkıda bulunduğu klinik öncesi modellerde gösterilmiştir (85). Stres ilişkili kortikotropin salgılatıcı hormon ve dinorfin salınımına yanıt olarak kappa-opioid sisteminin aktivasyonu da stres kaynaklı migrende rol oynayabilir (79).

Bu fizyolojik mekanizmalar superior salivator nükleustaki preganglionik parasempatik nöronlara projekte olan ağları içeren, meninksleri ve meningeal kan damarlarını innerve eden parasempatik efferentler içinde bulunan nöropeptit vericilerinin salınması yoluyla periferik nosiseptör aktivasyonu ile sonuçlanabilir (84).

#### **2.4.1.3 Talamustan Kortekse Nosiseptif Sinyallerin Modülasyonu ve Döngüsel Beyin Sapı Aktivitesine Göre Belirlenen Eşik**

Talamusa ulaşan nosiseptif trigeminovasküler sinyaller, hipotalamik ve beyin sapı nöronlarından uyarıcı ve inhibitör nöropeptitler/nörotransmitterlerin salınması ile modüle edilebilir (86). Bu nörotransmitterlerin dengesi, trigeminovasküler nöronların ateşlenmesini düzenler. Eğer nörotransmitter uyarıcı ise, talamik trigeminovasküler nöronların ateşlenmesini patlama modundan tonik moduna geçirebilir; nörotransmitter inhibitör ise tonikten patlama moduna geçiş olur (81).

Uyarıcı fazın baş ağrısı fazına geçip geçmediği aynı zamanda döngüsel beyin sapı aktivitesinin mevcut sirkadiyen fazı tarafından da belirlenebilir. Döngüsel beyin sapı aktivitesi

yüksekse, nosiseptif trigeminovasküler sinyallerin iletimi için eşik yükseltilir ve nosiseptif sinyaller inhibe edilir. Döngüsel beyin sapı aktivitesi düşükse, nosiseptif sinyallerin iletimi için eşik düşürülür ve dolayısıyla migren baş ağrısı ortaya çıkabilir (86,87). Bu aynı migren tetikleyicilerinin (hem dış hem de iç) neden her zaman bir atağa neden olmadığını kısmen açıklayabilir; çünkü bu büyük ölçüde döngüsel beyin sapı ritminin mevcut aşamasına ve trigeminovasküler nosiseptif sinyallerin modülasyon derecesine bağlı olabilir (86).

#### **2.4.2 Aura**

ICHD-3, auralı migreni, genellikle yavaş yavaş gelişen ve sonrasında baş ağrısı eşlik eden, tek taraflı, tamamen geri dönüşümlü, görsel, duyuşal veya diğer santral sinir sistemi semptomlarının tekrarlayan, dakikalar süren atakları olarak tanımlar (1). En yaygın aura semptomları görme bozukluklarıdır; ancak diğer yaygın semptomlar arasında duyuşal, konuşma/dil ve motor bozuklukların yanı sıra yüksek kortikal işlevlerde bozulma yer alır (1). Migren ataklarının yaklaşık üçte birinde aura izlenir (86).

##### **2.4.2.1 Kortikal Yayılan Depresyonun (CSD) Başlatılması ve Yayılması**

Kortikal Yayılan Depresyon (CSD)'nin migrenin nörofizyolojisi ile ilişkisi olduğu düşünülmektedir ve ilk olarak 1944'te Aristides Leão tarafından tanımlanmıştır. CSD nöronal ve glial hücre zarlarında yavaş yavaş (2-6 mm/dak) yayılan bir depolarizasyon dalgasının ilerlemesiyle aynı zamana denk gelecek şekilde kortikal aktivitenin 30 dakikaya kadar inhibisyonu yoluyla aura semptomlarının oluşması olarak karakterize edilir (88). Bu yayılan depresyon dalgası aynı zamanda bir hiperemi dalgası ve bunu takip eden uzun süreli kortikal oligemi evresiyle de ilişkilidir (79,89).

CSD, nöronları yaklaşık 30-50 saniye boyunca kronik olarak depolarize eden hücre dışı potasyumdaki ( $K^+$ ) lokal yükselmelerle başlatılır, hücre dışı  $K^+$  'nın bu birikiminin daha sonra salındığı hücreleri daha da depolarize ettiği ileri sürülmüştür (90). Bu büyük  $K^+$  akışının, hücre zarı iyonik gradyanlarında büyük bir bozulma neticesinde sodyum ( $Na^+$ ) ve kalsiyum ( $Ca^{2+}$ ) akışı ve glutamat salınımı ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (91).

CSD'nin yayılımı tam olarak anlaşılamamakla birlikte hayvan çalışmalarından elde edilen kanıtların artması, CSD'nin trigeminal nosisepsiyonu aktive edebileceği ve dolayısıyla baş ağrısı mekanizmalarını tetikleyebileceği varsayımını desteklemektedir (79,92).

#### **2.4.3 Baş ağrısı**

Migren baş ağrısının karakteristik zonklayıcı ağrısının, trigeminovasküler yol aktivasyonunun sonucu olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir. Trigeminovasküler yol iyi

karakterize edilmiştir ve anatomisi ve fizyolojisi migrende görülen ağrının dağılımını açıklamaktadır (86).

#### **2.4.3.1 Trigeminovasküler Yol**

Trigeminal gangliyon dan kaynaklanan nosiseptif lifler meninksleri ve büyük serebral arterleri innerve eder. Trigeminovasküler yol, nosiseptif bilgiyi meninkslerden beynin merkezi bölgelerine ve ardından kortekse iletir (86). Bu nosiseptif innervasyon esas olarak trigeminal sinirin oftalmik dalı yoluyla gerçekleşir (76).

Trigeminal gangliyon dan gelen aferent projeksiyonlar, TNC ve dorsal bölgeyi kapsayan trigeminal servikal kompleksteki (TCC) ikinci derece nöronlar üzerinde sinapslanmadan önce komşu deri, perikranyal ve paraspinal kas ve diğer C1-C2 innervasyonlu dokulardan gelen girdilerle birleşir (76,86).

TCC'den çıkan yollar, sinyalleri çoklu beyin sapı, talamik, hipotalamik ve bazal gangliyon çekirdeklerine iletir. Bu çekirdekler, nosiseptif sinyallerin bilişsel, duygusal ve duyuşsal-ayrıt edici yönlerinin işlenmesinde rol oynayan somatosensoriyel, insular, motor, parietal asosiasyon, retrosplenial, işitsel, görsel ve koku alma korteksleri dahil olmak üzere çok sayıda kortikal alana projekte olup, atakların karakteristik özelliği olan fotofobi, fonofobi, bilişsel işlev bozukluğu, osmofobi ve allodini ile ilişkili nosiseptif sinyallerin ortaya çıkmasına neden olur (86,93).

#### **2.4.3.2 Trigeminovasküler Yolun Aktivasyonu**

Migren ağrısının aktivasyonu, dura materi innerve eden nosiseptif nöronlar uyarıldığında ve kalsitonin geni ile ilişkili peptit (CGRP) ve hipofiz adenilat siklaz aktive edici polipeptit-38 gibi vazoaktif nöropeptitler serbest bırakıldığında periferik olarak başlar ve trigeminovasküler yol boyunca sinyalleşmeye neden olur ancak arteriyel vazodilatasyon, mast hücre degranülasyonu ve plazma ekstravazasyonunun hangi durumlarda rol oynadığı bilinmemektedir (79,94).

Bazı araştırmacılar CSD'nin meningeal nosiseptif nöronların aktivasyonunu başlattığını; bunu da CSD sırasında lokal olarak yayılan ATP, glutamat, K<sup>+</sup>, hidrojen iyonu, CGRP ve nitroz oksit gibi moleküllerin meningeal nosiseptif nöronlara doğru yayılarak onları aktive ettiğini düşünmüşlerdir (86). Yapılan hayvan çalışmalarında fokal uyarılan CSD'den sonra nosiseptif nöronların aktifleşmesi 14 dakika sonra gerçekleşmiş bunda aura ile baş ağrısı arasındaki süre ile uyumlu olduğu düşünülmüştür (95). Ayrıca diğer çalışmalarda CSD'nin periferik ve ardından merkezi trigeminovasküler nöronların sıralı aktivasyonuna sebep

olduğu gösterilmiştir (96). Yapılan çalışmalar CSD'nin tek başına periferik bir etkiyle merkezi trigeminovasküler trafiği arttıracak şekilde hareket etmediğini ve dolayısıyla migren ağrısının merkezi bir mekanizma tarafından ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir (79).

#### **2.4.3.3 Periferik Hassaslaştırma**

Periferik trigeminovasküler nöronlar, endojen araçlar tarafından aktive edildikten sonra dural uyaranlara karşı duyarlı hale gelir; bu da yanıt eşiğinin azalması ve yanıtın büyüklüğünün artması anlamına gelir. Migrenin karakteristik zonklayan ağrısından ve ağrının eğilme veya öksürmeyle şiddetlenmesinden periferik duyarlılığın sorumlu olduğu düşünülmektedir (86).

Periferik trigeminovasküler nöronların aktivasyonunu ve duyarlılığını destekleyen inflamatuvar süreçlerin anlaşılması için çalışmalar gerekmektedir (79). Şu ana kadar yapılan çalışmalar periferik duyarlılığın başlatılmasında ve sürdürülmesinde CGRP salınımının veya mast hücre degranülasyonunun dural nosiseptörlerde uzun süreli aktivasyonunun rol oynadığını göstermektedir (79,97).

#### **2.4.3.4 Merkezi Hassaslaştırma**

TCC ve talamik çekirdeklerdeki merkezi trigeminovasküler nöronların hassaslaşması, sefalik ve ekstrasefalik allodiniden sorumludur (86). Spinal trigeminal çekirdekteki sensitizasyondan kaynaklanan sefalik allodini, kafa derisi ve sefalik kas hassasiyeti belirtilerini ve 30-60 dakika içinde gelişen ve yaklaşık 120 dakika sonra maksimuma ulaşan dokunmaya karşı hassasiyeti içerir (86). Talamik duyarlılık yaklaşık 2-4 saat sonra gelişir ve ekstrasefalik allodiniden sorumludur (86).

Kütanöz allodininin migrenin ilerlemesi için bir risk faktörü olabileceğine dair kanıtlar vardır. Bunun merkezi trigeminovasküler yolların tekrarlanan aktivasyonu ve hassaslaşması ve sonunda kalıcı merkezi hassaslaşma yoluyla meydana gelebileceği ve kronik migren gelişme riskini artırabileceği düşünülmektedir (98).

#### **2.4.4 İnteriktal Dönem: Nöronal Hipereksitibilite**

Nörofizyolojik çalışmalar migren beyninin genel nöronal aşırı uyarılma ile karakterize olduğunu göstermiştir. Uyarılmış ve olayla ilgili potansiyel çalışmaları, migren hastalarında görsel, somatosensoriyel ve işitsel uyarıların yanı sıra nosiseptif uyaranlara yanıt olarak beyin sapı refleksleri de dahil olmak üzere çok çeşitli uyaranlara yanıt olarak uyarılabilirliğin arttığını göstermiştir. Bu tür çalışmalar, migrenli bireylerin, migren dışı kontrollerin aksine, tekrarlayan uyarılara yanıtların azalmadığını göstermektedir (99).

Bu genel nöronal hipereksitabilitenin, migren hastalarında interiktal fazda görülen duyuusal uyarılara karşı artan duyarlılığı açıklayabileceği düşünülmektedir (79).

## 2.5 Klinik Özellikler

Migren tekrarlayan baş ağrısı atakları ve bunlara bazen ağrıdan önce bazen ağrıdan sonra eşlik eden duyuşal, bilişsel veya otonomik semptomlarla karakterize bir hastalıktır (100). Migren oluşum sırasına göre prodrom, aura, baş ağrısı ve postdrom olmak üzere 4 evrede gerçekleşir (100). Bir migren atağının evrelerini baş ağrısı evresine göre tanımlamak uygundur çünkü baş ağrısı bir atağın en kolay tanınabilen, kalıplaşmış ve ölçülebilir özelliğidir. Ancak önemli sayıda hasta için migren atağının diğer aşamaları baş ağrısından daha uzun sürebilir ve hatta daha fazla özürüllüğe neden olabilir (100). Artan çalışmalar evrelerin birbirinden bağımsız olarak gerçekleşmediğini, örtüşen patofizyolojik süreçler olduğunu göstermiştir (100).

Klinik özellikler yaşla değişiklik gösterebilir. Örneğin çocuklardaki migrenin süresi yetişkinlerdeki migrenden genellikle daha kısadır; ilişkili semptomlar daha az belirgindir ve baş ağrısından ziyade döngüsel kusma, karın semptomları veya paroksizmal vertigo şeklinde olası belirtilerle ortaya çıkar (101).

### 2.5.1 Prodrom Evresi

Birçok migren hastası için aura ve baş ağrısından saatler veya günler önce ortaya çıkan atak öncüsü olarak nitelendirilen semptomların olduğu bilinmektedir (102). Hastaların önemli bir çoğunluğunda bu semptomların belirgin bir şekilde ortaya çıkması, migren atağını oluşturan süreçlerin, aura ve baş ağrısından çok önce başladığını gösterir. Öncü semptomların altında yatan mekanizmaların daha iyi anlaşılması, migren atağının nasıl başladığının tam olarak anlaşılması açısından kritik öneme sahiptir. Bu anlayış özellikle önemlidir çünkü bir atağın "ön uyarı aşaması" yeni akut tedaviler için önemli bir fırsat penceresini temsil edebilir (100).

Baş ağrısından önce en sık bildirilen semptomlar yorgunluk, sinirlilik, konsantrasyon güçlüğü, ruh hali değişikliği, esneme, ensede sertlik hissi, fonofobi ve mide bulantısıdır (103). Bildirilen diğer semptomlar arasında iştahta değişiklik, yemek yeme isteği, şişkinlik, piloereksiyon ve yüz ifadesinde veya vücut algısında değişiklik yer alır (102).

Hem retrospektif hem de prospektif çalışmalar, yetişkinlerin %80'inden fazlasının ve çocukların biraz daha düşük bir yüzdesinin bazı türde uyarıcı semptomlar yaşadığını ve elektronik günlük çalışmaları bazı hastaların migren baş ağrısının oluşumunu 12 yaşına kadar güvenilir bir şekilde tahmin edebildiğini göstermektedir (78,103).

Bazı semptomlar baş ağrısı aşamasından önce gelip gidebilirken, diğerleri baş ağrısına kadar şiddetlenebilir, baş ağrısı sırasında ortaya çıkabilir ve baş ağrısı geçtikten sonra da devam edebilir (104). Aslında, migren postdromunun bir parçası olarak tanımlanan semptomların birçoğu, ön uyarı aşamasında ortaya çıkanlarla aynıdır (105).

Öncü semptomların bazıları aynı zamanda migren tetikleyicilerine de benzediğinden bunların doğasına ilişkin bazı soruları ortaya çıkarmıştır. Örneğin ışık, ses ve koku hassasiyeti öncü belirtiler olarak tanımlanırken, parlak ışığa, yüksek seslere ve güçlü kokulara maruz kalmak da migren tetikleyicileri olarak sıklıkla tanımlanmaktadır. Migren hastaları, onları bu tetikleyicilere karşı duyarlı hale getirebilecek temel duyuşsal hassasiyet farklılıklarına sahip olabilir. Bununla birlikte, birçok hastanın, akut migren atağı zaten başlamış olduğundan, zaten daha duyarlı oldukları belirli duyuşsal uyaranları tetikleyici olarak tanımlamaları da muhtemeldir (100).

Öncü semptomlarla ilgili yaygın bir hipotezde bunların oluşmasında nörotransmitter olarak dopaminin rol aldığından bahsedilmiştir. Bu hipotezi destekleyen kanıtların bir kısmı, eksojen olarak uygulanan dopamin reseptör agonistlerinin, migren hastalarının ön uyarı aşamasında deneyimlediği esneme, mide bulantısı, uyuşukluk ve baş dönmesi gibi semptomların bazılarını oluşturmasıdır (106). Bu hipotezden yola çıkılarak verilen dopamin reseptör antagonistlerinin bu semptomların bazılarını tersine çevirebileceği ve daha sonra baş ağrısının ortaya çıkmasını önleme kapasitesine sahip olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Atağın ön uyarıcı evresinde verilen dopamin reseptör antagonisti domperidon üzerinde yapılan bir araştırma, önemli sayıda migren ataklarını doza bağlı bir şekilde sonlandırabildiğini ve ne kadar erken verilirse (12 saate kadar) daha fazla etkinliğe sahip olduğunu göstermiştir (107).

Domperidon dozlarının önemli konsantrasyonlarda kan-beyin bariyerini geçmediği gerçeğini, bazı "dopaminerjik" uyarıcı semptomların ortaya çıktığı gerçeğiyle bağdaştırmak biraz zordur. Migrende ise bu semptomların oluşmasına merkezi sinir sisteminin aracılık ettiğine inanılmaktadır. Bununla birlikte, kan-beyin bariyerini geçen metoklopramid gibi diğer dopamin antagonistlerinin bazı hastalarda migren için etkili akut tedaviler olabileceği açıktır. Bu da beyindeki dopaminerjik mekanizmaların migrende önemli bir rol oynadığı kavramını desteklemektedir (100).

Prodrom evresinin tutarlı bir şekilde ortaya çıkması migren seyrinde önemli olduğunu düşündürmektedir. Ancak öncü semptomların hafif, ölçülmesi zor ve bazı durumlarda

migrensiz normal bir günde de meydana gelen duyuların veya davranışların artması olabileceği göz önüne alındığında, bu semptomların hangi noktada patolojik olacağı veya yaklaşmakta olan bir baş ağrısının göstergesi olup olmayacağı kısmı bilinmemektedir. Migren atağının başlangıcını belirlemede diğerlerinden daha güvenilir olan spesifik semptomların tespiti, prodrom evresinin görüntüleme, elektrofizyolojik ve farmakolojik yaklaşımlarla daha fazla niceliksel olarak incelenmesi atak başlamadan yapılacak tedavilere imkân sağlayacaktır.

### **2.5.2 Aura Evresi**

Prodrom evresinde olduğu gibi, migren aurası da geleneksel olarak atağın, baş ağrısından ve baş ağrısı aşamasıyla ilişkili diğer semptomlardan önce gelen ayrı bir aşaması olarak görülmüştür. Bu görüş, CSD'nin, nosiseptif yolların aktivasyonuna neden olabileceğini gösteren hayvan çalışmaları ile desteklenmiştir (108).

Şu ana kadar elde edilen veriler migren ağrısının ve ilişkili semptomların, auranın doğrudan bir sonucu olmaktan çok, aura ile aynı anda meydana gelen paralel mekanizmalardan kaynaklandığını göstermektedir (100).

Migren hastalarının yaklaşık %15 ila %20'si aura yaşar. Aura, yavaş yavaş gelişen ve genellikle baş ağrısı evresinden önce gelen, görsel, duyuşal, konuşma ve/veya motor semptomları içeren tamamen geri dönüşümlü fokal nörolojik bir semptomdur. Aura, kademeli gelişim, her semptomun süresinin bir saatten uzun olmaması, pozitif ve negatif fenomenlerin bir karışımı ve semptomların tamamen tersine çevrilebilirliği ile karakterize edilir (109).

Aura semptomları birden fazla olduğunda genellikle önce görsel, sonra duyuşal, sonra afazi olmak üzere birbirini takip eder; ancak bunun tersi ve diğer karışık sıralamalarda bildirilmiştir (109).

Görsel aura, hastaların %90'ından fazlasında meydana gelen en yaygın aura türüdür. Duyu ve dil bozuklukları sırasıyla auraların %36 ve %10'unda ortaya çıkar (110). Görsel semptomlar en yaygın aura semptomları olmasının yanı sıra, aynı zamanda çok yönlü olanlarıdır. Görsel aura ile ilgili klinik çalışmalarda hastalar çok sayıda farklı, çoğunlukla karmaşık görme bozuklukları bildirmişlerdir. Migren aurasında semptomların iki fazlı bir ilerlemesi vardır; pozitif semptomlar (örneğin, parıldayan ışıklar, zig-zak görme bozuklukları veya karıncalanan paresteziler) ilk önce ortaya çıkar ve etkilenen bölgede yalnızca birkaç dakika içinde negatif semptomlarla (örn. skotom, görsel görüntü kaybı veya uyuşukluk, duyu kaybı) takip eder (111). Genellikle bir takviye spektrumu olarak ortaya çıkar: Sabitleme noktasının yakınında, yavaş yavaş sağa veya sola yayılabilen ve arkasında mutlak veya

değişken derecelerde göreceli skotom bırakan açılı bir parıldayan kenarla yanal olarak dışbükey bir şekil alabilen zikzak bir şekil olarak tarif edilir (109). Bazı vakalarda, pozitif fenomen olmadan skotom meydana gelebilir; bu genellikle akut başlangıçlı olarak algılanır, ancak incelendiğinde genellikle yavaş yavaş genişler (109). Diğer tarif edilen görsel aura tipleri "sisli" görme, küçük parlak noktalar ve sıcak hava dalgaları veya suyun içinden bakıyormuş gibidir. Çocuklarda ve ergenlerde, bir auranın tipik görsel semptomları daha nadir ortaya çıkar (109).

Duyusal aura çoğunlukla ekstremitelerden birinin distal kısmında (genellikle üst ekstremitede) tek taraflı karıncalanma veya "paresteziler" ile başlar. Daha sonra, başlangıç noktasından yavaşça hareket eden ve vücudun bir tarafının, yüzün ve/veya dilin daha büyük veya daha küçük bir bölümünü etkileyen, karıncalanmalar ve iğneler şeklindeki duyusal rahatsızlıklar sıklıkla görülür. Sonrasında uyuşukluk meydana gelebilir, ancak uyuşukluk da tek semptom olabilir (109).

Dil aurası nispeten nadir görülen bir migren fenomeni olduğundan, hastalar için sıklıkla endişe vericidir. Duyusal aura dalgası yavaş yavaş ağız bölgesine de yayılabildiğinden, konuşma bozukluğu ağızda ve/veya dilde semptomatik uyuşukluk ve karıncalanmanın sonucu olabilir. Çoğu durumda, hastalarda anlamada bozukluk ve okuma veya yazma yeteneğinde azalma vardır; bu da salt duyusal veya propriyoseptif bir rahatsızlıktan daha fazlasına işaret eder (111). Dil aurası olan hastalarla yapılan bir çalışmada, %76'sında parafazik hatalar, %72'sinde diğer kelime üretim sorunları ve %38'inde anlama bozukluğu bulunmuştur (112).

Aura semptomlarının çoğunun kabul edilen süresi bir saattir, ancak nadir görülen motor semptomlar genellikle daha uzun sürer. Bir hasta olası bir aura aşamasını ilk kez deneyimlediğinde, semptomların yavaş yavaş mı yoksa şiddetli bir şekilde mi başladığını bilmek bazen zordur. Hastada görsel aura semptomları veya eşzamanlı nörolojik semptomlar yoksa veya serebral vasküler bölgeye karşılık gelen nörolojik semptomlar mevcutsa, olası bir geçici iskemik atağın acil olarak araştırılması gerekir (109).

### **2.5.3 Baş Ağrısı Evresi**

Migren, çoğunlukla tek taraflı, zonklayıcı ve genellikle mide bulantısı ve ışığa ve sese karşı artan hassasiyetle ilişkili, orta ila şiddetli baş ağrısı ataklarıyla karakterizedir. Migren atakları, tekrarlayan bir şekilde saatler veya günler boyunca ortaya çıkar (113).

Bulantı, kusma, fotofobi, fonofobi gibi semptomlara ilaveten burun akıntısı, gözyaşı, allodini ve osmofobi olabilir. Hasta sessiz, karanlık odada yatmayı tercih eder ve uyumaya

çalışır. Migrenin hemikranial ve zonklayıcı (pulsatil) yönü, diğer baş ağrılarından ayrılan en karakteristik özelliğidir (114).

#### **2.5.4 Postdrom Evresi**

Migren atağının son evresi postdromdur bu evre; yorgunluk, bilişsel zorluklar ve "akşamdan kalmalık" gibi semptomlarla karakterizedir (115). Bu evrede önceki baş ağrısıyla aynı yerde, harekete duyarlı bir ağrı izlenebilir. Postdrom evresi migrenin en az iyi karakterize edilen evresidir, ancak migrenlilerin önemli bir kısmını etkilemektedir (115).

Postdromun gerçekten ayrı bir evre mi yoksa bir önceki atağın devamı mı olduğu kesin olarak bilinmemektedir (116). Tarif edilen baş ağrısı sıklıkla kafa hassasiyetidir ancak hafif bir baş ağrısından ayırmak zordur (116).

Çok sayıda migren hastası üzerinde yapılan bir çalışmada, hastaların üçte ikisinin bir postdrom tanımladığını, ancak bu durumun her baş ağrısıyla birlikte olması gerekmediğini ve sıklığın kadınlarda daha fazla olduğunu göstermiştir (116). Hastaların çoğunluğunda postdrom süresi 12 saatten kısa sürerken bazılarında 1 günden uzun sürebilir (116). Yine bu çalışmada hastalar tarafından ifade edilen en yaygın postdrom semptomları yorgunluk, baş ağrısı, bilişsel zorluklar, 'akşamdan kalma hissi', gastrointestinal semptomlar, duygudurum değişikliği, halsizlik ve baş dönmesidir (116).

Postdrom semptomlarının bazıları muhtemelen kalıcı ağrı ve semptomlarla devam eden akut ataktır. Migreni tedavi etmek için kullanılan ilaçlar da bazı hastalarda bu semptomlara katkıda bulunabilir. Postdrom belirtilerinden bazılarının, tetikleyici faktörler veya prodrom belirtileriyle benzerliği vardır (117).

#### **2.5.5 Migren Tetikleyicileri**

Bazı migren hastaları baş ağrısını tetikleyen unsurları tanımlayabilmektedir. Tetikleyiciler tutarsız veya katkılı olabilir ve migrene özgü olmayabilir (118). Örneğin menstrüasyon dönemi migrenli kadın hastaların %60'ında tetikleyici olduğu gibi gerilim tipi baş ağrısında da tetikleyicidir (119).

Stresli bir olaydan sonraki stres veya "hayal kırıklığı", uyku veya yemek programlarındaki değişiklikler ve yüksek gürültü, kokular veya yanıp sönen ışıklar gibi çevresel faktörler de migren baş ağrısını hızlandırabilir (120).

Migren hastalarının yaklaşık dörtte biri belirli gıdaların migren tetikleyicisi olduğunu düşünmektedir (101). Bu tür tetikleyiciler arasında sıklıkla çorbalarda ve Çin yemeklerinde

bulunan monosodyum glutamat (hidrolize maya özütü, doğal tatlandırıcı, hidrolize bitkisel protein olarak da bilinir) yer alır. Nitritler (öğle yemeği etlerinde ve sosisli sandviçlerde bulunan bir koruyucu), tiraminler (şaraplarda ve peynir gibi eski yiyeceklerde bulunur) ve feniletilamin (çikolata, sarımsak, fındık, çiğ soğan ve tohumlarda bulunur) diğer migren tetikleyicileridir. Her türlü alkol, yapay tatlandırıcılar, turuncgiller, salamura ürünler ve sirke de olası tetikleyicilerdir (101). Bu gıdaların her hastanın ataklarını tetiklememesinden dolayı tüm migren hastalarında bu gıdaların tamamen ortadan kaldırıldığı bir diyetin gerekli olmadığı unutulmamalıdır (101).

Günlük kafein tüketimi, migren önleyici ilaçların etkilerini azaltarak veya kafein yoksunluğuna bağlı çekilme baş ağrılarına yol açabilir (101,121). Kafeinin aşırı kullanımı, migrenin kronik migrene ilerlemesi için bir risk faktörüdür. Böyle bir ilerlemeye ilişkin diğer riskler arasında akut ilaç aşırı kullanımı, depresyon, obezite, uyku bozuklukları ve stresli yaşam olayları yer alır (122).

Kafa travması servikal omurgadaki kas spazmı gibi anormallikler, baş ağrılarına neden olabilir veya şiddetlendirebilir (101).

Retrospektif bir çalışmada migren hastalarının %76'sı tetikleyici bildirmiştir (120). Bu çalışmada görülme oranına göre tetikleyiciler şu şekildedir:

- Stres %80 (olası faktör)
- Kadınlarda hormonal değişiklikler (menstrüasyon, hamilelik) %65 (olası faktör)
- Atlanan öğünler %57 (olası faktör)
- Hava değişiklikleri %53 (olası faktör)
- Aşırı veya yetersiz uyku %50 (olası faktör)
- Koku %40 (parfümler, kolonyalar, petrol distilatları)
- Boyun ağrısı %38
- Işıklara maruz kalma oranı %38 (olası faktör)
- Alkol alımı %38 (olası bir faktör olarak şarap)
- Sigara %36 (kanıtlanmamış faktör)

- Geç uyumak %32
- Isı %30
- Gıda %27 (olası bir faktör olarak aspartam ve kanıtlanmamış faktörler olarak tiramin ve çikolata)
- Egzersiz %22
- Cinsel aktivite %5

## 2.6 Migren Sınıflaması

Bu çalışmaya temel alınan sınıflandırmada, özellikle migrene ait güncel düzenlemelerin yapıldığı ICHD-III 2018 ölçütleri kullanılmıştır (123).

- 1. Aurasız migren
- 2. Auralı migren
  - 2.1. Tipik Auralı Migren
    - 2.1.1. Tipik Auralı Baş ağrısı
    - 2.1.2. Baş Ağrısız Tipik Aura
  - 2.2. Beyin Sapı Auralı Migren
  - 2.3. Hemiplejik Migren
    - 2.3.1. Familial Hemiplejik Migren (FHM)
      - 2.3.1.1. Familial Hemiplejik Migren Tip 1 (FHM1)
      - 2.3.1.2. Familial Hemiplejik Migren Tip 2 (FHM2)
      - 2.3.1.3. Familial Hemiplejik Migren Tip 3 (FHM3)
      - 2.3.1.4. Familial Hemiplejik Migren diğer
    - 2.3.2. Sporadik Hemiplejik Migren (SHM)
  - 2.4. Retinal Migren
- 3. Kronik Migren
- 4. Migren Komplikasyonları
  - 4.1. Migren Statusu
  - 4.2. infarkt Olmaksızın Persistent Aura
  - 4.3. Migrenöz Infarkt
  - 4.4. Migren Aurasının Başlattığı Nöbet
- 5. Olası Migren
  - 5.1. Auralı form
  - 5.2. Aurasız form
- 6. Migren ilişkili Epizodik Sendromlar
  - 6.1. Rekürren Gastrointestinal Bozukluk
    - 6.1.1. Siklik kusma sendromu
    - 6.1.2. Abdominal Migren
  - 6.2. Benign Paroksizmal Vertigo
  - 6.3. Benign Paroksizmal Tortikollis

Şekil 1. ICHD-III 2018 Migren Sınıflaması

### 2.6.1. Aurasız Migren

Migren tiplerinden en fazla rastlanılandır. 4-72 saat süren ataklarla karakterize tekrarlayan baş ağrısı bozukluğudur. Baş ağrısı genellikle başın tek tarafına lokalize, zonklama (pulsatil) niteliğinde, orta veya şiddetli yoğunlukta, rutin fiziksel aktivite ile şiddetlenir ve bulantı ve/veya fotofobi ve fonofobi eşlik eder. Çocuklarda ve ergenlerde (18 yaş altı) ataklar 2-72 saat sürebilir ve bilateral olma eğilimindedir.

ICHD-III 2018'e göre tanı ölçütleri aşağıda belirtilmiştir (123).

#### Tanı Ölçütleri

- A. B ve D ölçütlerini karşılayan en az 5 atağın bulunması,
- B. 4-72 saat süren baş ağrısı ataklarının (tedavi edilmemiş ya da başarısızca tedavi edilmiş) olması
- C. Aşağıdaki en az iki özelliği içeren baş ağrısının bulunması:
  - Tek taraflı yerleşme,
  - Pulsatil nitelikte olma,
  - Orta veya şiddetli yoğunlukta ağrı,
  - Günlük fiziksel aktivite ile alevlenme veya bu aktivitelerden kaçınmaya neden olma (yürüme veya merdiven çıkma gibi).
- D. Baş ağrısı sırasında aşağıdakilerden en az birinin bulunması:
  - Bulantı ve /veya kusma,
  - Fotofobi ve fonofobi.
- E. Başka bir bozukluğa bağlı olmama:
  - Öykü, fiziksel ve nörolojik muayene sekonder bir baş ağrısını düşündürmemeli,
  - Öykü ve/veya fiziksel ve/veya nörolojik muayene sekonder bir baş ağrısı nedenini düşündürse bile uygun incelemelerle böyle bir olasılığın dışlanmış olması,
  - Baş ağrısının sekonder olarak açıklanabileceği bir nedenin varlığına rağmen migren atağının bu nedenden önce ortaya çıkmış olması/ikisi arasında zamansal ilişki kurulamaması

Şekil 2. Aurasız Migren Tanı Ölçütleri

### 2.6.2 Auralı Migren

Migren hastalarının yaklaşık %15 ila üçte biri aura yaşar. Aura, yavaş yavaş gelişen ve genellikle baş ağrısı evresinden önce gelen, görsel, duyuşsal, konuşma ve/veya motor semptomları içeren tamamen geri dönüşümlü fokal nörolojik bir olgudur. Tipik olarak ağrıdan 5-60 dk önce başlar. Nadir aura tiplerinde bu süreler daha uzun olabilir. Aura genellikle baş ağrısı başladığında kaybolur, nadiren ağrıya da eşlik edebilir. Baş ağrısı olmadan aura atakları izlenebilir.

ICHD-III 2018'e göre tanı ölçütleri aşağıda belirtilmiştir (123).

### **Tanı Ölçütleri**

- A. B ve C ölçütlerini karşılayan en az 2 atağın varlığı,
- B. Aşağıdaki dört özellikten en az üçünün bulunması:
  - Bir veya daha fazla sayıda, tümüyle geri dönüşümlü olan ve fokal serebral kortikal ve/veya beyin sapı fonksiyon bozukluğuna işaret eden aura belirtilerinin olması,
  - En az bir aura belirtisinin, en az 4 dakika veya daha uzun sürede yavaşça ortaya çıkması veya birbiri ardına iki veya daha fazla belirtinin ortaya çıkması,
  - Her belirtinin 60 dakikadan kısa sürmesi; eğer birden fazla aura belirtisi varsa sürenin bununla orantılı olarak artması,
  - Baş ağrısının, aura sırasında başlaması veya daha sıklıkla arada 60 dakikadan kısa bir belirtisiz dönemin ardından auradan sonra başlaması,
- C. Başka bir bozukluğa bağlı olmaması.

**Şekil 3. Auralı Migren Tanı Ölçütleri**

#### **2.6.2.1 Tipik Auralı Migren**

Auranın görsel ve/veya duyuşsal ve/veya konuşma/dil semptomlarından oluştuğu, ancak motor zayıflığın eşlik etmediği ve kademeli gelişim gösterdiği, her semptomun süresinin bir saatten uzun olmadığı, pozitif ve negatif özelliklerin bir karışımı ile karakterize ve aura semptomlarının tam tersine çevrilebilir olduğu tipik aura tanımıdır.

##### **2.6.2.1.1 Tipik Auralı Baş ağrısı**

Auraya migren özellikleri olsun veya olmasın, 60 dakika içinde baş ağrısının eşlik ettiği veya takip ettiği tipik aura ile ilişkili bir tanıdır.

##### **2.6.2.1.2 Baş Ağrısız Tipik Aura**

Auraya herhangi bir baş ağrısının eşlik etmediği veya bunu takip etmediği tipik auralı migren tanımıdır. Baş ağrısına aura ya hiç eşlik etmez ya da 60 dakika içerisinde ağrı başlamaz. Hastada migren kriterlerini karşılayan baş ağrısının yokluğunda, auranın kesin tanısı ve bunun ciddi bir hastalıktan (örneğin geçici iskemik atak) ayrılması daha zor hale gelir ve sıklıkla araştırma gerektirir. Aura ilk kez 40 yaşından sonra ortaya çıktığında, semptomlar tamamen negatif olduğunda (örn. hemianopsi) veya aura uzun süreli veya çok kısa olduğunda diğer nedenler, özellikle de geçici iskemik ataklar dışlanmalıdır.

### 2.6.2.2 Beyin Sapı Auralı Tip Migren

Daha önceleri migrenin arterlerdeki vazospazma bağlı olduğu düşünüldüğünden 1961 yılında Bickerstaff baziller arter migreni olarak tanımlanmıştır ancak baziller arterdeki vazospazm kanıtlanamadığından 2013 yılında baş ağrısı bozukluklarının uluslararası sınıflandırmasının üçüncü baskısının beta versiyonu beyin sapı auralı migren terimini tercih etmiştir. Bu tipte aura belirtileri beyin sapı kaynaklıdır. Motor güçsüzlük veya retinal semptomlar izlenmez. Nadir görülen migren alt tiplerindendir tanısı hala tartışmalıdır.

ICHD-III 2018'e göre tanı ölçütleri aşağıda belirtilmiştir (123).

#### Tanı Ölçütleri

- A. Auralı migren kriterlerini karşılayan ve B kriterinin altında olan ataklar
- B. Aşağıdakilerden her ikisinin de olduğu aura:
  - ✓ 1. Aşağıdaki tamamen geri dönüşümlü beyin sapı semptomlarından en az ikisi:
    - a) dizartri
    - b) vertigo
    - c) kulak çınlaması
    - d) hipoakuzi
    - e) diplopi
    - f) duyuusal bozukluğa bağlanamayan ataksi
    - g) bilinç düzeyinde azalma (GKS  $\leq 13$ )
  - ✓ 2. motor veya retina semptomları yok.

Şekil 4. Beyin Sapı Auralı Migren Tanı Ölçütleri

### 2.6.2.3 Hemiplejik Migren

Hemiplejik migren (HM), ataklar sırasında geçici hemiparezi ile karakterize, auralı migrenin nadir bir alt tipidir. Motor semptomlar genellikle 72 saatten kısa sürer ancak bazı hastalarda motor zayıflık haftalarca devam edebilir. Tahmini prevalansı %0,01' dir (124).

ICHD-III 2018'e göre auralı migren kriterlerini karşılayan ataklar ve auranın tamamen geri dönüşümlü motor zayıflık ve tamamen geri dönüşümlü görsel, duyuusal ve/veya konuşma/dil semptomlarından oluşması ile tanı ölçütleri karşılanır (123).

HM'nin temel patofizyolojik mekanizmalarının migrendekilere, özellikle de auralı migrendekine benzer olduğu, muhtemelen daha düşük eşik ve daha yoğun bir şekilde ortaya çıktığı ve bunun da daha şiddetli fenotipe neden olduğu düşünülmektedir (125).

Duyusal rahatsızlık şikayetlerini hafif parezi şikayetlerinden ayırmak zor olabilir. Yalnızca HM hastalarının deneyimlediği motor auralar dışında, semptomlar ve atak sırasında ortaya çıkma sırası HM ve auralı migren için çok benzerdir (125). Bununla birlikte, HM hastalarının 2 veya daha fazla aura semptomu yaşama olasılığı daha yüksektir, semptomlar daha uzun sürelidir ve auralı migren hastalarına göre daha sıklıkla baziller tipte auralara sahiptirler (125). Şiddetli atipik HM atakları uzayabilir (6 haftaya kadar) ve buna bilinç bulanıklığı, bilinç kaybı, ateş, nöbetler ve hatta koma eşlik edebilir. Serebral veya koroner anjiyografi de atakları tetikleyebilir (126).

Yalnızca klinik semptomlara dayanarak HM'nin alt tipleri ayırt edilemez, ancak ek semptomların varlığı (kronik ilerleyici ataksi veya epilepsi gibi) belirli genetik alt tipleri düşündürebilir (125). İki tip HM tanınır: ailesel (FHM) ve sporadik hemiplejik migren (SHM)

#### **2.6.2.3.1 Familial Hemiplejik Migren (FHM)**

FHM otozomal dominant kalıtım gösteren genetik olarak heterojen bir hastalıktır. Tanımlanmış 3 gene göre FHM1, FHM2, FHM3 olarak sınıflandırılmıştır.

FHM1'e P/Q tipi voltaj kapılı  $Ca^{2+}$  kanallarının iyon ileten A alt birimin kodlayan 19p13 kromozomu üzerindeki CACNA1A genindeki mutasyonlar neden olur. Kronik ilerleyici serebellar belirtileri olan FHM1 aileleri, bilinç düzeyinde azalma ve HM atakları sırasında nöbetler ile tanımlanmıştır (127).

p.S218L CACNA1A mutasyonu, küçük kafa travmasının nöbetlere, beyin ödeme ve hatta ölümcül komaya yol açtığı özellikle şiddetli bir fenotip ile ilişkilidir (128).

FHM2'ye neden olan kromozom 1q23 üzerindeki ATP1A2 geni, bir  $Na^{+}/K^{+}$ -ATPaz'ın  $\alpha_2$  -alt birimini kodlar. Bu pompa,  $Na^{+}$  iyonlarını  $K^{+}$  iyonlarıyla değiştirerek,  $K^{+}$  ve glutamatın sinaptik yarıktan glial hücrelere uzaklaştırılmasını kolaylaştıran dik bir sodyum gradyanı oluşturur (129).

Epilepsi, kalıcı zekâ geriliği, uzamış hemipleji, konfüzyon ve koma gibi ek klinik özelliklerin giderek artan raporlarıyla birlikte yaklaşık 50 *ATP1A2* mutasyonu tanımlanmıştır (129). FHM2'de ilerleyici serebellar bulgular nadirdir (130).

Kromozom 2q24 üzerindeki FHM3 *SCN1A* geni, inhibitör merkezi nöronlar üzerinde eksprese edilen ve fonksiyon bozukluğu durumunda nöronal hipereksitabiliteye neden olabilen voltaj kapılı  $Na^{+}$  kanallarının  $\alpha$ -alt ünitesini kodlar (131).

ICHD-III 2018'e göre HM kriterlerini karşılayan ataklar ve en az bir aile öyküsünde HM kriterlerini karşılayan atakların varlığı ile tanı ölçütleri karşılanır (123).

#### **2.6.2.3.2 Sporadik Hemiplejik Migren (SHM)**

Motor zayıflığı içeren auralı migreni olan hastaların birinci veya ikinci derece akrabalarından hiçbirinde motor zayıflığı içeren migren aurası olmaması olarak tanımlanır (123). Sporadik hemiplejik migren vakaları, ailesel forma neden olan bir gendeki de-novo mutasyondan veya ailesel hemiplejik migreni olan asemptomatik bir ebeveynden gelen bir gen mutasyonunun kalıtımından kaynaklanabilir (132).

FHM'de görülen CACNA1A ve ATP1A2 genlerindeki mutasyonlar SHM ile de ilişkilendirilmiştir. SCN1A mutasyonları yalnızca FHM'de bulunmuştur. FHM için kullanılan terminolojiye benzer şekilde, CACNA1A ve ATP1A2 genlerindeki mutasyonların neden olduğu sporadik hemiplejik migren SHM1 ve SHM2 olarak adlandırılmıştır (133).

Epidemiyolojik çalışmalar, sporadik vakaların ailesel vakalarla yaklaşık olarak aynı prevalansa sahip olduğunu göstermiştir (123). Sporadik vakalar genellikle diğer nedenleri dışlamak için beyin görüntüleme ve diğer testleri gerektirir. Geçici baş ağrısı sendromu ve beyin omurilik sıvısı lenfositozu (HaNDL) ile nörolojik defisitleri dışlamak için lomber ponksiyon gerekli olabilir (123).

ICHD-III 2018'e göre HM kriterlerini karşılayan ataklar ve aile öyküsünde HM olmaması ile tanı ölçütleri karşılanır (123).

#### **2.6.2.4 Retinal Migren**

Retinal migren genellikle migren baş ağrısıyla ilişkili tamamen geri dönüşümlü parıldama, skotom veya körlük dahil olmak üzere monoküler görme kaybı ataklarıyla karakterize edilir. Monoküler görme bozukluğundan şikayetçi olan bazı hastalarda aslında hemianopsi vardır. Baş ağrısı olmayan bazı vakalar rapor edilmiştir, ancak altta yatan etiyojinin migren olduğu belirlenememektedir. Retinal migren, geçici monoküler görme kaybının son derece nadir bir nedenidir. Migrenle ilişkili kalıcı monoküler görme kaybı vakaları tanımlanmıştır. Geçici monoküler körlüğün diğer nedenlerini dışlamak için uygun araştırmalar gereklidir.

İlk olarak 1892 yılında Galezowski migren baş ağrısıyla ilişkili kalıcı monoküler görme kaybını tanımlamak için "oftalmik megrim" terimini daha sonra da 1970 yılında Carroll, geçici

ve kalıcı monoküler görme kaybı olan 15 hastayı tanımlamak için “retinal migren” terimini kullanmıştır (134).

Son olarak ICHD-III 2018 ise auralı migren kriterlerini karşılayan ataklara en az bir atak sırasında başka bir nedene bağlanamayan tamamen geri dönüşümlü, monoküler, pozitif ve/veya negatif görsel olay (örn. parıldama, skotom veya körlük) varlığında retinal migren olarak kabul eder (123).

### **2.6.3. Kronik Migren**

ICHD- III güncel tanı kriterlerine göre kronik migren, 3 aydan uzun süre ayda en az 15 gün süren ve ayda baş ağrısı yaşanan en az sekiz gününün migren kriterleri karşıladığı baş ağrıları olarak tanımlanır (135). Kronik migren genel popülasyonun %1-2'sini, migren hastalarının ise yaklaşık %8'ini etkiler; genellikle yıllık dönüşüm oranı yaklaşık %3 olan epizodik migrenden gelişir (135). Kronik migrenin zayıflatıcı bir hastalık olduğu ve tedaviye yanıt oranlarının oldukça düşük olduğu göz önüne alındığında, değiştirilebilir risk faktörlerinin tanımlanması ve tedavisi veya ortadan kaldırılması büyük önem taşımaktadır. Epizodik migrenden kronik migrene geçiş riskini artıran en önemli faktörler, akut migren ilaçlarının aşırı kullanımı, etkisiz akut tedavi, obezite, depresyon ve stresli yaşam olaylarıdır (135).

İlaç aşırı kullanım baş ağrısı daha önceleri kronik migren tanımının dışında tutulurken artık bunlarda kronik migren başlığı altında değerlendirilmektedir (135). İlaç aşırı kullanımına bağlı gelişen kronik migrenli hastalarının yaklaşık %50'si ilacın kesilmesinden sonra epizodik migren tipine geri dönmektedir. Aynı şekilde, ilacı aşırı kullanan birçok hasta, ilacın kesilmesinden sonra iyileşme göstermemektedir (123).

Yeni günlük inatçı baş ağrısı, kronik migreni düşündüren özelliklere sahip olabilir, başladığı tarihin açıkça tahmin ediliyor olabilmesi ve ilk başlangıcından <24 saat sonra aralıksız olmasıyla kronik migrenden ayrılır (123).

### **2.6.4 Migren Komplikasyonları**

Migrenin komplikasyonları nadir karşılaşılan ancak ortak bir patofizyolojik mekanizmaya sahip olabilecek önemli klinik problemlerdir.

ICHD-III 2018'e göre sınıflandırması aşağıda belirtilmiştir (123).

#### **2.6.4.1 Migren Statusu**

Aurasız veya auralı migren hastasında ortaya çıkan ve süresi ve şiddeti dışında önceki atakların tipik özelliğini gösteren 72 saatten uzun süren zayıflatıcı bir migren atağı olarak tanımlanmıştır. Açıklayacak başka bir ICHD-III tanısı yoktur.

#### **2.6.4.2 Enfarkt olmaksızın persistant aura**

Nörogörüntüleme enfarktüs kanıtı olmadan bir hafta veya daha uzun süre devam eden aura semptomlarının görülmesidir (123). Kalıcı aura semptomları nadirdir ancak iyi belgelenmiştir. Genellikle iki taraflıdır ve aylarca veya yıllarca sürebilirler (123).

#### **2.6.4.3 Migrenöz enfarkt:**

Auralı tipik bir migrenin seyri sırasında başlayan, nörogörüntüleme izlenen iskemik beyin lezyonuyla ilişkili olarak ortaya çıkan bir veya daha fazla migren aura semptomu olarak tanımlanmıştır (123). Migren enfarktüsü çoğunlukla beynin arka dolaşımında ve genç kadınlarda görülür. Auralı migren hastalarında iskemik inme riskinin iki kat arttığı, toplum temelli çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak bu enfarktüslerin migrenöz enfarktüsler olmadığını belirtmek gerekir (123).

#### **2.6.4.4 Migren Aurasının Başlattığı Nöbet**

Auralı migren hastasında auralı migren atağı sırasında veya atak sonrası 1 saat içinde ortaya çıkan migren atağının tetiklediği düşünülen epilepsi nöbetidir. Migren ve epilepsi paroksizmal beyin bozukluklarının prototip örnekleridir. Epileptik postiktal dönemde migren benzeri baş ağrıları oldukça sık görülürken, bazen migren atağı sırasında veya sonrasında nöbet de meydana gelebilir. Bazen migralepsi olarak da adlandırılan bu fenomen, başlangıçta auralı migren hastalarında tanımlanan nadir bir olaydır. Aurasız migren ile ilişkisine dair yeterli kanıt yoktur (123).

#### **2.6.5 Olası Migren**

Daha önceleri migrenöz bozukluk olarak tanımlanan auralı ve aurasız migren kriterlerinin herhangi biri hariç diğerlerini karşılayan migren alt tipidir (123). Başka bir primer baş ağrısı kriterlerini karşılamamaktadır ve yaygın görülen bir alt tiptir (123).

#### **2.6.6 Migren İlişkili Epizodik Sendromlar**

Migrenle ilişkili olabilecek epizodik sendromlar terimi ilk olarak ICHD III-beta (2013) versiyonunda kullanılmış ve halen güncel versiyonunda (ICHD-III, 2018) kullanılmaktadır (1,123). Genellikle çocukluk veya ergenlik döneminde başlayan ve aynı migren spektrumuna ait olduğu düşünülen klinik antiteleri tanımlar (136). Bu sendromlar erişkin dönemde de devam

edebilir veya nadiren erişkin dönemde başlayabilir (136). Bu sendromlar migrenle ilişkili kabul edilir ve genetik olarak migrenle bağlantılı olacağı düşünülmüştür (137).

ICHD-III 2018'de dört epizodik sendrom tanınmaktadır: döngüsel kusma sendromu; abdominal migren ; iyi huylu paroksizmal vertigo ; iyi huylu paroksizmal tortikolis (123).

#### **2.6.6.1 Döngüsel Kusma Sendromu**

Periyodik bulantı ve/veya kusma atakları ve ataklar arasında tam remisyona karakterize bir hastalıktır. Epizotlar her birey için basmakalıptır ve dört aşamayla karakterize edilir: ön uyarı aşaması; emetik faz; iyileşme aşaması, ataklar arası iyi aşama. Bu aşamaların süresi her birey için saatlerden günlere kadar değişkenlik gösterir. Ataklar arası iyi evre birkaç hafta veya ay sürebilir. Epizotlar sıklıkla öngörülebilir bir periyodiklikle meydana gelir, ancak ataklar stres ve daha nadir olarak menstruasyon nedeniyle tetiklenebilir. Uyandıktan sonra başlaması yaygındır. Erişkin dönemde nadiren başlar, ortalama başlangıç yaşı 25'tir (136). Gastrointestinal rahatsızlıklar , böbrek bozuklukları , doğuştan metabolizma bozuklukları , epilepsi ve kafa içi kitle lezyonları dahil olmak üzere çok sayıda ayırıcı tanı vardır (136). Öykü ve fizik muayenede diğer hastalık belirtileri ve bulguları görülmez (123).

##### **Tanı Ölçütleri:**

- A. B ve C kriterlerini karşılayan en az 5 yoğun bulantı ve kusma atağı
- B. Bireysel hastada basmakalıp ve öngörülebilir periyodiklikle tekrarlayan
- C. Aşağıdakilerin tümü:
  - 1. Bulantı ve kusma saatte en az dört kez meydana gelir
  - 2. Ataklar  $\geq 1$  saat, 10 güne kadar sürer
  - 3. Ataklar  $\geq 1$  hafta arayla ortaya çıkıyor
- D. Ataklar arasında semptomların tamamen ortadan kalkması
- E. Başka bir bozukluğa bağlanamaması

##### **Şekil 5. Döngüsel Kusma Sendromu Tanı Ölçütleri**

#### **2.6.6.2 Abdominal Migren**

Abdominal migren, pediatrik popülasyonun %4'ünü etkileyen nispeten yaygın bir hastalıktır (138). Günlük aktiviteleri etkileyen, 2-72 saat süren, orta ila şiddetli orta hat karın ağrısının tekrarlayan atakları olarak kendini gösterir (136). Çocukların büyük çoğunluğunda 18

yaşından önce kaybolur ve etkilenen çocuklarda sıklıkla yetişkinlik döneminde migren gelişir (136). Erişkin vakalarda tanıda genellikle birkaç yıllık bir gecikme olur ve ayırıcı tanıları dışlamak için önemli sayıda tamamlayıcı test uygulanır (139).

**Tanı ölçütleri:**

A. B-D kriterlerini karşılayan en az beş karın ağrısı atağı

B. Ağrı aşağıdaki üç özellikten en az ikisine sahiptir:

- Orta hat konumu, periumblikal veya tam lokalize edilemeyen
- Künt ağrı veya sadece rahatsızlık hissi
- Orta veya şiddetli yoğunlukta

C. Aşağıdaki dört ilişkili semptom veya bulgudan en az ikisi:

- Anoreksiya
- Mide bulantısı
- Kusma
- Solukluk

D. Ataklar tedavi edilmediğinde veya tedavi başarısız olduğunda 2-72 saat sürer

E. Ataklar arasında semptomların tamamen ortadan kalkması

F. Başka bir bozukluğa bağlanamaması

Şekil 6. Abdominal Migren Tanı Ölçütleri

### 2.6.6.3 İyi Huylu Paroksismal Vertigo

Uyarı vermeden ortaya çıkan, başlangıçta maksimum düzeyde olan, birkaç dakikadan (çoğunlukla 5 dakikadan az) ila saatlere kadar süren bir süre ile kendiliğinden düzelen tekrarlayan vertigo atakları ile karakterizedir (123). Ataklar arasında odyometrik ve vestibüler değerlendirmeler normaldir (136).

Ayırıcı tanıda posterior fossa tümörü ve epilepsi yer alır. Çoğu hasta için ataklar altı yaşından önce kaybolur, ancak bazen ataklar ergenlik döneminde ve daha nadiren de yetişkinliğin başlangıcına kadar devam edebilir (136).

**Tanı Ölçütleri:**

- A. B ve C kriterlerini karşılayan en az beş atak
- B. Vertigo herhangi bir uyarı vermeden ortaya çıkar, başlangıçta maksimum düzeydedir ve bilinç kaybı olmadan dakikalar ila saatler sonra kendiliğinden düzelir
- C. Aşağıdaki beş ilişkili semptom veya bulgudan en az biri:
  - 1. Nistagmus
  - 2. Ataksi
  - 3. Kusma
  - 4. Solukluk
  - 5. Korku
- D. Ataklar arasında nörolojik muayene ve odyometrik ve vestibüler fonksiyonların normal olması
- E. Başka bir bozukluğa bağlanamaması

**Şekil 7. İyi Huylu Paroksizmal Vertigo Tanı Ölçütleri**

#### **2.6.6.4 Benign paroksizmal tortikolis**

Sadece bebeklik döneminde ortaya çıktığı düşünülen benign paroksizmal tortikollis, genellikle saatlerden günlere kadar süren periyodik ve kalıplaşmış servikal distoni ataklarıyla karakterizedir. İlk ataklar genellikle altı aylıkken ortaya çıkar. Bu bozukluk genellikle üç yıl içinde düzelir (136). Prevalansı bilinmemekle birlikte, epizodik sendromların en nadir görüleni olarak kabul edilmektedir (136).

**Tanı Ölçütleri:**

- 1. Küçük bir çocukta tekrarlayan ataklar
- 2. Başın hafif bir rotasyonla veya rotasyonsuz olarak her iki tarafa eğildiği distoni dakikalar veya günler sonra kendiliğinden düzelir
- 3. Aşağıdaki beş ilişkili semptom veya bulgudan en az biri:
  - 1. Solukluk
  - 2. Sinirlilik
  - 3. Keyifsizlik
  - 4. Kusma
  - 5. Ataksi
- 4. Ataklar arasında normal nörolojik muayene
- 5. Başka bir bozukluğa bağlanamaması

**Şekil 8. Benign Paroksizmal Tortikolis Tanı Ölçütleri**

## **2.7 Migren Tedavisi**

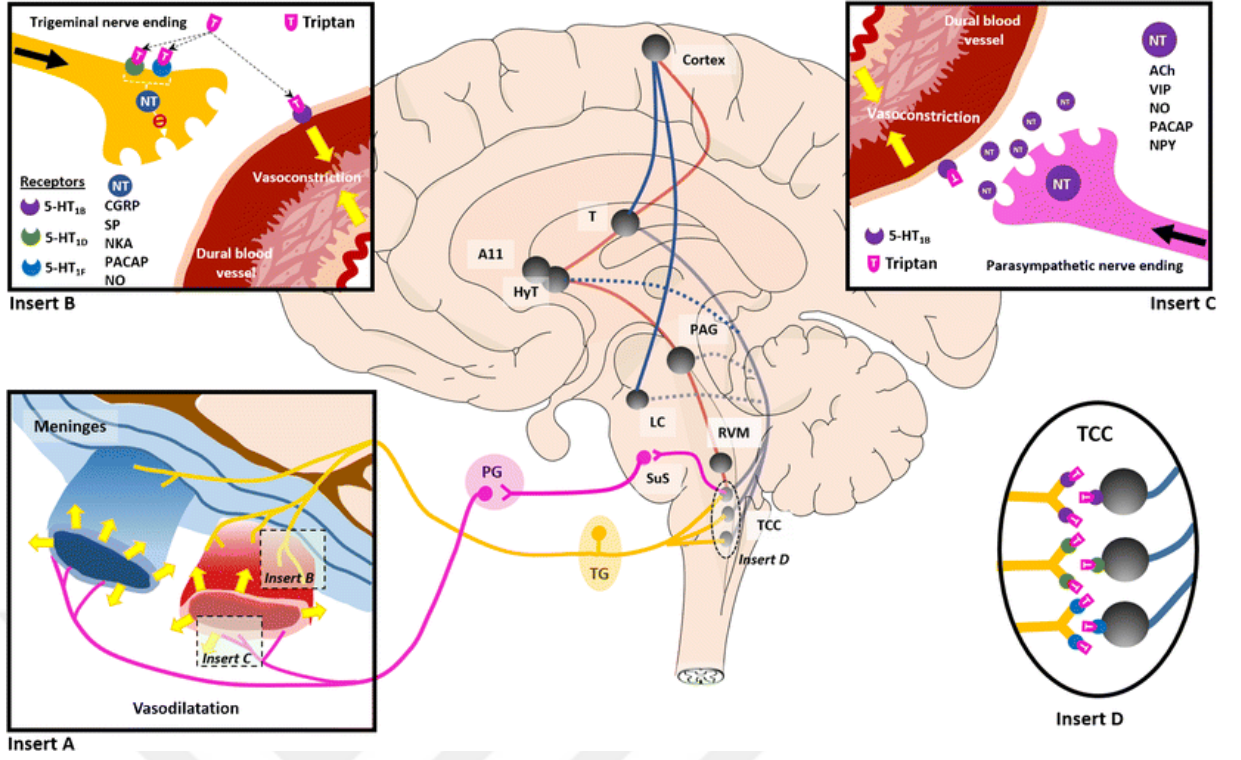
Migren, önemli bir sosyoekonomik yüke sahip, yaygın ve sakatlığa yol açan bir birincil baş ağrısı bozukluğudur. Migren tedavisinin temel amacı migren atağının şiddetini ve süresini azaltmaktır. Migren tedavisi çok yönlüdür ve genellikle çeşitli tedavi yöntemleriyle birlikte akut ve önleyici stratejilere bölünmüştür (140).

### **2.7.1 Migren Atak Tedavisi**

Son 20 yılda migren patofizyolojisinin anlaşılmasındaki ilerleme, yalnızca yeni hedefe dayalı terapötik yaklaşımların geliştirilmesine olanak sağlamakla kalmamış, aynı zamanda akut migrende kullanılan çeşitli güncel farmakoterapötik yaklaşımların mantığının açıklığa kavuşturulmasına da katkıda bulunmuştur (140) (bkz Şekil 9).

Akut farmakolojik tedavinin amacı, yan etkilerden kaçınarak, minimal nüks ile fonksiyonel sakatlığın hızlı bir şekilde en aza indirecek şekilde düzeltilmesidir. Farmakolojik tedavinin seçimi bireyseldir ve migren atağının özellikleri, hastanın eşlik eden tıbbi sorunları ve tedavi tercihleri dikkate alınarak yapılır. Bununla birlikte, çeşitli ilaç seçeneklerinin farmakodinamik ve farmakokinetik özelliklerinin iyi anlaşılması tedaviyi yönlendirmek için esastır (140).

Hasta için uygun tedaviyi seçerken şunlar göz önünde bulundurulmalıdır: 1) baş ağrısının şiddeti ve özür oranı; 2) bulantı varlığı; 3) baş ağrısının artma temposu; 4) erken müdahale; 5) baş ağrısının tekrarlaması; 6) kombinasyon tedavileri; 7) ilaçların aşırı kullanımından kaçınmak; 8) opioid ve barbitüratların kullanımından kaçınmak (140).



**Şekil 9. Migren Patofizyolojisine Göre İlaçların Potansiyel Etki Mekanizmaları**

Meningeal damarlardan gelen trigeminovasküler duysal afferentler (sarı çizgiler) trigeminal gangliondan (TG) geçer ve trigeminoservikal kompleksteki (TCC) ikinci sıradaki nöronlar üzerinde sinaps yapar. Bu nöronlar sırayla kuintotalamik yol boyunca yükselir ve beyin sapında çaprazlaştıktan sonra talamustaki (T) nöronlarla sinapslar oluşturur ve ardından kortekse yükselen sinyaller (mavi çizgiler) gönderir. Pterygopalatin ganglionun (PG) aracılık ettiği superior salivator çekirdeği (SuS) aracılığıyla kranyal damar sistemine parasempatik çıkış (pembe çizgiler) ile refleks bir bağlantı vardır. Bu yollar çeşitli nörotransmitterlerin (NT) salınmasıyla aktive olur ve vazodilatasyona neden olur (ek A). Trigeminal sinir ucunda, kalsitonin geniyle ilgili peptit (CGRP), madde P (SP), nörokinin A (NKA) ve hipofiz adenilat siklaz aktive edici peptit (PACAP; ek B) söz konusu olduğu iddia edilen nörotransmitterlerdir. Parasempatik sinir uçlarında, söz konusu olduğu iddia edilen nörotransmitterler asetilkolin (ACh), vazoaaktif bağırsak peptidi (VIP), nitroz oksit (NO), ve nöropeptid Y'dir (NPY; ek C). Trigeminovasküler nosiseptif girdilerin azalan modülasyonu, rostral ventromedial medulla (RVM), periakvaduktal gri (PAG), hipotalamustan (HyT) ve A11 çekirdeğinden (kırmızı çizgiler) gelir. Trigeminoservikal kompleksten (TCC) locus coeruleus'a (LC), PAG ve HyT'ye ve dolaylı olarak kortekse kadar artan bağlantılar (mavi noktalı çizgiler) vardır. Bu artan ve azalan modülatör sistemler, ağrıyı ve migrenin klinik sendromunu ve süresini açıklayabilen ilişkili tetikleyicileri ve semptomları tanımlar. Triptanlar serotonin analoglarıdır ve 5-hidroksitriptamin (5-HT)  $1B/1D/1F$  reseptörlerinde etki gösteren agonistlerdir. TCC'nin merkezinde, sinaps öncesi ve sonrası bölgelerde bulunurlar (ek D), nosiseptif trafiğin geçişini azaltırlar. Periferik olarak, dural arteriyel kan damarlarını sinirlendiren kavşak öncesi sinir uçlarında bulunurlar (ek B), esas olarak CGRP'nin salınmasını önler (5-HT  $1D$  reseptörleri yoluyla) ve damarların kendisinde vazokonstriksiyona neden olur (5-HT  $1B$  reseptörleri yoluyla) (B'yi ekleyin) \*Şekil 9, 2017 yılında Jonathan Jia Yuan Ong tarafından yapılan *Migraine Treatment: Current Acute Medications and Their Potential Mechanisms of Action* çalışmasından alınmıştır.

Baş ağrıları hafif ila orta şiddetteyse, tedaviye önce asetaminofen veya steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç (NSAID) ile başlanabilir. Ancak ağır sakatlayıcı atakları olan hastalarda herhangi bir kontrendikasyon yoksa triptan stratejisine hemen geçiş yapılabilir (140).

Hafif mide bulantısı olanlarda, sıvı tüketimiyle şiddetlenen mide bulantısında veya sıvıya erişim mümkün olmadığında, ağızda parçalanan triptan tabletleri yararlı olabilir. Orta derecede mide bulantısı olan hastalar için, bir NSAID veya oral triptan ile kombinasyon halinde bir antiemetik uygulanabilir. Şu ana kadar oral metoklopramid 10 mg en iyi kanıta sahiptir. Proklorperazin 10 mg başka bir seçenektir ancak ekstrapiramidal yan etki riski daha yüksektir. Domperidon 10 mg da kullanılabilir ancak etkinliği metoklopramidden daha düşüktür (140).

Şiddetli mide bulantısı olan ve migren atağının erken döneminde kusma olayları yaşayabilen hastalar için sumatriptan 6 mg düşünülmelidir. Ayrıca triptan burun spreyi formülasyonu olarak da kullanılabilir. İntranazal zolmitriptan 5 mg (burun mukozası yoluyla emilir) yararlı bir seçenektir ve 2,5 mg oral tablet formülasyonu ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde baş ağrısında rahatlama göstermiştir (141).

Yoğunluğu çok hızlı artan migren atakları ve uyanınca tamamen gelişmiş ataklar için deri altı sumatriptan enjeksiyonu en etkili tedavidir. Hızla artan baş ağrısı için faydalı olabilecek diğer triptanlar arasında rizatriptan, eletriptan, hızlı çözünen sumatriptan tablet, nazal sumatriptan 20 mg ve nazal zolmitriptan 5 mg yer alır (140).

Oral solüsyon için 50 mg diklofenak tozu, çözündürülmüş ibuprofen 400 mg ve efervesan asetilsalisilik asit (ASA) 1000 mg dahil olmak üzere, hızlı etki başlangıcına sahip diğer birkaç ilaç formülasyonu da düşünülebilir (140).

Triptanlar gibi akut ilaçlar, atak ilerlediği veya merkezi duyarlılaşma özellikleriyle tam olarak yerleştiği zamana göre atak sırasında erken uygulanırsa daha etkili olma eğilimindedir (140).

Baş ağrısının nüksetmesi, hastaların başlangıçta tedaviyle baş ağrılarının geçmesi, ancak daha sonra 24 saat içinde orta ila şiddetli baş ağrısının geri dönmesiyle ortaya çıkar. Baş ağrısının hafiflemesi ve ağrısız yanıt oranları daha yüksek olduğundan ve baş ağrısı nüksetme oranları da daha düşük olabileceğinden, hastalara baş ağrısının erken döneminde, ağrı hala hafifken triptanları uygulamaları önerilmelidir. Bir triptana ilk yanıt mevcutsa, aynı triptanın ikinci bir dozu denenebilir ve genellikle faydalı bir yanıt elde edilebilir. Başlangıç triptan tedavisinden sonra sık sık nüks meydana gelirse, gelecekteki ataklar için eletriptan veya

frovatriptana geçilmesi düşünülebilir çünkü bu triptanlar, diğer triptanlara göre daha uzun yarı ömürleri göz önüne alındığında nispeten daha düşük baş ağrısı nüks oranlarına sahiptir (140).

Tanımlanan iki veya daha fazla akut ilaç birleştirilebilir. En çok araştırılan kombinasyon sumatriptan/naproksendir ve bu kombinasyonun her iki ilacın da tek başına uygulanmasından daha etkili olduğu bulunmuştur (142).

Başka kombinasyon olarak mide bulantısını tedavi etmek için bir triptana veya NSAID'ye metoklopramid eklenebilir ve ayrıca prokinetik etkisi nedeniyle bu ilaçların emilimini artırabilir. Ayrıca kafein analjeziklerin etkinliğini arttırması nedeniyle kombinasyonu düşünülebilir (140).

Opiatlar, barbitüratlar ve bu ilaçlardan herhangi birini içeren kombinasyon analjezikler ideal olarak birinci basamak tedavi olarak seçilmemelidir. Hastaların çoğunda bu ilaçlar diğer seçeneklere göre daha az etkilidir ve bunların sık uygulanması ilaç aşırı kullanım baş ağrısı gelişme eğilimini artırır (140).

Hastalar NSAID'lere veya triptanlara yanıt vermezse, doğru tanının konulup konulmadığını ve sekonder bir baş ağrısının mevcut olup olmadığını yeniden değerlendirmek önemlidir. Yaşam tarzı ve aşırı ilaç kullanımına bağlı baş ağrısı gibi neden olan diğer faktörler de dikkate alınmalı ve gerekirse ek araştırmalar yapılmalıdır. Hastaların bir kısmının herhangi bir akut migren ilacına iyi yanıt vermeyeceğinin ve farmakolojik migren profilaksi stratejilerine geçilmek gerekebileceğinin farkına varılması önemlidir (140).

### **2.7.2 Migren Profilaksi Tedavisi**

Migrende profilaksi tedavisinin ana hedefleri şunlardır: baş ağrısı sıklığını, şiddetini ve yoğunluğunu azaltmak; işlevsellik kaybını önlemek ve epizodik migrenin kronik migrene ilerlemesinin önlenmek (143).

Profilaktik tedaviye başlama konusunda dikkate alınması gereken hususlar şunlardır: ayda dört veya daha fazla baş ağrısı veya ayda en az sekiz baş ağrısı günü olması, uygun akut tedaviye rağmen zayıflatıcı ataklar, tolere etmede zorluk veya akut tedaviye kontrendikasyon bulunması, ilaç aşırı kullanımı baş ağrısı, hasta tercihi veya belirli migren alt tiplerinin varlığı (hemiplejik migren; beyin sapı auralı migren; migren enfarktüsü veya sık, kalıcı veya rahatsız edici aura semptomları) (144).

Migren profilaksisinde pek çok ilaç kullanılabilir. Bunlar arasında antiepileptik ilaçlar, beta ve kalsiyum kanal blokerleri, antidepresanların çeşitli alt türleri, diğer bazı antihipertansifler, çeşitli ilaçlar ve takviyeler, şifalı bitkiler ve vitaminler bulunur (145).

Profilaktik ilaçlar, çeşitli mekanizmalar yoluyla (kalsiyum ve sodyum kanallarının bloke edilmesi, matris metaloproteinazların inhibisyonu, geçit bağlantılarının (gap junctions) bloke edilmesi ve mitokondriyal miyopatinin düzeltilmesi gibi) CSD eşiğini yükselterek CSD'nin inhibe edilmesini sağlar (145). Bazı profilaktik ilaçların aynı zamanda antiadrenerjik etkileri ve serotonin (5HT) modülatör etkileri vardır, bu nedenle merkezi nöronal aşırı uyarılabilirlik üzerinde net bir inhibisyona neden olur. Nörotransmitter gama-aminobutirik asidin (GABA) etkisini daha da artırabilirler, böylece inhibitör tonu artırarak nöronal ateşlemede bir azalmaya yol açabilirler (145).

### **2.7.2.1 Antiepileptik İlaçlar**

Bu kategoride incelenen başlıca migren önleyici ilaçlar arasında divalproex ve sodyum valproat, gabapentin, lamotrijin, okskarbazepin ve topiramet yer almaktadır. Amerikan Nöroloji Akademisi ve Amerikan Baş Ağrısı Derneği 2012 kılavuzunda migrenin önlenmesinde etkinliği kanıtlanmış antiepileptik ilaçlar olarak divalproeks sodyum/sodyum valproat ve topiramattan bahsetmiştir (146). Gabapentinin etkinliğini belirlemek için çalışmalar yetersizdir. Lamotrijin ve okskarbazepinin ise muhtemelen etkisiz olduğu belirtmiştir (146).

#### **2.7.2.1.1 Divalproex ve Sodyum Valproat**

Migren profilaksisinde valproatın etki mekanizması GABAerjik nörotransmisyonun kolaylaştırılmasıyla ilişkili olabilir. Valproat, GABA'nın inhibisyonunu engelleyerek, sentezini ve salınımını uyararak ve doğrudan sinaptik sonrası etkilerini artırarak beyindeki GABA aktivitesini artırır (147).

Valproik asit, oral uygulamadan sonra %80 biyoyararlanıma sahip basit 8 karbonlu, 2 zincirli bir yağ asididir. Yüksek oranda proteine bağlanır ve eliminasyon yarılanma ömrü 8 ila 17 saat arasındadır (147).

Bulantı, kusma ve gastrointestinal rahatsızlık valproat tedavisinin en sık görülen yan etkileridir. Bunlar genellikle kendi kendini sınırlar ve divalproeks sodyumda, sodyum valproata göre biraz daha az görülür. Tedaviye devam edildiğinde özellikle 6 ay sonra gastrointestinal semptomların görülme sıklığı azalır (147). Valproat ayrıca kilo artışına, uyuşukluğa, saçların incelmeye, alopesiye, titremeye de neden olabilir. Valproat teratojenite ve nöral tüp

defektleriyle de ilişkilidir. Bir çalışmada doğurganlık çağındaki kadınların %10'unda 1 yıl boyunca valproat kullanımı sırasında polikistik over gelişmiştir (148).

Valproatın bilişsel işlevler üzerinde çok az etkisi vardır ve nadiren sedasyona neden olur. Nadir durumlarda, valproat kemik iliği fonksiyon bozukluğu, pankreatit, hepatit ve böbrek fonksiyon bozukluğu gibi ciddi advers reaksiyonlarla ilişkilidir. Sıklığı, birlikte kullanılan ilaç sayısına, hastanın yaşına, genetik ve metabolik bozuklukların varlığına ve hastanın genel sağlık durumuna göre değişir. Bu spesifik reaksiyonların gelişmesi tahmin edilemez (149).

#### **2.7.2.1.2 Topiramat**

Topiramat, doğal olarak oluşan monosakkarit D-fruktozun bir türevidir ve bir sülfamat kısmı içerir. Topiramat hızla ve neredeyse tamamen emilir (147). Topiramat, bazı voltajla aktive edilen  $Na^+$  ve  $Ca^{2+}$  kanal türlerinin, GABA A reseptörlerinin ve glutamatın a-amino-3-hidroksi-5-metilizoksazol-4-propiyonik asit (AMPA)/kâinat reseptör alt tipinin aktivitesini etkileyebilir. Topiramat ayrıca karbonik anhidrazın bazı izozimlerini inhibe eder (147).

Topiramatin önemli yan etkileri arasında kilo kaybı, parestezi, hafıza ve konsantrasyon sorunları, glokom, hiperkloremik asidoz ve nefrolitiazis yer alır (145).

#### **2.7.2.1.3 Gabapentin**

Gabapentin (600-1800 mg), 12 haftalık açık etiketli bir çalışmada epizodik migren ve kronik migrende etkili olduğu gösterilmiştir, ancak başka bir plasebo kontrollü, çift kör bir çalışmada etkisi gösterilememiştir (145). Gabapentin ile ilişkili olarak bildirilen en yaygın yan etkiler baş dönmesi ve uyuşukluktur (147).

#### **2.7.2.1.4 Lamotrijin**

Lamotrijin 50 mg/gün ile plasebo ve 50 mg/gün topiramat karşılaştırıldığında, lamotrijinin migren baş ağrılarının sıklığını azaltmada plasebodan daha etkili olmadığı ve topiramattan daha az etkili olduğu görülmüştür (150).

#### **2.7.2.1.5 Okskarbazepin**

Okskarbazepini 1200 mg/gün plaseboyla karşılaştıran ve migren baş ağrılarının sayısını azaltmada aktif ilaç ile plasebo arasında herhangi bir fark bulamayan bir sınıf II çalışma yapılmıştır (145).

#### **2.7.2.2 Antidepresanlar**

Antidepresanlar, farklı etki mekanizmalarına sahip çok sayıda farklı ilaç sınıfından oluşur. Amitriptilin migrende etkinliği kanıtlanmış tek antidepresan ilaç olarak bilinirken

Amerikan Nöroloji Akademisi ve Amerikan Baş Ağrısı Derneği 2012 kılavuzunda venlafaksin de etkin olduğu kabul edilmiştir (145). Fluoksetin için çelişkili Sınıf II kanıtlar mevcuttur (145).

#### **2.7.2.2.1 Serotonin Geri Alım İnhibitörleri**

Bir Sınıf II çalışma, migren önlemede fluoksetinin plaseboda daha iyi olduğunu göstermiştir. Hiçbir doğrulayıcı çalışma yürütülmemiştir ve genel olarak diğer fluoksetin çalışmaları ya olumsuz ya da şüpheli olmuştur (145).

#### **2.7.2.2.2 Serotonin-Norepinefrin Geri Alım İnhibitörleri**

Sınıf I çalışmada 150 mg/gün venlafaksin dozunda baş ağrısı günlerinde azalma olduğu rapor edilmiştir (151). İkinci bir Sınıf II karşılaştırmalı çalışma hem venlafaksin hem de amitriptilin baş ağrısı sıklığını azaltmada benzer şekilde etkili olduğunu göstermiştir (145). Yan etki olarak en sık bulantı ve uyuşma rapor edilmiştir (145).

#### **2.7.2.2.3 Trisiklik Antidepresanlar**

Amitriptilin diğer ajanlardan daha sık araştırılmıştır ve migren önlemede etkinliği oldukça tutarlı bir şekilde desteklenen tek antidepresandır (147). Amitriptilin, sedatif ve anti-muskarinik aktiviteye sahip tersiyer bir amin trisiklidir (147).

Yan etkiler yaygındır. Anti-muskarinik yan etkiler arasında ağız kuruluğu, metalik tat, epigastrik rahatsızlık, kabızlık, baş dönmesi, zihinsel karışıklık, taşikardi, çarpıntı, bulanık görme ve idrar retansiyonu yer alır. Anti-histaminik aktivite, kilo alımından, adrenerjik aktivite ise hastaların yaşayabileceği ortostatik hipotansiyon, refleks taşikardi ve çarpıntılardan sorumludur (147).

#### **2.7.2.2 Antihipertansifler**

##### **2.7.2.2.1 Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri**

Lisinopril ile plaseboyu karşılaştıran bir sınıf II randomize kontrollü çalışmada etkinliği gösterilmiştir (145). Yan etkiler arasında öksürük, baş dönmesi ve bayılma izlenebilir (145).

##### **2.7.2.2.2 Anjiyotensin reseptör blokerleri**

Kandesartan ile 12 haftalık bir süre boyunca gerçekleştirilen Sınıf II çapraz bir randomize kontrollü çalışmada, kandesartan kullanan hastalar daha az baş ağrısı günü, atak süresinde kısalma ve baş ağrısı şiddetinde azalma göstermişlerdir. Bildirilen en yaygın yan etkiler baş dönmesi, kas semptomları ve yorgunluk idi (145).

Telmisartan ile yapılan yalnızca bir Sınıf II plasebo kontrollü çalışma yürütülmüş ve plaseboyla karşılaştırıldığında bu ilacın etkinliği gösterilememiştir (145).

#### **2.7.2.3 Beta Blokerler**

Metoprolol 2012 kılavuzunda Sınıf I olarak yeniden sınıflandırılmıştır (145). Propranolol'ün sınıf I bir çalışmada topiramet kadar etkili olduğu bulunmuştur (152). Propranolol için bildirilen yan etkiler arasında uyku bozukluğu, kilo alma ve yorgunluk vardır (152). Timolol, atenolol ve nadolol etkinliklerini destekleyecek yeterli kanıtı sahiptir (153). Nebivolol'ün kullanımını destekleyen bir randomize kontrollü çalışma vardır ve muhtemelen etkili olduğu düşünülmektedir (153).

#### **2.7.2.4. Kalsiyum Kanal Blokerleri**

Migrenin önlenmesinde kalsiyum kanal blokerlerine ilişkin kanıtların kalitesi zayıftır. Nikardipin muhtemelen etkili olarak sınıflandırılmıştır. Geçmiş kılavuzlarda verapamil ve nimodipinin başlangıçta migren profilaksisinde etkili olduğu düşünülmüş ancak önceki çalışmalar yeniden değerlendirildiğinde verapamil ve nimodipine yönelik destekleyici verilerin artık yetersiz olduğu değerlendirilmektedir. Aynı şekilde nifedipin ile ilgili veriler de yetersiz veya çelişkilidir (153).

#### **2.7.2.5 OnabotulinumtoksinA**

OnabotulinumtoxinA, kronik migrenin (yani ayda en az 15 gün, günde en az 4 saat baş ağrısı) önlenmesinde ABD Gıda ve İlaç İdaresi tarafından onaylanmıştır (145). Epizodik migreni önlemek için önerilmemelidir (153).

#### **2.7.2.6 Kalsitonin Geni ile İlgili Peptit Tedavisi**

Erenumab, migrenin önlenmesi için Mayıs 2018'de ABD Gıda ve İlaç İdaresi tarafından onaylanmıştır. Erenumab, onaylanmış ilk monoklonal antikordur ve migren ağrısının iletilmesine aracılık eden kalsitonin genine bağlı peptid reseptörüne bağlanır. Altı aylık bir çalışmada, ayda bir verilen 70 mg ve 140 mg subkutan erenumab ortalama migren gün sayısını azaltmıştır (154). Kalsitonin geniyle ilişkili peptite karşı iki ilave monoklonal antikor (fremanezumab ve galcanezumab) migren önleme için onaylanmıştır (153).

#### **2.7.2.7 Tamamlayıcı Tedavi**

Butterbur bitkisinin bir ekstraktı olan petasites, günde iki kez 50 ila 75 mg'lık dozajlarda migrenlerin profilaktik tedavisinde etkilidir. En yaygın yan etkiler mide-bağırsak rahatsızlığı ve geğirmedir; daha az sıklıkla hepatotoksisite meydana gelebilir (153).

Muhtemelen etkili olan diğer tedaviler riboflavin (günde 400 mg) ve ateş böceğidir (Tanacetum parthenium). Günde üç kez 100 mg koenzim Q10 ve günde 600 mg magnezyum disitrat muhtemelen etkilidir (153).

#### **2.7.2.8 Farmakolojik Olmayan Tedavi**

ABD Baş Ağrısı Konsorsiyumu meta-analizi, gevşeme eğitimi, termal biyogeribildirim ile gevşeme eğitimi, elektromiyografik biyogeribildirim ve bilişsel davranış terapisinin migrenin önlenmesi için tedavi seçenekleri olarak değerlendirilebileceği sonucuna varmıştır (153).

#### **2.7.2.9 Özel Durumlarda Tedavi**

Menstrüasyon ilişkili migrenlerde, beklenen migren başlangıcından önce önleyici tedaviye başlamak, sakatlığın önlenmesine ve şiddetin azaltılmasına yardımcı olabilir. Frovatriptan, naratriptan ve zolmitriptan migrenin kısa süreli önlenmesinde etkili olduğu gösterilmiştir (145).

Çocuklarda yalnızca flunarizin migreni önlemede muhtemelen etkili olduğuna dair yeterli kanıt vardır (153).

Gebelikte migreni önlemeye yönelik kılavuzlar, ilaç tedavisinden önce farmakolojik olmayan seçeneklerin dikkate alınmasını önermektedir. İlaç tedavisine ihtiyaç duyulursa, fetusa zarar verme riski en düşük olan ajanın etkili en düşük dozda kullanılması düşünülebilir (153). İntrauterin büyüme geriliği raporları olmasına rağmen propranolol gibi beta blokerlerin gebelikte genellikle güvenli olduğu düşünülmektedir (155). Teratojenik risk nedeniyle gebelikte valproik asitten kaçınılmalıdır. Potansiyel fetal zarar nedeniyle topiramet ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinden kaçınılmalıdır (153).

### **2.8 Migrende Kognisyon**

Migren döngüsel olarak değişen yoğunluk ve sıklıkta ve çok sayıda kombinasyon halinde ortaya çıkan farklı semptomları içeren bir sendromdur. Her ne kadar bilişsel semptomlar migrenin temel semptomatolojisi arasında yer almasa da birçok migren hastası sıklıkla zihinsel bozukluktan, özellikle de dikkat ve hafıza eksikliklerinden şikayetçidir (156).

Ataklar sırasında hastalar düzgün bir şekilde odaklanamadıklarını veya düzgün düşünemediklerini, kendilerini zihinsel olarak yavaş hissettiklerini ve aynı anda birden fazla görevi yerine getirmekte zorlandıklarını ifade ederler; bu da atağa bağlı sakatlık nedenleri arasında bilişsel bozukluğun ağrıdan sonra ikinci sırada yer almasına neden olur (157).

Bu geri dönüşümlü nöropsikolojik bozulma, migren atakları sırasında beyin fonksiyonundaki değişikliklerle ilişkili olabilir; çünkü singüler korteks, insula, prefrontal korteks ve temporal lob gibi kortikal yapıyı içeren fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmalarında iktal değişiklikler gösterilmiştir (158).

Her ne kadar interiktal çalışmalar çelişkili sonuçlar gösterse de klinik temelli çalışmaların çoğu migrenlilerde sağlıklı kontrollere kıyasla interiktal olarak daha kötü bilişsel performans bildirmiştir (156).

Yapısal beyin lezyonlarının artan bilişsel gerileme riski ile ilişkili olduğu bilinmektedir (159). Manyetik rezonans görüntüleme çalışmaları migrenin beyaz ve gri maddenin hiperintensitesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (159). Ayrıca, baş ağrısı hastalarında parietal ve frontal lobda gri madde hacminde azalma görülmektedir (160). Migrende sessiz beyin lezyonlarının artan prevalansı migren hastalarında uzun vadeli veya ilerleyici bilişsel gerileme riskinde olası bir artış olabileceğini düşündürmüştür, ancak yapılan çalışmalarda bu risk kanıtlanamamıştır (158).

Migrendeki bilişsel bozulma migrene yönelik bazı tedaviler (örn. topiramat, amitriptilin) veya depresyon ve anksiyete gibi komorbid bozukluklar ile ilişkili olabilir ancak migrendeki bilişsel bozulmayı tam olarak açıklayamaz. Migrenin aksine, gerilim tipi veya küme baş ağrısı, en azından baş ağrısının olmadığı dönemlerde bilişsel bozuklukla ilişkili değildir (156).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

Çalışmamızı Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniği'ne 10.04.2023 –10.04.2024 tarihleri arasında başvuran ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar üzerinde gerçekleştirdik. Bu araştırma, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 2023/79 sayılı karar ile onaylandı ve çalışmada Helsinki bildirgesini dikkate aldık. Etik kurul iznini EK-1'de gösterdik.

#### **3.1. Araştırmanın Tipi**

Çalışmaya 2018 Uluslararası Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflandırmasına göre auralı veya aurasız migren tanı kriterlerini karşılayan 178 migren hastasını dahil ettik. Hasta sayısı Francesco Le Pira ve ark. yaptığı çalışmanın Stroop test sonuçları alınarak yapılan güç analizinde alfa (simge ile)  $<0.05$  beta (simge ile)  $=\%80$  aldığımızda çalışma için gerekli örneklem büyüklüğü grup başı 89 toplam 178 olarak bulduk. Hastalara nöroloji polikliniğine geldikleri gün yapılacak çalışmanın amacını ve yöntemini sözel olarak anlattıktan sonra EK-

2’te sunulmuş olan bilgilendirilmiş olur formunu imzalattık. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar için için EK3’te sunulmuş olan değerlendirme formunu doldurduk. Hastalara çeşitli kognitif ölçekler ve testler uyguladık ve ölçeklerden 72 saat sonra hastalar ile iletişime geçerek 3 gün içinde migren atağı yaşıyıp yaşamadığını ve yaşadıysa VAS skorunu sorguladık. Hastaların migren atağı yaşayanlarını prodrom (100 hasta) döneminde ve yaşamayanlarını (78 hasta) interiktal dönemde kabul ederek hastaları iki gruba ayırdık. Yaptığımız test ve anketlerin hastalara herhangi bir bedensel, ruhsal yan etkisi bulunmamaktadır.

### **3.2 Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri**

- 18-55 Yaş arasında ICHD-III kriterlerini taşıyan migren tanısı alan hastalar
- Hastaların interiktal (ağrısız) dönemde olması
- Okur-yazar (en az ilkokul mezunu) olanlar
- Hastalardan yazılı onam alınması

### **3.3 Dışlama Kriterleri**

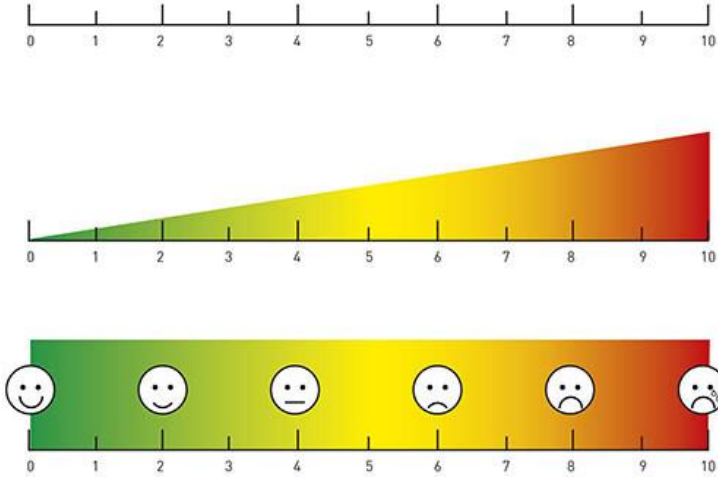
- Sekonder baş ağrısı olanlar ve diğer nörolojik hastalıkları olanlar
- Otolaringolojik ve intrakranyal lezyonlara sekonder baş ağrısı olanlar
- Oral kontraseptif veya diğer ekzojen hormon terapileri alanlar
- Laktasyon ve gebelik döneminde olanlar
- Psikiyatrik hastalığı olanlar içerisinde (Beck depresyon ve anksiyete skoru yüksek, ağır depresyon ve anksiyetesi olanlar)
- Mental retardasyonu olanlar
- Demans (Alzheimer hastalığı, Frontotemporal demans, Vasküler demans) gibi nörodejeneratif hastalık tanısı olanlar
- Herhangi bir patoloji nedeni ile beyin operasyonu öyküsü olanlar

### 3.4 Hastaların Değerlendirilmesinde Kullanılan Ölçekler ve Testler

#### Vizuel Analog Skala (VAS) (Ek 4)

Vizuel Analog Skala (VAS) direkt olarak ölçülemeyen veya sürekli değişen değerlerin ölçümünde kullanılır. Bu değerlerin başında bireylerin yaşadığı ağrının şiddeti gelmektedir. Ağrı şiddetini ölçmek ve takibini yapabilmek için yaygın olarak kullanılan bir araçtır (161).

VAS skorlamasında hastanın şikayetlerinin derecesini işaretleyebileceği 10 cm uzunluğunda düz bir çizgi bulunmaktadır. Örneğin ağrıyı ölçerken, çizginin sol ucunda "ağrı yok" ve sağda "hayal edilebilecek en kötü ağrı" veya eşdeğeri yazabilir (162). Hastadan, bu hat üzerinde kendisinin hissettiği ağrı şiddetine karşılık gelen bir noktayı işaretlemesi istenir. İşaret konulan nokta ve bulunan sayısal değer hastanın ağrı şiddetini göstermektedir. Sonuç milimetre (0 – 100 mm), veya santimetre (0 – 10 cm) cinsinden okunabilir (162). Ek olarak, örneğin çocukların şikayetlerini belirtmelerini kolaylaştırabilecek gri tonları, renkler, yüz ifadeleri veya diğer derecelendirme biçimlerine sahip varyantlar da mevcuttur (162).



Şekil 10. VAS farklı görsel ölçüm yöntemleri

#### Migren Özürlülük Değerlendirme Skalası (MIDAS) (Ek 5)

Migren tedavisini planlamak ve tedavi yanıtını değerlendirmek amacıyla baş ağrısına bağlı özürlülüğün derecesini etkilenen gün sayısı üzerinden ölçmek için geliştirilen bir testtir (163).

Baş ağrısı nedeniyle son üç ay içinde işe veya okula gidilemeyen gün sayısını, ev işlerinin yapılamadığı gün sayısını, sosyal ve boş zaman aktivitelerinin yapılamadığı gün

sayısını ve iş veya okul aktiviteleri ile ev işlerinin tamamen yapılamadığı veya veriminin azaldığı gün sayısını hesaplayan beş sorudan oluşmaktadır (164). Toplam puan üzerinden MIDAS skoru elde edilir. Puan aralıkları; puan 0-5: 1. Derece (hiç veya çok az kayıp), puan 6-10: 2. Derece (hafif kayıp), puan 11-20: 3. Derece (orta derecede kayıp), puan 21 ve üzeri: 4. Derece (ciddi kayıp) olarak hesaplanmaktadır (163).

Türkçe geçerlik ve güvenirliği Ertaş ve ark. (2004) tarafından çalışılmıştır (164).

### **Beck Depresyon Ölçeği (Ek 6)**

Beck ve ark. tarafından 1961 yılında geliştirilen normal ve psikiyatrik popülasyonda depresyonun şiddetini değerlendirmeye yönelik 21 maddelik, kendi kendine de yapılabilen bir ankettir (165). Her bir madde ciddiyet açısından 0-3 arasında puanlanıp toplam puanlama, 21 maddenin tamamı için en yüksek puanların toplanmasıyla elde edilir. Minimum puan 0, maksimum puan 63'tür. Yüksek puanlar semptom şiddetinin arttığını gösterir. Klinik olmayan popülasyonlarda 20'nin üzerindeki puanlar depresyona işaret etmektedir (165).

- 0-13 arası puanlar: minimal depresyon
- 14-19 arası puanlar: hafif depresyon
- 20-28 arası puanlar: orta derecede depresyon
- 29-63 arası puanlar: şiddetli depresyon

Türkiye'de geçerlik ve güvenirlik çalışması 1988 yılında Hisli ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (166).

### **Beck Anksiyete Ölçeği (Ek 7)**

Aaron Beck tarafından geliştirilen 21 sorudan oluşan ölçek, 12 yaş ve üzeri bireylerin kaygı (anksiyete) düzeyini belirtmek amacıyla kullanılır (167).

- 0 puan hiç
- 1 puan hafif
- 2 puan orta
- 3 puan ciddi cevaplarını temsil etmektedir.

Testin yapıldığı gün dahil olmak üzere son 7 gün içerisinde aşağıdaki belirtilerden hangilerinin rahatsız ettiği sorulur. İşaretlenen şıkların puanları toplanır ve değerlendirme bu puana göre yapılır.

- 0-8 puan: Normal
- 8– 15 puan: Hafif düzeyde anksiyete
- 16-25 puan: Orta düzeyde anksiyete
- 26-63 puan: Şiddetli düzeyde anksiyete

Türkiye’de geçerlik ve güvenirlik çalışması Ulusoy ve ark. (1988) tarafından yapılmıştır (168).

### **Saat Çizme Testi (SÇT) (Ek 8)**

Saat çizme testi (SÇT), hasta tarafından tamamlanan bir saatin çizimlerine dayanarak bilişsel bozukluğun değerlendirilmesi için kullanılan nörolojik bir testtir (169). Test hastalar tarafından iyi kabul görmekte ve kolay ve hızlı bir şekilde uygulanıp puanlanabilmesi nedeniyle yaygın olarak bir takip aracı olarak kullanılmaktadır (170).

Saati çizerken frontal, parietal ve temporal loblar dahil olmak üzere farklı kortikal sistemler aynı anda çalışır. Böylece, seçici ve sürekli dikkat, işitsel kavrama, sözel çalışma belleği, sayısal bilgi, görsel bellek ve yeniden yapılandırma, görsel-uzamsal beceriler, isteğe bağlı motor yürütme (praksis) ve yürütme işlevi gibi farklı bilişsel yetenekler ölçülebilir (170).

Ağustos 1986’da Shulman ve çalışma arkadaşları, bilişsel bozukluğu olan yaşlı yetişkin hastalar için bir tarama aracı olarak SÇT’yi kullanan ilk çalışmayı yayınladılar (170). İlerleyen yıllarda SÇT için birçok farklı uygulama ve puanlama yöntemi önerilmiş, testin farklı versiyonlarının yüksek duyarlılık, özgüllük ve değerlendiriciler arası güvenirlik değerleri gibi benzer psikometrik özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir (171).

SÇT için önerilen uygulama ve puanlama yöntemleri için henüz görüş birliğine varılamamıştır, ancak saat kadranının hazır olarak verildiği ve 11’i 10 geçenin gösterilmesinin istendiği versiyonların daha fazla kabul gördüğü ve bu versiyonların daha fazla çalışıldığı üzerinde durulmaktadır (171). Çalışmalarda en sık kullanılan puanlama yöntemlerinin başında Shulman, Manos ve Wu ve Sunderland gelmektedir (172).

Manos ve Wu tarafından geliştirilen puanlama yöntemi, literatürde “Ten Point Clock Test” olarak yer almaktadır. Bu yöntemde, toplam 10 puan üzerinden bir değerlendirme yapılmakta olup, şeffaf bir daire şablonu, sekiz eşit dilime bölünerek değerlendirmeye yardımcı olarak kullanılmaktadır. Puanlamada 1, 2, 4, 5, 7, 8, 10 ve 11 rakamları eğer doğru saat dilimi

içinde yer alıyorsa her bir doğru rakam için 1 puan verilir. Bir puan, kısa çizgi ile yapılmış 11 rakamını işaret eden akrep ve bir puan uzun çizgi ile yapılmış 2 rakamını işaret eden yelkovan için verilir. Eğer kolların uzunlukları hatalı ise puan verilmez. Puanlama formülü  $[8 \text{ (rakamlar)} + 1 \text{ (akrep)} + 1 \text{ (yelkovan)} = 10]$  şeklinde ifade edilebilir (172).

### **Frontal Değerlendirme Bataryası (FAB) (Ek 9)**

Frontal değerlendirme bataryası (FAB), yürütücü işlevleri (hedeflerin öngörülmesine ve belirlenmesine, plan ve programların tasarlanmasına, etkinliklerin başlatılmasına ve zihinsel operasyonlar, öz düzenleme ve görevlerin izlenmesi, davranışların kesin seçimi ve davranış esnekliği ile bunların zaman ve mekân içindeki organizasyonu) değerlendirmek için tasarlanmış bir testtir (173).

Bu test, altı alt bölümden oluşur ve tamamının uygulanması için yaklaşık 10 dakika gerektirir.

- Benzerlikler (kavramsallaştırma): aynı semantik kategorideki nesne çiftlerini sunarak soyut akıl yürütmeyi araştırmak;
- Sözcüksel akıcılık (zihinsel esneklik): belirli bir harfle başlayan mümkün olduğunca çok kelime üreterek kendi kendini organize etmeyi, stratejiyi ve değişimi değerlendirir
- Motor serisi: Luria serisini (yumruk tarafı avuç içi) gerçekleştirerek motor programlamayı ve planlamayı araştırır
- Çelişkili talimatlar: kontrol edenin tepkisinin tersini vererek müdahaleye karşı hassasiyeti araştırır
- Git/gitme: engelleyici kontrolü ve dürtüsellliği değerlendirir
- Kavrama davranışı, kavramayı kendiliğinden engelleme yeteneğini değerlendirir.

0 ile 3 arasında puanlanan altı testin her birinin eklenmesiyle maksimum 18 puan elde edilir (173). Türkiye’de geçerlik ve güvenirlik çalışması Tuncay ve ark. (2013) tarafından yapılmıştır (174).

### **Stroop Renk ve Kelime Testi (SRKT) (Ek 10)**

Stroop Renk ve Kelime Testi (SRKT), hem deneysel hem de klinik amaçlarla yaygın olarak kullanılan nöropsikolojik bir testtir. Bir uyarın özelliğinin işlenmesi, aynı uyarının başka bir özelliğinin eş zamanlı işlenmesini etkilediğinde ortaya çıkan bilişsel müdahaleyi engelleme

yeteneğini değerlendirir (175). Nesne veya renk isimlerini söylemenin bunlarla ilgili kelimeleri okumadan daha uzun zaman aldığı McKeen Cattell (1886) tarafından keşfedilmiş, olayın temelde bir “renk-kelime bozucu etkisi” (color-word interference effect) olduğu ise Stroop tarafından 1935 yılında gösterilmiştir (176).

SRKT bilişsel müdahaleyi engelleme yeteneğini ölçmek için yaygın olarak kullanılırken; yapılan çalışmalar aynı zamanda dikkat, işlem hızı, bilişsel esneklik ve çalışma belleği gibi diğer bilişsel işlevleri ölçmek için de uygulandığını bildirmektedir (175).

SRKT’nin ülkemiz kültürüne kazandırılması çalışmaları Karakaş ve çalışma arkadaşları (Karakaş ve Başar 1993, Karakaş ve ark. 1996) tarafından ele alınmıştır. SRKT ile ilgili bu çalışmalar, bir nöropsikolojik test bataryasının standardizasyonu kapsamında düzenlenmiştir. Nöropsikolojik testlerden elde edilen puanlarla, bilişsel elektrofizyoloji parametrelerinin ilişkisini ele almaya yönelik olarak oluşturulmuş olan söz konusu batarya, “Bilişsel Potansiyeller için Nöropsikolojik Test (BİLNÖT) Bataryasıdır”. Standardizasyon projesinin, TÜBİTAK’ın Temel Bilimler Araştırma Grubu tarafından desteklenmiş olması nedeniyle, Stroop Testinin Türk formuna, Stroop Testi TBAG Formu adı verilmiştir (176). TBAG orijinal Stroop Testi ile Victoria Formunun birleşiminden oluşturulmuştur (176).

Stroop Testi TBAG Formu 14.0 X 21.5 cm boyutlarında dört adet beyaz karttan oluşmaktadır. 5 adımda uygulanır (176).

- 1. adım: bireylerden beyaz zemin üzerine siyah yazılmış renk adlarını yüksek sesle okumaları istenir (1. Kart)
- 2. adım: bireylerden kendi rengi dışında başka bir renkte yazılmış renk adlarını yüksek sesle okumaları istenir (2. Kart)
- 3. adım: bireylerden farklı renklerdeki dairelerin renklerini söylemeleri istenir (3. Kart)
- 4. adım: bireylerden farklı renklerle yazılmış renk ismi olmayan kelimelerin renklerini söylemeleri istenir (4. Kart)
- 5. adım: bireylerden renkli olarak basılmış, renk isimlerine ilişkin kelimelerin rengini söylemesi istenir (2. Kart)

Her adımda, bireye “Başlayın” komutu verildikten sonra birey son maddeyi tamamlayana kadar kronometre ile tamamlama süresi ölçülür. Kayıt formunda bu bölüm için

ayrılmış olan yere kaydedilir. Her bölümde tepkilerin doğru olup olmadığı kayıt formundan takip edilir. Hatalı okunan kelimeleri veya hatalı söylenen renkler, Kayıt Formundaki yerine kaydedilir. Bunun için, hatalı tepkiyle ilgili harfin üzerine eğik bir çizgi (/) çekilir. Deneğin kendiliğinden düzelttiği maddeleri yuvarlak (O) içine alınır. Stroop Testi TBAG Formuna ilişkin uygulamalar tamamlandığında, her bölümle ilgili hata sayısı ve düzeltme sayısı kayıt formundaki yerlerine yazılır.

Stroop Testi TBAG Formunun her bölümü üç şekilde puanlanmaktadır: (1) “Başlayın” komutunun verilmesinden bölümün son maddesinin okunmasına/söylenmesine kadar geçen süre; (2) hata sayısı; (3) düzeltilen tepki sayısı. Alınabilecek En Yüksek Puan: Her bölüm için “0” hata puanı, “0” düzeltme sayısı puanı ve okuma/renk söyleme için olabildiğince kısa süreler.

### **3.5 İstatistiksel Analiz**

Araştırma sonunda toplanan verileri bilgisayar ortamına aktararak bir istatistik programı olan SPSS v26 ile analiz ettik. Kategorik değişkenler için yüzde ve sıklık, sürekli değişkenler için ise en küçük değer, en büyük değer, aritmetik ortalama, standart sapma ve medyan değerler hesaplanarak tanımlayıcı istatistikleri yaptık. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirdik. Kategorik değerlerin ve bağımlı grupların karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testini kullandık. Gruplar arasında sayısal bir değişken açısından fark olup olmadığını incelemeye parametrik test varsayımları sağlanmadığından Mann-Whitney U testini kullandık. Grup sayısının ikiden fazla gruplarda parametrik test varsayımları sağlanmadığı için Kruskal Wallis testini uyguladık. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiyi test etmede normal dağılım şartları sağlanmadığından dolayı Spearman Korelasyon Analizi’ni yaptık. Yapılan istatistik analizlerde güven aralığını %95, anlamlılık düzeyini  $p < 0,05$  olarak kabul ettik.

#### 4. BULGULAR

Çalışmamıza dahil ettiğimiz 178 hastanın 151 (%84,8)'i kadın, 27 (%15,2)'si erkekti. Hastaların yaş ortalaması  $33,42 \pm 9,90$  olup, eğitim düzeyi %10,7'sinin ilkokul %2,8'inin ortaokul, %20,8'i lise ve %65,7'sinin üniversite ve üzeriydi (tablo 1).

**Tablo 1. Hastaların Demografik Özellikleri**

| <i>Değişkenler</i>         | <i>n</i>               | <i>%</i>        |
|----------------------------|------------------------|-----------------|
| <b><i>Cinsiyet</i></b>     |                        |                 |
| <i>Kadın</i>               | 151                    | 84,8            |
| <i>Erkek</i>               | 27                     | 15,2            |
| <b><i>Eğitim</i></b>       |                        |                 |
| <i>İlkokul</i>             | 19                     | 10,7            |
| <i>Ortaokul</i>            | 5                      | 2,8             |
| <i>Lise</i>                | 37                     | 20,8            |
| <i>Üniversite ve üzeri</i> | 117                    | 65,7            |
| <b><i>Toplam</i></b>       | 178                    | 100,0           |
|                            | <b>Ort±ss (median)</b> | <b>Min-Maks</b> |
| <b><i>Yaş (yıl)</i></b>    | 33,42±9,90 (32)        | 18,00-54,00     |

\*ORT:ortalama, SS:standart sapma

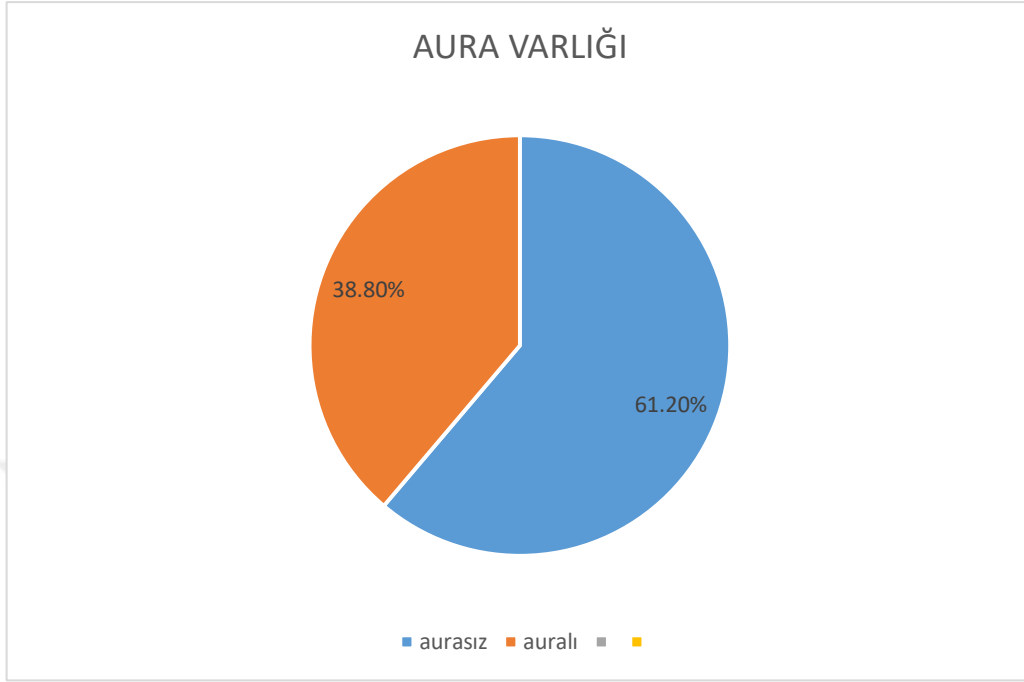
Hastaların baş ağrı sürelerinin yıl olarak ortalaması  $11,27 \pm 8,71$  ve ayda atak sıklığı ortalaması ise  $4,84 \pm 5,58$  idi. Atak süreleri ise 4 ile 72 saat arasında değişmekte ve ortalaması  $21,42 \pm 21,69$  idi. VAS puanı ortalaması  $8,25 \pm 1,51$ , MIDAS puanı ortalaması ise  $30,24 \pm 28,43$ 'ti (tablo 2).

**Tablo 2. Hastaların Hastalık İlişkili Özellikleri (n=178)**

|                                      | <b>Ort±ss (median)</b> | <b>Min-Maks</b> |
|--------------------------------------|------------------------|-----------------|
| <i>Baş ağrısı süresi (yıl)</i>       | 11,27 ± 8,71 (9)       | 1,00-40,00      |
| <i>Baş ağrısı atak sıklığı (ay)</i>  | 4,84 ± 5,58 (3)        | 0,00-30,00      |
| <i>Baş ağrısı atak süresi (saat)</i> | 21,42 ± 21,69 (12)     | 4,00-72,00      |
| <i>MIDAS</i>                         | 30,24 ± 28,43 (20)     | 0,00-140,00     |
| <i>VAS puanı</i>                     | 8,25 ± 1,51 (8)        | 3,00-10,00      |

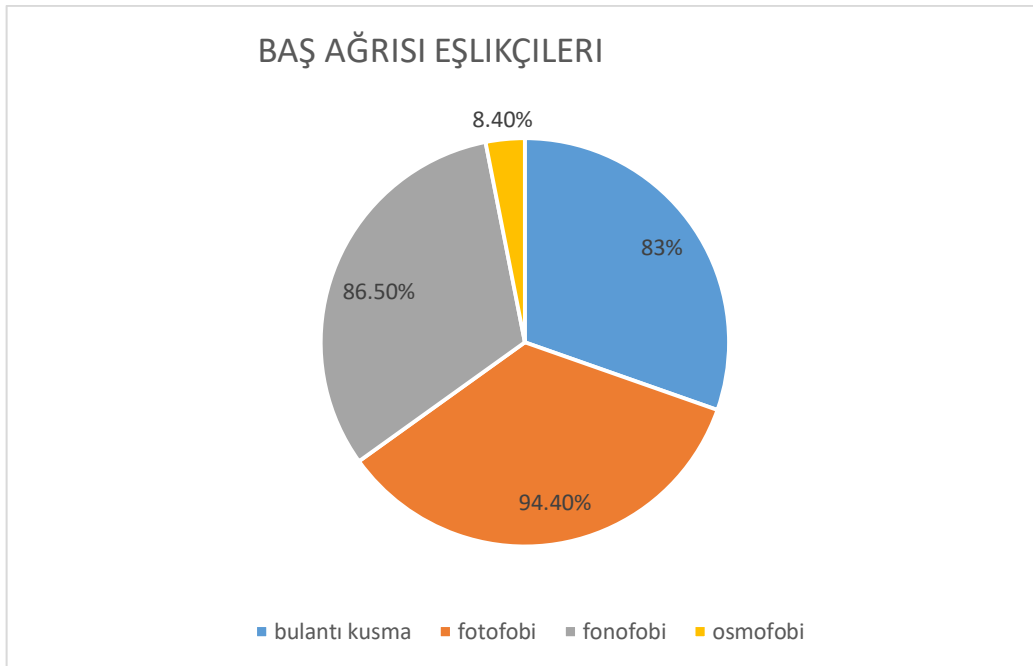
\*MIDAS:Migren Dizabilite Ölçeği, \* VAS:Vizüel Analog Skala

Alınan hastaların 69'u (%38,8) auralı, 109'u (%61,2) aurasızdı (şekil 11).



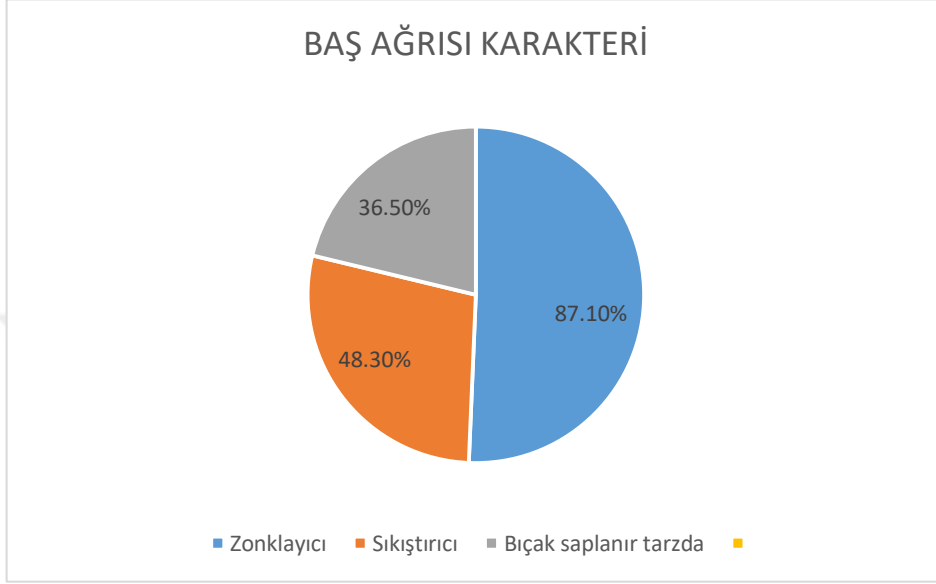
**Şekil 11. Hastalarda Aura Varlığının Sıklığına Göre Dağılımı**

Baş ağrısına % 82,6 bulantı ve/veya kusma, % 94,4 fotofobi, % 86,5 fonofobi ve % 8,4 osmofobi eşlik ettiğini gördük. Ek olarak bazı hastalar baş ağrısı sırasında ateş hissi, baş dönmesi ve koku hassasiyeti yaşadıklarını belirttiler (Şekil 12).



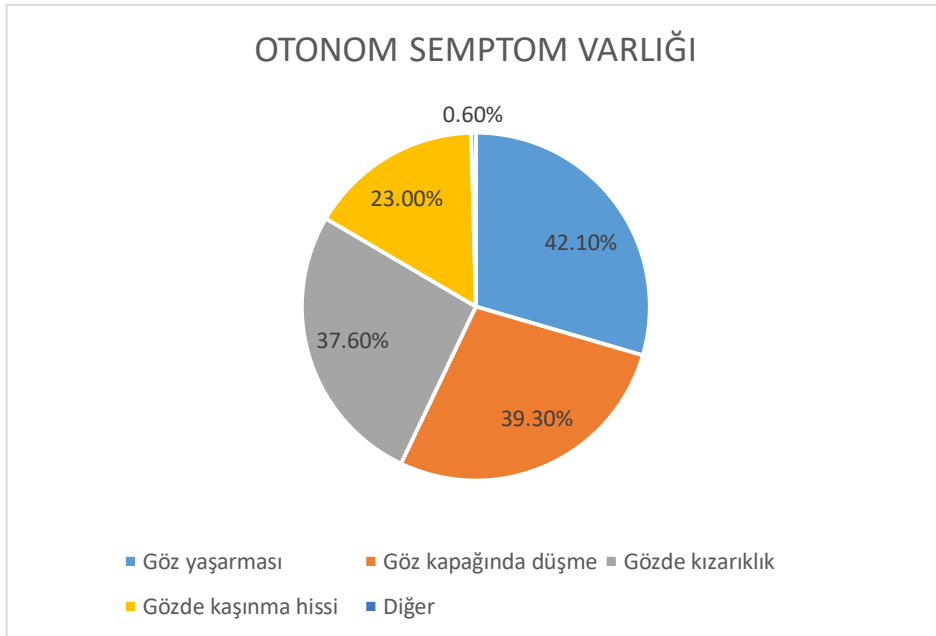
**Şekil 12. Baş Ağrısı Eşlikçilerinin Sıklığına Göre Dağılımı**

Kadın hastaların %52,2'si baş ağrısının menstrüasyon ile ilişkili olduğunu belirtti. Baş ağrısının şiddetini 2 hasta (%1,1) hafif olarak belirtirken diğerleri orta veya ağır şiddette olarak ifade etti. Hastaların baş ağrısı lokalizasyonu olarak %46 tek taraflı, %21,3 çift taraflı ve %32,0 her ikisini de yaşadıklarını belirledik. Baş ağrısı karakterini sıklıkla migren karakteristiği olarak %87,1 oranında zonklayıcı olarak tespit ettik (şekil 13).



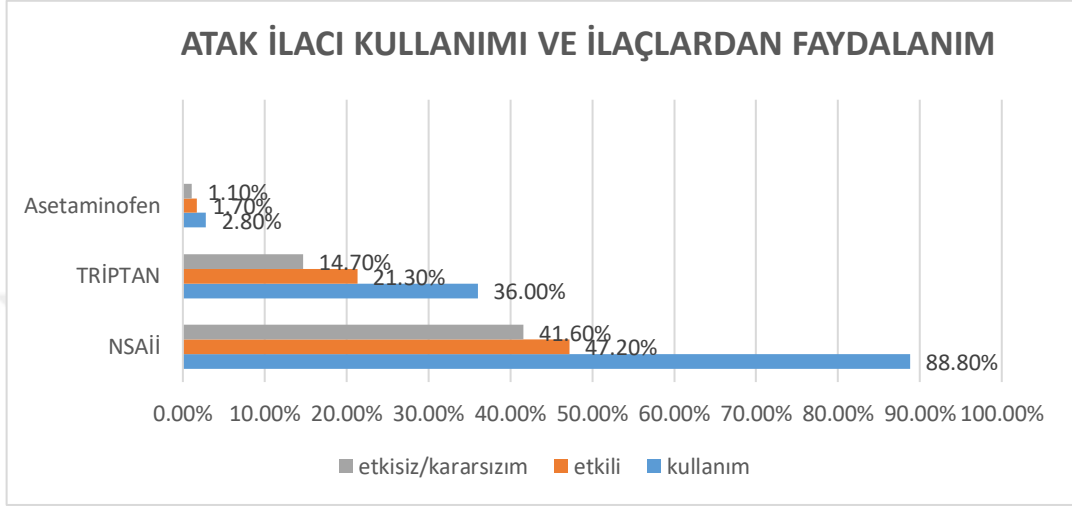
**Şekil 13. Baş Ağrısı Karakterinin Sıklığına Göre Dağılımı**

Baş ağrısı sırasında kranial otonom tutulum sorguladığımızda hastalar % 42,1 oranında göz yaşarması, % 39,3 oranında göz kapağında düşme, % 37,6 oranında gözde kızarıklık, %23,0 oranında gözde kaşınma hissi yaşadığını ifade etti (şekil14).



**Şekil 14. Otonom Semptomların Görülme Sıklığına Göre Dağılımı**

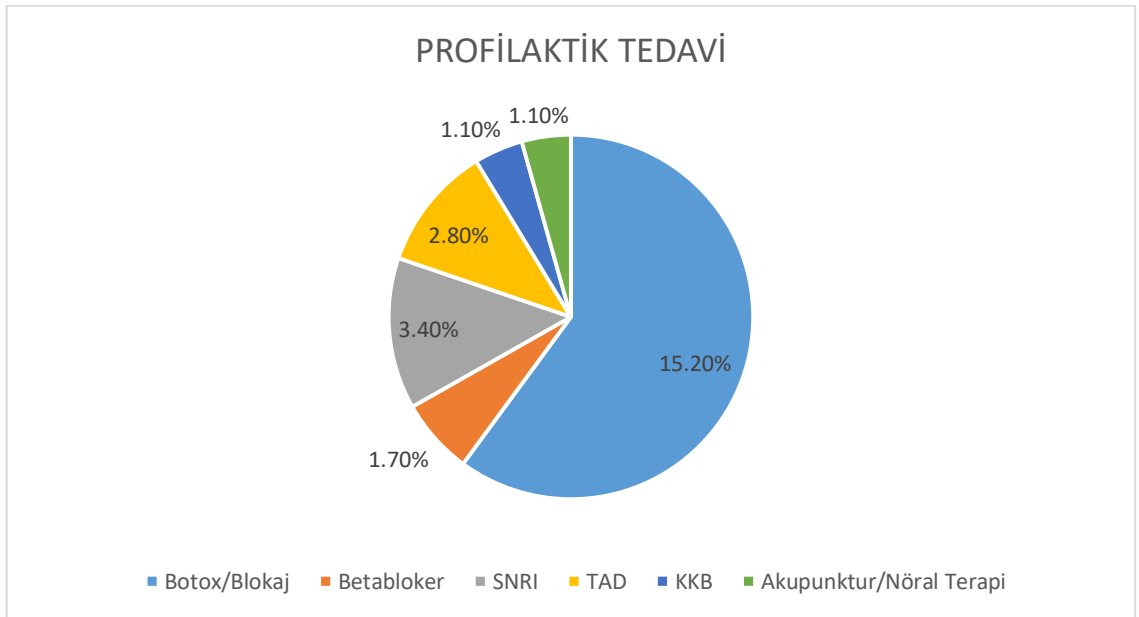
Hastaların %88,2'si atak anında en az bir tane nonsteroid antiinflatuar analjezik kullandığını ve % 47,2'si bu tedaviden fayda gördüğünü; %36,0 oranında hasta atak anında en az bir tane triptan grubu ilaç kullandığını ve %21,3'ü bu tedaviden fayda gördüğünü ve %2,8 oranında hasta asateminofen kullandığını ve %1,7'si fayda gördüğünü söyledi (şekil 15).



**Şekil 15. Atak İlacı Kullanımı ve Etkinliğinin Sıklığına Göre Dağılımı**

\*NSAİİ:Nonsteroidal Antiinflatuar İlaç

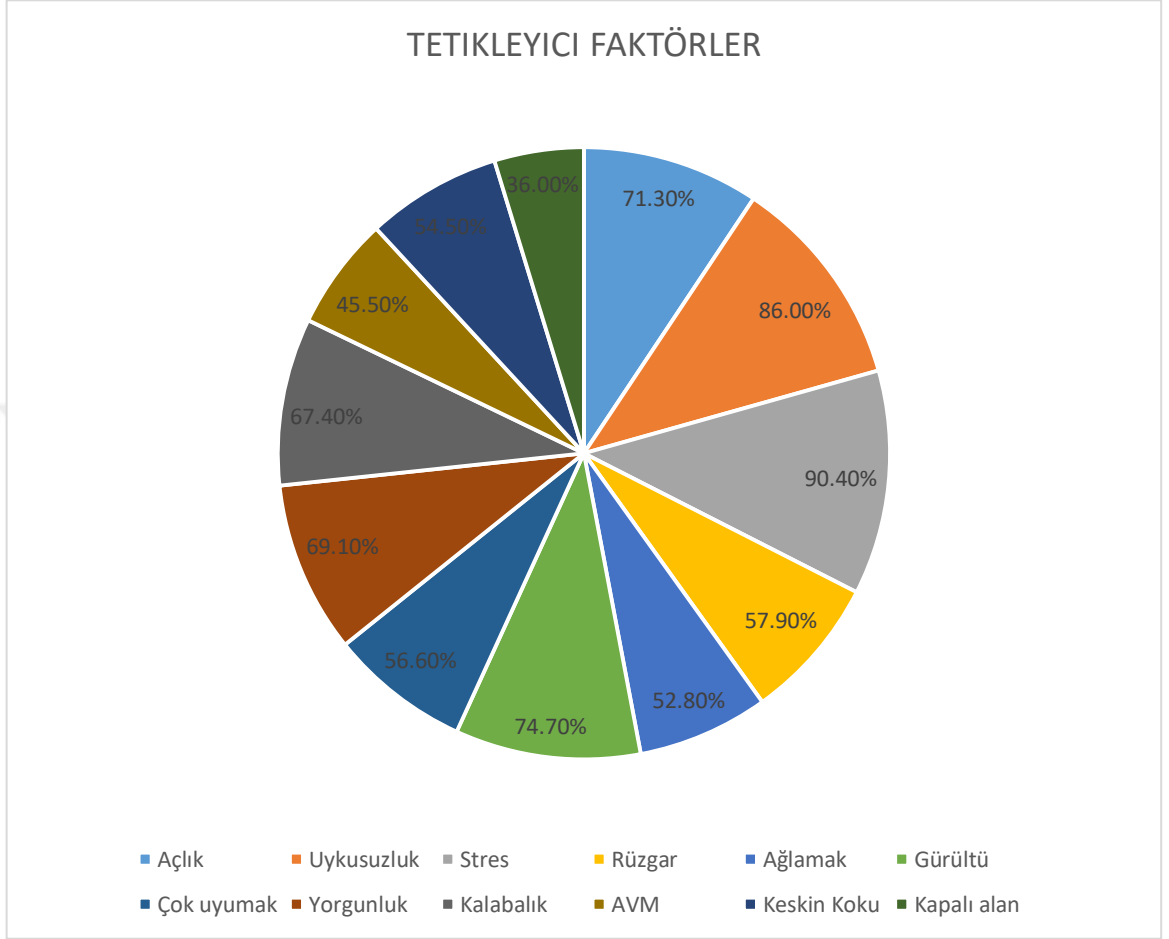
Toplam 45 hastanın profilaktik tedavi aldığını ve bunların çoğunluğunu botoks/blokaj (%15,2) tedavisi alanların oluşturduğunu gördük (şekil 16).



**Şekil 16. Profilaktik Tedavilerin Sıklığına Göre Dağılımı**

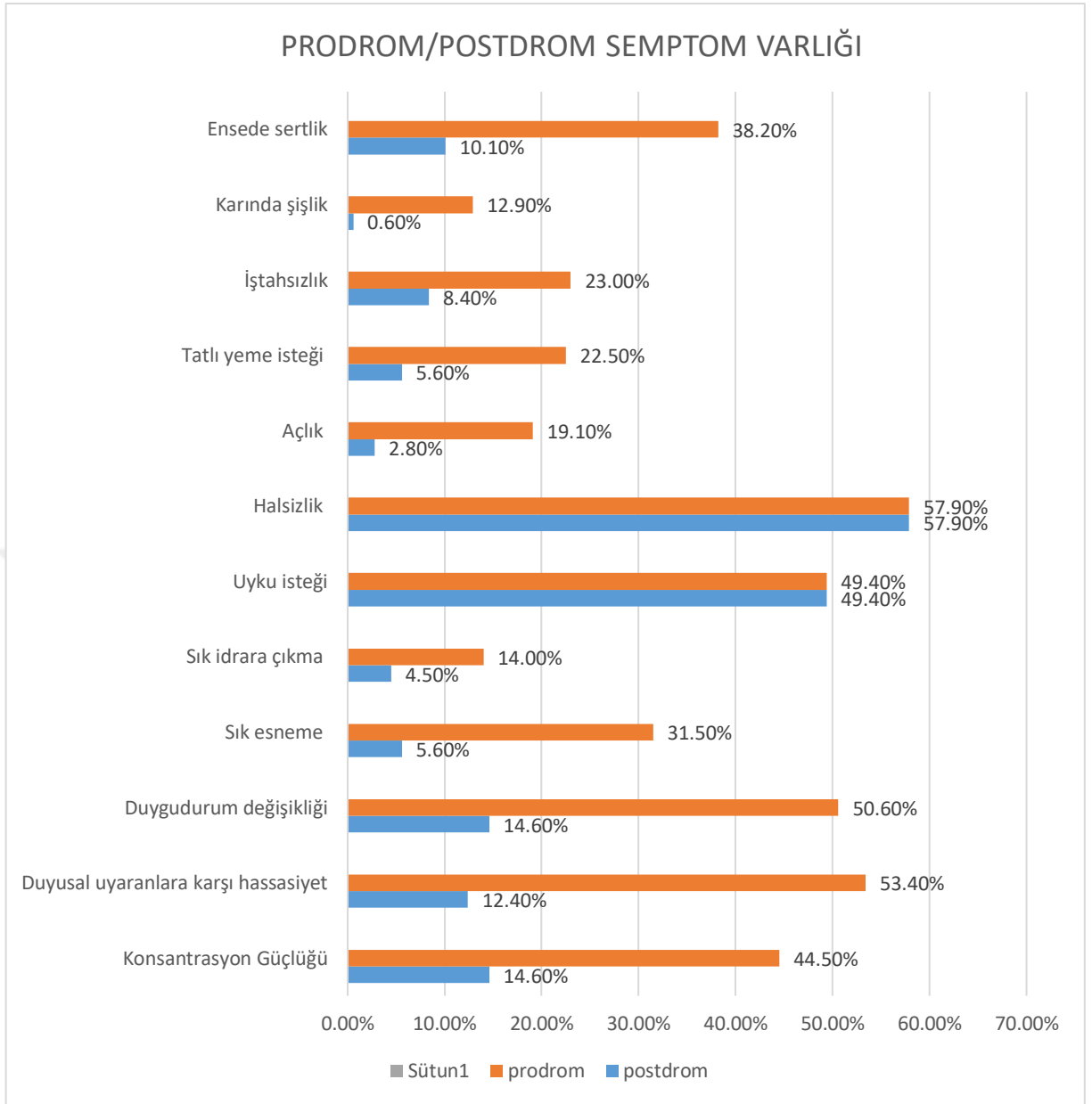
\*SNRI:Selektif Nöroadrenalin Geri Alım İnhibitörü, TAD:Trisiklik Antidepresan, KKB:Kalsiyum Kanal Blokerü

Atakları tetikleyici olarak en çok stres (%90,4), uykusuzluk (%86,0), gürültü (%74,7), açlık (%71,3), yorgunluk (% 69,1) ve kalabalık (%67,4) tespit ettik (şekil 17).



**Şekil 17. Atak Tetikleyici Faktörlerin Sıklığına Göre Dağılımı**

Prodrom semptom olarak en çok halsizlik (%57,9), duyuşsal uyaranlara karşı hassasiyet (%53,4), duygu durum değişikliği (%50,6), uyku isteği (%49,4) ve konsantrasyon güçlüğü (%44,9); postdrom semptom olarak ise en çok halsizlik (%57,9), uyku isteği (%49,4) ve konsantrasyon güçlüğü (%14,6) tespit ettik (şekil 18).



**Şekil 18. Prodrom ve Postdrom Semptomlarının Sıklığına Göre Dağılımı**

Hastaların vücut kitle indekslerinin ortalaması  $25,03 \pm 4,59$ ' du. Hastalar günde ortalama  $10,78 \pm 7,40$  adet, ortalama  $11,46 \pm 7,94$  yıldır sigara kullanılıyordu. Sadece 8 hasta (%4,5) alkol kullandığını söyledi. Aile öyküsünde migreni olan 104 (%58,4) hasta mevcuttu. Kronik hastalık öyküsü olan 29 hasta (% 16,3) olup, bunların % 5,1' ini endokronolojik hastalıklar (diyabetes mellitus, hipotiroidi) oluşturdu (tablo 3).

**Tablo 3. Hastaların Alışkanlıkları, Kronik Hastalıkları, Aile Öyküsü**

|                                      | Ort±ss (median)   | Min-Maks    |
|--------------------------------------|-------------------|-------------|
| <i>Vücut Kitle İndeksi</i>           | 25,03±4,59 (24,6) | 16,00-38,60 |
| <i>Sigara Adet/Gün</i>               | 10,78±7,40 (10)   | 1,00-30,00  |
| <i>Sigara (Yıl)</i>                  | 11,46±7,94 (8)    | 1,00-33,00  |
| <i>Alkol Kadeh/Gün</i>               | 1,00±0,00 (1)     | 1,00-1,00   |
| <i>Alkol (Yıl)</i>                   | 10,42±5,94 (10)   | 2,00-20,00  |
|                                      | <b>n</b>          | <b>%</b>    |
| <i>Ailede Migren Öyküsü</i>          | 104               | 58,4        |
| <b><i>Kronik Hastalık Durumu</i></b> | 29                | 16,3        |
| <i>Kardiyovasküler*</i>              | 7                 | 3,9         |
| <i>Solunum Sistemi**</i>             | 4                 | 2,2         |
| <i>Endokrin***</i>                   | 9                 | 5,1         |
| <i>Romotolojik****</i>               | 7                 | 3,9         |

\*Aort anevrizması (1), hipertansiyon (4), trombofili (2) \*\*astım (3), KOAH (1), \*\*\*hipotiroidi (8), diyabetes mellitus (1) \*\*\*\*ülseratif kolit (1), crohn (1), fibromyalji (1), Behçet (2), romotoid artritis (2)

MIDAS derecesi yönünden hastaların çoğunluğu 4. Derece (%48,3) ve 3. Derece (%26,4) idi. Hastaların Beck anksiyete ölçeklerinde en çok yok (%34,8) ve hafif (%34,8) derecede olanlar mevcuttu. Hastaların Beck Depresyon ölçeğini en çok minimal (%51,1) derecede olanlar oluşturuyordu. Beck Anksiyete ve Depresyon ölçeği puanları yüksek olanları çalışmaya dahil etmedik (tablo 4).

**Tablo 4. Hastaların MIDAS, Beck Anksiyete, Beck Depresyon Derecesi**

|                              | n  | %    |
|------------------------------|----|------|
| <b><i>MIDAS</i></b>          |    |      |
| <i>1. Derece</i>             | 21 | 11,8 |
| <i>2. Derece</i>             | 24 | 13,5 |
| <i>3. Derece</i>             | 47 | 26,4 |
| <i>4. Derece</i>             | 86 | 48,3 |
| <b><i>Beck Anksiyete</i></b> |    |      |
| <i>Yok</i>                   | 62 | 34,8 |
| <i>Hafif</i>                 | 62 | 34,8 |
| <i>Orta</i>                  | 54 | 30,3 |
| <b><i>Beck Depresyon</i></b> |    |      |
| <i>Minimal</i>               | 91 | 51,1 |
| <i>Hafif</i>                 | 55 | 30,9 |
| <i>Orta</i>                  | 32 | 18,0 |

Hastaları yapılan değerlendirmeler ve testlerden sonra 72 saat içerisinde migren atağı yaşıyıp yaşamamasına göre prodrom ve interiktal olarak iki gruba ayırdık. Hastaların 100 tanesi (%56,2) prodrom, 78'i (%43,8) ise interiktal dönemdeydi. Atak yaşayan hastaların atak şiddeti VAS puanlarının ortalaması ise  $6,29 \pm 2,09$ 'du (tablo 5).

**Tablo 5. 72 Saat İçinde Ağrısı Olanlar ve VAS Puanları**

|                                              | n                      | %               |
|----------------------------------------------|------------------------|-----------------|
| <i>Prodrom (atak+)</i>                       | 100                    | 56,2            |
| <i>İnteriktal (atak-)</i>                    | 78                     | 43,8            |
|                                              | <b>Ort±ss (median)</b> | <b>Min-Maks</b> |
| <i>72 saat içindeki ağrı<br/>VAS (n=100)</i> | $6,29 \pm 2,09$ (6)    | 2,00-10,00      |

Prodrom ve interiktal olarak iki gruba ayrılan hastaları çeşitli yönlerden karşılaştırdık.

Tüm katılımcıların ve grup bazında da prodrom ve interiktal dönemdeki hastaların yaş, cinsiyet ve eğitim durumuna göre karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı farkı yoktu ( $p>0,05$ ). Gruplar arasında prodrom-postdrom semptom, otonom semptom ve aura varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık ( $p>0,05$ ). Baş ağrısı süresi ve baş ağrısı atak süresine göre karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ).

Baş ağrısı atak sıklığına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptadık. Prodrom döneminde olan grubun baş ağrısı atak sıklığı interiktal dönemde olanlardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (MWU=2754,500  $p=0,001$ ) Gruplara göre MİDAS puanı açısından istatistiksel olarak fark saptadık. Prodrom döneminde olan grubun MİDAS puanı interiktal dönemde olan gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (MWU=2157,00  $p=0,000$ ) (tablo 6).

**Tablo 6. Gruplara Göre Baş Ağrısı Atak Sıklığı ve MIDAS Puanlarının Karşılaştırılması**

|                        | AO±SS       |             | MWU      | p            |
|------------------------|-------------|-------------|----------|--------------|
|                        | Prodrom     | İnteriktal  |          |              |
| <b>BA Atak Sıklığı</b> | 5,51±5,53   | 3,98±5,56   | 2754,500 | <b>0,001</b> |
| <b>MIDAS</b>           | 38,37±31,16 | 19,83±20,34 | 2157,00  | <b>0,000</b> |

(Mann-Whitney U Test) \*BA: Baş ağrısı\*AO: Aritmatik ortalama\*SS:Standart sapma

Gruplara göre migren VAS puanı ile Beck Depresyon ölçeği toplam puanı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık ( $p>0,05$ ) Prodrom döneminde olan grubun Beck Anksiyete Ölçeği toplam puanı interiktal dönemde olan gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (MWU=3114,500  $p=0,021$ ) (tablo 7).

**Tablo 7. Gruplara göre VAS, Beck Depresyon ve Anksiyete Puanlarının Karşılaştırılması**

| Ölçek Toplam Puanları | AO±SS      |             | MWU      | p            |
|-----------------------|------------|-------------|----------|--------------|
|                       | Prodrom    | İnteriktal  |          |              |
| <b>Migren VAS</b>     | 8,31±1,54  | 8,19±1,49   | 3750,500 | 0,650        |
| <b>BeckDepresyon</b>  | 11,11±7,47 | 9,69±6,80   | 3483,00  | <b>0,221</b> |
| <b>Beck Anksiyete</b> | 13,86±8,98 | 11,50±10,39 | 3114,500 | <b>0,021</b> |

(Mann-Whitney U Test)

Gruplara göre FAB toplam puanı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptadık. Prodrom döneminde olan grubun FAB toplam puanı interiktal dönemde olan gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü (MWU=3231,00  $p=0,043$ ) Gruplara göre SÇT puanı açısından istatistiksel olarak fark saptadık. Prodrom döneminde olan grubun SÇT puanı interiktal dönemde olan gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü (MWU=2656,500  $p=0,000$ ) (tablo 8).

**Tablo 8. Gruplara Göre FAB Toplam ve Saat Çizme Testi Puanlarının Karşılaştırılması**

| Ölçek Toplam Puanları | AO±SS      |            | MWU      | p            |
|-----------------------|------------|------------|----------|--------------|
|                       | Prodrom    | İnteriktal |          |              |
| <b>FAB</b>            | 16,05±1,53 | 16,46±1,42 | 3231,00  | <b>0,043</b> |
| <b>SÇT</b>            | 8,26±2,24  | 9,48±0,89  | 2656,500 | <b>0,000</b> |

(Mann-Whitney U Test) \*FAB: frontal değerlendirme bataryası\*SÇT:saat çizme testi

Gruplara göre Stroop testi toplam süreleri açısından istatistiksel olarak fark saptadık. Prodrom döneminde olan grubun Stroop toplam süresi interiktal dönemde olan gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (daha kötü puan göstergesi) (MWU=2911,00 p=0,004). Gruplara göre Stroop bölüm 5 ve bölüm 1 fark süreleri açısından istatistiksel olarak fark saptadık. Prodrom döneminde olan grubun Stroop fark süresi interiktal dönemde olan gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (daha kötü puan göstergesi) (MWU=2960,00 p=0,006). Gruplara göre Stroop düzeltme sayısı açısından istatistiksel olarak fark saptadık. Prodrom döneminde olan grubun Stroop düzeltme sayısı interiktal dönemde olan gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (daha kötü puan göstergesi) (MWU=3196,00 p=0,030). Gruplara göre Stroop hata sayısı açısından istatistiksel olarak fark saptadık. Prodrom döneminde olan grubun Stroop hata sayısı interiktal dönemde olan gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (daha kötü puan göstergesi) (MWU=3196,00 p=0,030) (tablo 9).

**Tablo 9. Gruplara Göre Stroop Test Sürelerinin, Düzeltme ve Hata Sayılarının Karşılaştırılması**

| <i>Stroop Süreleri</i>   | AO±SS          |                   | MWU      | p            |
|--------------------------|----------------|-------------------|----------|--------------|
|                          | <b>Prodrom</b> | <b>İnteriktal</b> |          |              |
| <i>Toplam</i>            | 71,53±16,80    | 64,15±13,72       | 2911,00  | <b>0,004</b> |
| <i>Bölüm1</i>            | 9,36±2,36      | 8,84±1,83         | 3450,500 | 0,188        |
| <i>Bölüm2</i>            | 10,13±2,83     | 9,55±1,96         | 3592,500 | 0,367        |
| <i>Bölüm3</i>            | 10,22±2,63     | 9,16±1,85         | 29,64,00 | <b>0,006</b> |
| <i>Bölüm4</i>            | 16,02±4,52     | 14,34±4,06        | 3001,500 | <b>0,008</b> |
| <i>Bölüm5</i>            | 25,78±7,99     | 22,24±6,40        | 2903,500 | <b>0,003</b> |
| <i>B5-B1</i>             | 16,41±7,42     | 13,40±5,82        | 2960,00  | <b>0,006</b> |
| <i>Düzeltilme Sayısı</i> | 1,63±1,79      | 1,16±1,69         | 3196,00  | <b>0,030</b> |
| <i>Hata Sayısı</i>       | 0,77±1,45      | 0,34±0,78         | 3230,500 | <b>0,016</b> |

(Mann-Whitney U Test)

Hastaların demografik verilerine ve hastalık özelliklerine göre Stroop sürelerini ve FAB ve SÇT puanlarını karşılaştırdık.

Yaş ile Stroop ölçek toplam süresi ve Stroop fark süresi arasında aynı yönde zayıf bir bağıntı saptadık ve bu bağıntı istatistiksel olarak anlamlıydı ( $r=0,398$   $p=0,000$ ). Yaş arttıkça Stroop toplam ve Stroop fark süresi artmaktadır. Yaş ile FAB toplam puanı arasında ters yönde çok zayıf bir bağıntı saptadık ve bu bağıntı istatistiksel olarak anlamlıydı ( $r=-0,195$   $p=0,009$ ). Yaş arttıkça FAB toplam puanı azalmaktadır. Yaş ile SÇT puanı arasında bağıntı saptanmadı ( $p>0,05$ ) (tablo 10).

**Tablo 10. Yaş ile Stroop, FAB ve Saat Çizme Testlerinin Karşılaştırılması**

| <i>Ölçek Toplamları</i>   | <i>Yaş</i> |              |
|---------------------------|------------|--------------|
|                           | <b>r</b>   | <b>p</b>     |
| <i>Stroop Toplam Süre</i> | 0,398      | <b>0,000</b> |
| <i>Stroop Fark Süresi</i> | 0,363      | <b>0,000</b> |
| <i>FAB Toplam Puanı</i>   | -0,195     | <b>0,009</b> |
| <i>SÇT Puanı</i>          | -0,068     | 0,364        |

**(Spearman Korelasyon Analizi)**

VKİ ile Stroop ölçek toplam süresi arasında aynı yönde çok zayıf bir bağıntı tespit ettik ve bu bağıntı istatistiksel olarak anlamlıdır ( $r=0,250$   $p=0,001$ ). VKİ arttıkça Stroop toplam süresi artmaktadır. VKİ ile Stroop fark süresi, FAB toplam puan ve SÇT puanı arasında bağıntı saptamadık ( $p>0,05$ ) (tablo 11).

**Tablo 11. Vücut Kitle İndeksi ile Stroop, FAB ve Saat Çizme Testinin Karşılaştırılması**

| <i>Ölçek Toplam Puanları</i>  | <i>VKİ</i> |              |
|-------------------------------|------------|--------------|
|                               | <b>r</b>   | <b>p</b>     |
| <i>Stroop Toplam Süresi</i>   | 0,250      | <b>0,001</b> |
| <i>Stroop Fark Süresi</i>     | 0,128      | 0,088        |
| <i>FAB Toplam Puanı</i>       | -0,136     | 0,069        |
| <i>Saat Çizme Testi Puanı</i> | -0,075     | 0,319        |

**(Spearman Korelasyon Analizi)**

Eğitim durumu ile Stroop ölçek toplam süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptadık. Üniversite ve üzeri eğitim seviyesine sahip olanların Stroop toplam süresi diğer eğitim seviyesindekilerden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ( $KW=39,94$   $p=0,000$ ) (tablo 12).

**Tablo 12. Eğitim durumu ile Stroop Testi Toplam Süresinin Karşılaştırılması**

| <i>Stroop Toplam Süresi</i> | <i>Eğitim Durumu</i>       | <i>AO±SS</i> | <i>KW</i>    | <i>p</i>     |
|-----------------------------|----------------------------|--------------|--------------|--------------|
|                             | <b>İlkokul</b>             | 85,03±17,72  | <b>39,94</b> | <b>0,000</b> |
|                             | <b>Ortaokul</b>            | 84,82±21,85  |              |              |
|                             | <b>Lise</b>                | 74,54±15,32  |              |              |
|                             | <b>Üniversite ve Üzeri</b> | 62,90±12,20  |              |              |

**(Kruskal-Wallis Test)**

Eğitim durumu ile Stroop ölçek fark süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptadık. Üniversite ve üzeri eğitim seviyesine sahip olanların Stroop Fark Süresi diğer eğitim seviyesindekilerden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ( $KW=14,69$   $p=0,002$ ) (tablo 13).

**Tablo 13. Eğitim Durumu ile Stroop Fark Sürelerinin Karşılaştırılması**

|                                  | Eğitim Durumu            | AO±SS      | KW    | p            |
|----------------------------------|--------------------------|------------|-------|--------------|
| <b><i>Stroop Fark Süresi</i></b> | <b>İlkokul</b>           | 18,50±9,55 | 14,69 | <b>0,002</b> |
|                                  | <b>Ortaokul</b>          | 21,34±8,17 |       |              |
|                                  | <b>Lise</b>              | 16,80±6,50 |       |              |
|                                  | <b>Üniversite/ Üzeri</b> | 13,72±6,07 |       |              |

(Kruskal-Wallis Test)

Eğitim durumu ile FAB toplam puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptadık. Üniversite ve üzeri eğitim seviyesine sahip olanların FAB toplam puanı diğer eğitim seviyesindekilerden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (KW=37,77 p=0,000) (tablo 14).

**Tablo 14. Eğitim Durumu ile FAB Toplam Puanlarının Karşılaştırılması**

|                               | Eğitim Durumu           | AO±SS      | KW    | p            |
|-------------------------------|-------------------------|------------|-------|--------------|
| <b><i>FAB Toplam Puan</i></b> | <b>İlkokul</b>          | 14,15±2,00 | 37,77 | <b>0,000</b> |
|                               | <b>Ortaokul</b>         | 15,20±1,09 |       |              |
|                               | <b>Lise</b>             | 15,91±1,47 |       |              |
|                               | <b>Üniversite/Üzeri</b> | 16,70±1,04 |       |              |

(Kruskal-Wallis Test)

Eğitim durumu ile SÇT Puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptadık. Üniversite ve üzeri eğitim seviyesine sahip olanların SÇT puanı diğer eğitim seviyesindekilerden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (KW=23,53 p=0,000) (tablo 15).

**Tablo 15. Eğitim Durumu ile Saat Çizme Testi Puanının Karşılaştırılması**

|                         | Eğitim Durumu           | AO±SS     | KW    | p            |
|-------------------------|-------------------------|-----------|-------|--------------|
| <b><i>SÇT Puanı</i></b> | <b>İlkokul</b>          | 7,63±3,02 | 23,53 | <b>0,000</b> |
|                         | <b>Ortaokul</b>         | 8,20±1,30 |       |              |
|                         | <b>Lise</b>             | 8,02±2,22 |       |              |
|                         | <b>Üniversite/Üzeri</b> | 9,25±1,45 |       |              |

(Kruskal-Wallis Test)

Aura, otonom semptom varlığı, sigara kullanımı ve kronik hastalık ile FAB ve SÇT toplam puanları ve Stroop süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık (p>0,05). Çalışmamızda profilaktik tedavi varlığı kognitif ölçekleri etkilememiş olup tedavi alan hasta sayısı az olduğundan alt tiplendirmeleri kıyaslamadık (p>0,05). Baş ağrısı şiddeti ile FAB ve SÇT toplam puanları ve Stroop süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlemedik (p>0,05).

Baş ağrısı süresi ile Stroop ölçek toplam ve Stroop fark süresi arasında aynı yönde çok zayıf bir bağıntı bulduk ve bu bağıntı istatistiksel olarak anlamlıydı ( $r=0,151$   $p=0,044$ ). Baş ağrısı süresi arttıkça Stroop toplam ve Stroop fark süresi artmaktadır. Baş ağrısı süresi ile FAB ve SÇT puanı arasında bağıntı bulamadık ( $p>0,05$ ) (tablo 16).

**Tablo 16. Baş ağrısı Süresi ile Stroop, FAB ve Saat Çizme Testlerinin Karşılaştırılması**

| <i>Ölçek Toplam Puanları</i> | <i>BA Süresi(yıl)</i> |              |
|------------------------------|-----------------------|--------------|
|                              | <b>r</b>              | <b>p</b>     |
| <i>Stroop Toplam Süresi</i>  | 0,151                 | <b>0,044</b> |
| <i>Stroop Fark Süresi</i>    | 0,208                 | <b>0,005</b> |
| <i>FAB Toplam Puanı</i>      | 0,002                 | 0,982        |
| <i>SÇT Puanı</i>             | -0,022                | 0,772        |

(Spearman Korelasyon Analizi) \*BA:Baş ağrısı

Baş Ağrısı atak sıklığı ile Stroop ölçek toplam ve Stroop fark süresi ve FAB toplam puanı arasında bağıntı saptamadık ( $p>0,05$ ). Baş ağrısı atak sıklığı ile SÇT puanı arasında ters yönde çok zayıf bir bağıntı izledik ve bu bağıntı istatistiksel olarak anlamlıydı ( $r=-0,166$   $p=0,026$ ). Baş ağrısı atak sıklığı arttıkça SÇT puanı azalmaktaydı (tablo 17).

**Tablo 17. Baş Ağrısı Atak Sıklığı ile Stroop, FAB ve Saat Çizme Testinin Karşılaştırılması**

| <i>Ölçek Toplam Puanları</i> | <i>BA Atak Sıklığı</i> |              |
|------------------------------|------------------------|--------------|
|                              | <b>r</b>               | <b>p</b>     |
| <i>Stroop Toplam Süresi</i>  | 0,012                  | 0,875        |
| <i>Stroop Fark Süresi</i>    | -0,017                 | 0,822        |
| <i>FAB Toplam Puanı</i>      | -0,071                 | 0,346        |
| <i>SÇT Puanı</i>             | -0,166                 | <b>0,026</b> |

(Spearman Korelasyon Analizi) \*BA:Baş ağrısı

Migren VAS puanı ile Stroop ölçek toplam süresi arasında aynı yönde zayıf bir bağıntı saptadık ve bu bağıntı istatistiksel olarak anlamlıydı ( $r=0,274$   $p=0,000$ ). Migren VAS puanı arttıkça Stroop toplam süresi artmaktaydı. Migren VAS puanı ile Stroop ölçek fark süresi arasında aynı yönde çok zayıf bir bağıntı saptadık ve bu bağıntı istatistiksel olarak anlamlıydı ( $r=0,170$   $p=0,023$ ). Migren VAS puanı arttıkça Stroop toplam fark süresi artmaktaydı. Migren VAS puanı ile FAB toplam puanı arasında ters yönde çok zayıf bir bağıntı saptadık ve bu bağıntı istatistiksel olarak anlamlıydı ( $r=-0,195$   $p=0,009$ ). Migren VAS puanı arttıkça FAB toplam puanı azalmaktaydı. Migren VAS Puanı ile SÇT puanı arasında ters yönde çok zayıf bir bağıntı saptadık ve bu bağıntı istatistiksel olarak anlamlıydı ( $r=-0,160$   $p=0,033$ ). Migren VAS puanı arttıkça SÇT puanı azalmaktaydı (tablo 18).

**Tablo 18. VAS Puanı ile Stroop, FAB ve Saat Çizme Testinin Karşılaştırılması**

| <i>Ölçek Toplam Puanları</i> | <b>Migren VAS Puanı</b> |              |
|------------------------------|-------------------------|--------------|
|                              | <b>r</b>                | <b>p</b>     |
| <i>Stroop Toplam Süresi</i>  | 0,274                   | <b>0,000</b> |
| <i>Stroop Fark Süresi</i>    | 0,170                   | <b>0,023</b> |
| <i>FAB Toplam Puanı</i>      | -0,195                  | <b>0,009</b> |
| <i>SÇT Puanı</i>             | -0,160                  | <b>0,033</b> |

(Spearman Korelasyon Analizi)

Prodrom konsantrasyon güçlüğü yaşadığını belirten hastalarda FAB ve SÇT toplam puanları ve Stroop süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık ( $p>0,05$ ). Postdrom konsantrasyon güçlüğü yaşadığını belirten hastalarda ise Stroop süreleri ve SÇT puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulmamamıza rağmen FAB toplam puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulduk (MWU=1381,500  $p=0,012$ ) (tablo 19).

**Tablo 19. Postdrom Konsantrasyon Güçlüğü ile FAB Toplam Puanlarının Karşılaştırılması**

|                        | <b>AO±SS</b>                      |                                      | <b>MWU</b> | <b>p</b>     |
|------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|------------|--------------|
|                        | <b>Konsantrasyon güçlüğü olan</b> | <b>Konsantrasyon güçlüğü olmayan</b> |            |              |
| <i>FAB Toplam Puan</i> | 15,46±1,79                        | 16,36±1,41                           | 1381,500   | <b>0,012</b> |

(Mann-Whitney U Test)

MİDAS toplam puanı ile Stroop ölçek toplam süresi, Stroop fark süresi ve FAB toplam puanı arasında bağıntı saptamadık ( $p>0,05$ ). MİDAS toplam puanı ile SÇT puanı arasında ters yönde zayıf bir bağıntı saptadık ve bu bağıntı istatistiksel olarak anlamlıydı ( $r=0,398$   $p=0,000$ ). MİDAS toplam puanı arttıkça SÇT puanı azalmaktaydı ( $r=-0,282$   $p=0,000$ ) (tablo 20).

**Tablo 20. MIDAS ile Stroop, FAB ve Saat Çizme Testinin Karşılaştırılması**

| <i>Ölçek Toplam Puanları</i> | <b>MİDAS</b> |              |
|------------------------------|--------------|--------------|
|                              | <b>r</b>     | <b>p</b>     |
| <i>Stroop Toplam Süresi</i>  | 0,009        | 0,906        |
| <i>Stroop Fark Süresi</i>    | 0,14         | 0,850        |
| <i>FAB Toplam Puanı</i>      | -0,119       | 0,114        |
| <i>SÇT Puanı</i>             | -0,282       | <b>0,000</b> |

(Spearman Korelasyon Analizi)

Beck Depresyon ve Anksiyete toplam puanı ile Stroop süresi, FAB ve SÇT puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık ( $p>0,05$ ). 72. saatte ağrısı olan hastaların VAS puanı ile Stroop süreleri, FAB ve SÇT puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlemedik ( $p>0,05$ ).

Çalışmamızda hastaların bireysel özellikleri ile baş ağrısı özelliklerini de karşılaştırdık.

VKİ grupları ile baş ağrısı sıklığı ve atak şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık ( $p>0,05$ ). VKİ gruplarının migren VAS puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izledik (KW=24,298  $p=0,000$ ). VKİ 30-34,9 olanların migren VAS puanı diğerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (tablo 21).

**Tablo 21. VKİ Gruplarının Migren VAS Puanı ile Karşılaştırılması**

|                         | VKİ                  | AO±SS     | KW     | p            |
|-------------------------|----------------------|-----------|--------|--------------|
| <b>Migren VAS Puanı</b> | 18,5 altı            | 7,87±0,99 | 24,298 | <b>0,000</b> |
|                         | 18,5-24,9 arası      | 7,88±1,64 |        |              |
|                         | 25-29,9 arası        | 8,38±1,30 |        |              |
|                         | <b>30-34,9 arası</b> | 9,63±0,68 |        |              |
|                         | 35 ve üzeri          | 8,50±1,64 |        |              |

(Kruskal-Wallis Test)

VKİ gruplarına göre baş ağrısının menstrüasyon ile ilişkisi, otonom, prodrom ve postdrom semptomların varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlemedik ( $p>0,05$ ). Ailede migren varlığı ile baş ağrısı atak süresi, otonom semptomları ve aura varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık ( $p>0,05$ ).

Ailede migren varlığı baş ağrısı atak süresini etkilemezken ( $p>0,05$ ) baş ağrısı toplam süresini etkilediğini ve ailede migren hastası olanların baş ağrı sürelerinin olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğunu saptadık (KW=12,511  $p=0,002$ ) (tablo22).

**Tablo 22. Ailede Migren Varlığının Baş Ağrısı Süresi ile Karşılaştırılması**

|                                | Ailede Migren Varlığı | AO±SS      | KW     | p            |
|--------------------------------|-----------------------|------------|--------|--------------|
| <i>BA<br/>Süresi<br/>(Yıl)</i> | Var                   | 13,13±9,53 | 12,511 | <b>0,002</b> |
|                                | Yok                   | 8,00±5,77  |        |              |
|                                | Bilmiyorum            | 11,92±9,56 |        |              |

(Kruskal-Wallis Test)

Ailede migren varlığı ile prodromal sık idrara çıkma, halsizlik ve iştahsızlık arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptadık. Ailesinde migren hastası bulunanların prodromal daha az idrara çıkarken ( $\chi^2=7,481$  p=0,024), daha fazla halsizlik ( $\chi^2=6,079$  p=0,048) ve iştahsızlık ( $\chi^2=6,777$  p=0,034) yaşadığını tespit ettik (tablo 23).

**Tablo 23. Ailede Migren Varlığı ile Prodromal Sık İdrara Çıkma, Halsizlik ve İştahsızlık ile Karşılaştırılması****Ailede Migren Varlığı**

|                              | Evet |      | Hayır |      | Bilmiyorum |      | $\chi^2$ | p            |
|------------------------------|------|------|-------|------|------------|------|----------|--------------|
|                              | n    | %    | n     | %    | n          | %    |          |              |
| <i>Prodromal Sık İdrar</i>   | 11   | 00,6 | 9     | 14,8 | 5          | 38,5 | 7,481    | <b>0,024</b> |
| <i>Prodromal Halsizlik</i>   | 68   | 65,4 | 28    | 45,9 | 7          | 53,8 | 6,079    | <b>0,048</b> |
| <i>Prodromal İştahsızlık</i> | 31   | 99,8 | 9     | 14,8 | 1          | 7,7  | 6,777    | <b>0,034</b> |

(Ki-Kare test)

Prodromal ve postdromal konsantrasyon güçlüğü ile Beck Anksiyete toplam puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulduk (MWU=3123,00 p=0,020) (MWU=1462,00 p=0,034) Prodromal ve postdromal konsantrasyon güçlüğü olanların Beck Anksiyete toplam puanı olmayanlardan daha yüksekti (tablo 24).

**Tablo 24. Prodrom/Postdrom Konsantrasyon Güçlüğü ile Beck Anksiyete Toplam Puanlarının Karşılaştırılması**

| <i>Beck Anksiyete Toplam Puan</i> | AO±SS                               |                                        | MWU     | p            |
|-----------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------|---------|--------------|
|                                   | Prodrom konsantrasyon güçlüğü olan  | Prodrom konsantrasyon güçlüğü olmayan  |         |              |
|                                   | 14,42±9,59                          | 11,52±9,58                             | 3123,00 | <b>0,020</b> |
|                                   | Postdrom konsantrasyon güçlüğü olan | Postdrom konsantrasyon güçlüğü olmayan |         |              |
|                                   | 16,80±11,04                         | 12,14±9,28                             | 1462,00 | <b>0,034</b> |

(Mann-Whitney U Test)

Prodrom duygu durum değişikliği ile Beck Depresyon ve Beck Anksiyete ölçeği toplam puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptadık. Prodrom duygu durum değişikliği olanların Beck Depresyon ölçeği toplam puanı MWU=3066,00 p= 0,009) ve Beck Anksiyete ölçeği toplam puanı (MWU=2842,00 p=0,001) duygu durum değişikliği olmayanlardan daha yüksekti (tablo 25).

**Tablo 25. Prodrom Duygu Durum Değişikliği Olanlar ile Beck Depresyon ve Anksiyete Ölçeği Toplam Puanının Karşılaştırılması**

| <i>Beck Depresyon</i><br><i>Beck Anksiyete</i> | AO±SS                                |                                         | MWU     | p            |
|------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------|---------|--------------|
|                                                | Prodrom duygu durum değişikliği olan | Prodrom duygu durum değişikliği olmayan |         |              |
|                                                | 12,01±7,76                           | 8,93±6,25                               | 3066,00 | <b>0,009</b> |
|                                                | 15,23±10,52                          | 10,36±8,05                              | 2842,00 | <b>0,001</b> |

(Mann-Whitney U Test)

Postdrom duygu durum değişikliği ile Beck Depresyon ve Beck Anksiyete ölçeği toplam puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0,05).

Prodrom duyusal uyaranlara karşı hassasiyet ile fotofobi ve fonofobi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık (p>0,05). Postdrom duyusal uyaranlara hassasiyet ile fotofobi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmezken (p>0,05); fonofobi ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulduk. Postdrom duyusal uyaranlara karşı hassasiyeti olanlarda fonofobi görülmesi daha fazlaydı ( $\chi^2=3,912$  p=0,048) (tablo 26).

**Tablo 26. Postdrom Duyusal Uyaranlara Karşı Hassasiyet ile Fonofobinin Karşılaştırılması**

|                                           | Postdrom Duyusal Hassasiyet |       | $\chi^2$ | p            |
|-------------------------------------------|-----------------------------|-------|----------|--------------|
|                                           | n                           | %     |          |              |
| <i>Fonofobi olan</i>                      | 22                          | 100,0 | 3,912    | <b>0,048</b> |
| <i>Fonofobi olmayan</i><br>(Ki-Kare test) | 24                          | 15,4  |          |              |

MİDAS puanı ile Beck Depresyon ve Beck Anksiyete ölçeği toplam puanı arasında aynı yönde zayıf bir bağıntı saptadık ve bu bağıntı istatistiksel olarak anlamlıdır ( $r=0,212$   $p=0,004$ ) ( $r=0,290$   $p=0,000$ ). MİDAS puanı arttıkça ölçek toplam puanları artmaktadır (tablo 27).

**Tablo 27. MIDAS Puanı ile Beck Depresyon ve Anksiyete Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması**

| Ölçek Puanları                                         | MİDAS |              |
|--------------------------------------------------------|-------|--------------|
|                                                        | r     | p            |
| <i>Beck Depresyon</i>                                  | 0,212 | <b>0,004</b> |
| <i>Beck Anksiyete</i><br>(Spearman Korelasyon Analizi) | 0,290 | <b>0,000</b> |

Prodrom ve postdrom sık idrara çıkma, sık esneme, açlık ve tatlı yeme isteği ile otonom semptom varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ).

Prodrom iştahsızlık yaşayanlar ile otonom semptom varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yokken ( $p>0,05$ ); postdrom iştahsızlık ile otonom semptom varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulduk. Postdromal iştahsız olanlarda otonom semptom varlığını iştahsız olmayanlara göre daha fazlaydı ( $\chi^2=4,183$   $p=0,042$ ) (tablo 28).

**Tablo 28. Otonom Semptom Varlığı ile Postdromal İştahsızlığın Karşılaştırılması<sup>1</sup>**

| Postdrom                                  | Otonom Semptom Varlığı |      | $\chi^2$ | p            |
|-------------------------------------------|------------------------|------|----------|--------------|
|                                           | n                      | %    |          |              |
| <i>İştahsız Olan</i>                      | 14                     | 93,3 | 4,183    | <b>0,042</b> |
| <i>İştahsız Olmayan</i><br>(Ki-Kare test) | 111                    | 68,1 |          |              |

Prodrom karın şişliği ile otonom semptom varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptadık. Prodrom karın şişliği yaşayan hastalarda otonom semptom varlığı karın şişliği olmayanlara göre daha fazlaydı ( $\chi^2=11,199$   $p=0,001$ ) (tablo 29).

**Tablo 29. Otonom Semptom Varlığı ile Prodrom Karın Şişliğinin Karşılaştırılması**

| <i>Prodrom</i>                      | <b>Otonom Semptom Varlığı</b> |          | $\chi^2$ | <b>p</b>     |
|-------------------------------------|-------------------------------|----------|----------|--------------|
|                                     | <b>n</b>                      | <b>%</b> |          |              |
| <b><i>Karın Şişliği Olan</i></b>    | 23                            | 100,0    | 11,199   | <b>0,001</b> |
| <b><i>Karın Şişliği Olmayan</i></b> | 102                           | 65,8     |          |              |

(Ki-Kare test)

Postdrom karın şişliği ile otonom semptom varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görmedik ( $p>0,05$ ).

Otonom semptom varlığı Beck Depresyon ölçeği toplam puanına etkisizdi ( $p>0,05$ ). Otonom semptom varlığı ile Beck Anksiyete ölçeği toplam puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptadık (MWU=2178,00  $p=0,000$ ). Otonom semptom yaşayanların ölçek toplam puanı yaşamayanlardan daha yüksekti (tablo 30).

**Tablo 30. Otonom Semptom Varlığı ile Beck Anksiyete Toplam Puanının Karşılaştırılması**

| <i>Beck Anksiyete Toplam Puan</i> | <b>AO±SS</b>                |                                | <b>MWU</b> | <b>p</b>     |
|-----------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|------------|--------------|
|                                   | <b>Otonom semptomu olan</b> | <b>Otonom semptomu olmayan</b> |            |              |
|                                   | 14,19±9,42                  | 9,60±9,57                      | 2178,00    | <b>0,000</b> |

(Mann-Whitney U Test)

Otonom semptom varlığı ile NSAİİ ve Triptan grubu ilaçlardan faydalanım, baş ağrısının menstrüasyon ilişkisi ve migren VAS puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ). Stresi baş ağrısını tetikleyici faktör olarak belirten hastaların Beck Anksiyete ve Beck Depresyon ölçeği toplam puanlarında fark izlemedik ( $p>0,05$ ). Migren VAS puanı ile Beck Anksiyete ve Beck Depresyon ölçeği toplam puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağıntı saptamadık ( $p>0,05$ ).

Kognitif testleri kendi aralarında karşılaştırdık.

Kognitif testlerden Stroop toplam süresi ile Stroop fark süresi arasında aynı yönde yüksek düzeyde bir bağıntı saptadık ve bu bağıntı istatistiksel olarak anlamlıydı ( $r=0,760$   $p=0,000$ ). Stroop toplam süresi ve FAB toplam puanı arasında ters yönde zayıf düzeyde bir bağıntı saptadık ve bu bağıntı istatistiksel olarak anlamlıydı ( $r=-0,499$   $p=0,000$ ). Stroop toplam süresi ile SÇT puanı arasında ters yönde zayıf düzeyde bir bağıntı saptadık ve bu bağıntı istatistiksel olarak anlamlıydı ( $r=-0,387$   $p=0,000$ ) (tablo 31).

**Tablo 31. Yapılan Ölçeklerin Birbiri ile Korelasyonu**

| <b>Ölçek Puanları</b>         | <b>Toplam</b> | <b>Stroop Toplam Süre</b> |              | <b>Stroop Fark Süre</b> |              | <b>FAB Toplam Puanı</b> |              | <b>Saat Çizme Testi</b> |              |
|-------------------------------|---------------|---------------------------|--------------|-------------------------|--------------|-------------------------|--------------|-------------------------|--------------|
|                               |               | <b>r</b>                  | <b>p</b>     | <b>r</b>                | <b>p</b>     | <b>r</b>                | <b>p</b>     | <b>r</b>                | <b>p</b>     |
| <b>FAB Puanı</b>              | <b>Toplam</b> | -0,499                    | <b>0,000</b> | -0,305                  | <b>0,000</b> | 1,000                   | -            | 0,298                   | <b>0,000</b> |
| <b>Saat Çizme Testi Puanı</b> |               | -0,387                    | <b>0,000</b> | -,0244                  | <b>0,001</b> | 0,298                   | <b>0,000</b> | 1,00                    | -            |
| <b>Stroop Süresi</b>          | <b>Fark</b>   | 0,760                     | <b>0,000</b> | 1,000                   | -            | -0,305                  | <b>0,000</b> | -0,244                  | <b>0,001</b> |
| <b>Stroop Süresi</b>          | <b>Toplam</b> | 1,00                      | -            | 0,760                   | <b>0,000</b> | -0,499                  | <b>0,000</b> | -0,387                  | <b>0,000</b> |

(Spearman Korelasyon Analizi)

## 5. TARTIŞMA

Migren, 4-72 saat sürebilen baş ağrısı atakları, duyuşsal uyaran hassasiyeti ve otonomik tutulum ile karakterize tekrarlayan nörolojik bir hastalıktır. Migren farklı özellikler gösteren 4 evreden oluşmaktadır. Migrenin tüm evrelerinde kognitif zorluklar yaygın olarak rapor edilmektedir. İktal çalışmalar atak anında kognitif bozulmayı göstermiştir, interiktal çalışmalar ise çelişkilidir ve prodrom dönemine yönelik çalışmalar sınırlıdır.

Bu çalışmada, migrende bilişsel fonksiyonların migren atağının prodrom döneminde etkilendiğini araştırmak üzere 178 migren hastasını interiktal (ağrısız) dönemde demografik veriler, hastalık özellikleri ve çeşitli kognitif testler ile değerlendirdik. Testlerden 72 saat sonra hastalarla iletişime geçtik ve bu sürede migren atağı yaşayıp yaşamadıklarını sorguladık. Migren baş ağrısı yaşayan hastaları prodrom döneminde, yaşamayanları interiktal dönemde kabul ettik.

### 5.1 Demografik ve Klinik Verilerin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak hastaların yaş ortalamasını genç nüfus oluştuyordu.

Literatürde migren kadınlarda erkeklere göre iki ila üç kat daha yaygın görülmekte; kadınlar daha uzun bir atak süresi ve daha fazla sakatlık ve iyileşme için daha uzun bir süre gerektiğini bildirirler (177). Bu bağlamda çalışmamıza katılan kadın hastaların erkek hastalara göre 5 kat fazla olması hastanemizin 3. Basamak sağlık kuruluşu olması ve şehir merkezine uzak olması nedeniyle hastalarımızın çoğunluğunu üniversite personeli ve öğrenciler oluşturduğundan normal dağılımı yansıtmamaktadır.

Çalışmalarda %30 oranında verilen aura varlığını bizim çalışmamızda %38,8 olarak izledik (178).

Çalışmamıza dahil edilen hastaların %86,5'inin lise ve üzeri eğitim düzeyine sahip olması eğitim düzeyine bağlı kognitif farkları azaltmış ve çalışmamızın güvenilirliğini arttırmıştır.

Çalışmamızda migren hastalarının ortalama olarak sık ve uzun atak süresi belirtmeleri ve VAS ve MIDAS puanlarının yüksek olması özellikle migrene bağlı yaşam kalitesi etkilenen hastaların değerlendirilmesini sağlamış ve bu hastalardaki migrene bağlı etkilenmeyi göstermesi açısından çalışmamız için değerli olmuştur.

Literatürle uyumlu olarak hastalarımızda baş ağrısı eşlikçileri en sık bulantı ve/veya kusma (%82,6), fotofobi (%94,4) ve fonofobi (%86,5) idi (179).

Literatürde migrenli kadınların %60'ında baş ağrısı ataklarının menstrüasyon döneminde sıklığının ve şiddetinin arttığından bahsedilmiştir. Bizim çalışmamızda da kadınların %52,2'si baş ağrısının menstrüasyon ile ilişkili olduğunu belirtmiştir (180).

Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda hastalarımız baş ağrısı lokalizasyonunu %46 oranında tek taraflı yaşadıklarını ve baş ağrısı karakterini ise %87,1 oranında zonklayıcı olarak belirttiler (181,182).

Çalışmamızda atak anında en az bir tane kranial otonom semptom tarifleyen hasta oranı %70,2 iken literatürde bu oran %26-%80 olarak verilmiştir (183,184)

Literatürde migren hastalarında %32,9 ile %86,9'u arasında prodrom semptom bildiren çalışmalar mevcuttur (78). Bizim çalışmamızda da en az bir prodrom semptom tarifleyen hasta

oranı %79,2. Önceki çalışmalarda en sık görülen uyarıcı semptomlar yorgunluk ve halsizlik (%72), konsantrasyon güçlüğü (%51) ve ense sertliği (%50) iken bizim çalışmamızda en sık prodrom semptom olarak halsizlik (%57,9), duyuşal uyarılara karşı hassasiyet (%53,4), duygu durum değışikliğı (%50,6), uyku isteğı (%49,4) ve konsantrasyon güçlüğü (%44,9) tespit ettik (78).

Literatürde %81'e varan oranlarda postdrom semptom bildirilmiş bunlarında çoğunluğunu halsizlik, konsantrasyon güçlüğü ve ense sertliği oluşturmuştur (185). Bizim çalışmamızda da en az bir postdrom semptom tarifleyen hasta oranı %46,6 ve bunların çoğunluğunu prodrom döneminde de sık görülen halsizlik (%57,9), uyku isteğı (%49,4) ve konsantrasyon güçlüğü (%14,6) oluşturmuştur.

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak en sık atak tetikleyici stres, uykusuzluk, gürültü, açlık, yorgunluk ve kalabalığı tespit ettik (186).

## **5.2 Prodrom ve İnteriktal Dönemdeki Hastaların Karşılaştırılması**

Yaş, cinsiyet ve eğitim durumuna göre aralarında anlamlı fark olmayan 100'ü prodrom döneminde ve 78'i interiktal dönemde olan hastaları kognitif testler ve hastalık özellikleri yönünden karşılaştırdık.

Prodrom döneminde olan hastaların baş ağrısı atak sıklığı ve MİDAS toplam puanı interiktal dönemde olanlardan anlamlı derecede yüksekti. Bunun hastalığa bağılı özürleyiciliğı yüksek ve sık ağrı yaşıyan hastaların interiktal dönemlerinin kısalmamasından ve bu hastaların prodrom dönemlerinde yakalanma ihtimalinin fazla olmasından kaynaklanacağını düşündük.

Her iki grupta Beck Depresyon ölçeğı toplam puanları arasında anlamlı fark yokken prodrom döneminde olan grubun Beck Anksiyete ölçeğı toplam puanı interiktal dönemde olan gruptan anlamlı derecede yüksekti. Çeşitli çalışmalar, migrenli kişilerde duygudurum ve anksiyete bozukluklarının genel popölasyona göre iki ila on kat daha yaygın olduğunu ve migrenlilerin %25'inden fazlasının duygudurum ve anksiyete bozuklukları kriterlerini karşıladığını ileri sürmektedir (187). Aşırı endişe, korku ve diğler anksiyete belirtileri migren klinik spektrumunun bir parçası olabilir. Sinirlilik prodromun bir parçası olarak kabul edilmiştir, kas gerginliğı migren ve diğler baş ağrılarında yaygın bir bulgudur (188). 2019' da yayınlanan 176 pediatrik hastada yapılan bir çalışmada anksiyetesi olan hasta grubunda prodrom semptomları daha sık görülmüştür (189). Çalışmamızda depresyon ile migren

prodromu arasında ilişkili bulmamamıza rağmen anksiyetenin migren prodromu ile ilişkili olduğunu saptadık.

Çalışmamızda prodrom döneminde olan grubun FAB toplam puanı interiktal dönemde olan gruptan anlamlı derecede düşüktü. FAB testi yürütücü işlev bozukluğunu değerlendirmek için nörolojik hastalıklarda sık kullanılan bir testtir. FAB 6 alt testi ile frontal lob fonksiyonlarını değerlendirir. FAB, iyi bir geçerlilik (Mattis Demans Derecelendirme Ölçeği ile  $\rho = 0,82$  korelasyonu) ve değerlendiriciler arası güvenilirlik ( $\kappa = 0,87$ ) göstermiştir (190). Bilişsel fonksiyonlar ile beyindeki beyaz cevher lezyonlarını araştıran 32 aurasız migren, 12 auralı migren tanılı hasta ve 16 baş ağrısı olmayan kontrol grubu ile yapılan bir çalışmada auralı migren hastaları FAB testinde istatistiksel açıdan anlamlı derecede düşük performans göstermiştir ( $p < 0.001$ ) (191). Şubat 2024'te yayınlanan 30 aurasız epizodik migren hastası ve 30 sağlıklı kontrol ile yapılan bir çalışmada hastalara yapılan FAB testinde migren hastaları daha düşük performans göstermiştir (192). Bizim çalışmamızda prodrom dönemindeki migren hastalarının FAB testinde interiktal dönemdeki migren hastalarından daha kötü performans göstermesi migrenin prodrom döneminde yürütücü işlevlerde bozulmayı ortaya çıkardı.

Çalışmamızda prodrom döneminde olan grubun SÇT puanı interiktal dönemde olan gruptan anlamlı derecede düşüktü. Saati çizerken frontal, parietal ve temporal loblar dahil olmak üzere farklı kortikal sistemler aynı anda çalışır. Yaş ve eğitim gibi bazı özellikler SÇT'yi etkiler. Yaşlı yetişkinler genellikle genç yetişkinlere göre daha fazla performans düşüklüğü sergiler; 17- 19 yaş ve üzeri örgün eğitim, sınavda daha iyi performansla ilişkilendirilir (170). 2018 yılında Karen S Ferreira ve ark. tarafından 30 kronik migren hastası ve 30 kontrol grubuyla yapılan çalışmada hastalar SÇT'de daha kötü performans sergilemiştir (193). 2018 yılında Carolyn T Teixeira ve ark. tarafından 30 epizodik migren hastası ve 30 kontrol grubuyla yapılan çalışmada hastalar kontrol grubuyla SÇT de benzer performans göstermiştir (194). Bizim çalışmamızda migren hastalarının prodrom döneminde interiktal döneme göre SÇT'de daha kötü performans göstermesini prodrom döneminde kognitif fonksiyonlarda bozulma ile ilişkili bulduk.

Çalışmamızda Stroop testi 5 alt bölümü, stroop fark ve toplam süresini, düzeltme ve hata sayısını her iki grup arasında karşılaştırdık. Bölüm 1 ve bölüm 2'nin süreleri gruplar arasında anlamlı fark göstermedi. Bölüm 3, bölüm 4, bölüm 5, Stroop toplam Süresi, Stroop fark süresi (bölüm 5-bölüm 1), Stroop düzeltme sayısı ve Stroop hata sayısı açısından istatistiksel olarak fark saptadık. Stroop, frontal lob fonksiyonlarını değerlendirmek için yaygın olarak kullanılır; literatürde dikkat, işlem hızı, bilişsel esneklik ve çalışma belleği gibi diğer

bilişsel işlevleri ölçmek için uygulandığı bildirilmektedir (195). Stroop testinin bölüm 1 ve bölüm 2 kısmı daha kolay uygulanabilen ve hata yapma oranı daha düşük olan kısmını oluşturmaktadır. En zor kısmı bölüm 4 ve 5 tir. Çünkü karmaşık fonksiyonları ayırt etme özelliği ön planda olduğu için daha zor kısımdır (196). 2019 yılında 32 aurasız migren hastasına interiktal dönemde yapılan bir çalışmada migren hastaları Stroop testinde daha kötü performans göstermiştir (197). Çalışmamızda Stroop süreleri açısından (bölüm 1 ve bölüm 2 hariç) prodrom döneminde olan grup interiktal dönemde olan gruba göre daha kötü performans (daha uzun süreler ve daha fazla hata ve düzeltme sayısı) gösterdi. Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubumuzun olmaması nedeniyle interiktal dönemle ilgili yorum yapamamakla beraber migren hastalarında prodrom döneminde interiktal döneme göre kognitif fonksiyonların daha kötü olduğunu düşündük.

### **5.3 Hastaların Bireysel Özelliklerine Göre Kognitif Testlerinin Değerlendirilmesi**

Yaş ile bilişsel fonksiyonlarda ölçülebilir düzeyde azalma olduğu bilinmektedir (198). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak yaş ile Stroop ölçek toplam süresi, Stroop fark süresi ve FAB toplam puanı arasında anlamlı bağlantı saptadık ancak yaş ile SÇT puanı arasında bağlantı saptamadık. Artan teknolojik gelişmeler ve analog saat kullanımının azalması nedeniyle SÇT’de yaş ile değişiklik görülmemesi bilişsel fonksiyonlardan bağımsız olabileceğini düşündük.

Eğitim durumu ile Stroop ölçek toplam süresi, Stroop ölçek fark süresi, SÇT ve FAB toplam puanı arasında anlamlı fark saptadık. Üniversite ve üzeri eğitim seviyesine sahip olanlar kognitif ölçeklerde daha iyi performans gösterdi.

VKİ ile bilişsel bozukluk ve demans riski ile ilişkisi konusunda tartışmalar devam etmektedir. 2020 yılında yayınlanan bir meta-analizde fazla kiloluluk ve obezitenin orta yaşlı kişilerde demansla pozitif ilişkili olduğu, yaşlılarda demans ve orta ve yaşlılarda ise bilişsel bozuklukla negatif ilişkili olduğu görülmüştür (199). 2014 yılında 230 sağlıklı kadın ile yapılan çalışmada VKİ’ye göre Stroop ve çeşitli kognitif testler karşılaştırılmıştır. Normalin üzerinde VKİ olanlar kognitif testlerde daha kötü performans göstermiştir (200). Bazı çalışmalar bu konudaki farklılığın sebebinin vücut yağının lokalizasyonundaki farktan kaynaklanabileceğini iddia etmiştir. Özellikle karın bölgesinde lokalize olan daha fazla yağlanmanın, yaşlı yetişkinlerde bilişsel bozuklukla ilişkili olduğunu vurgulamışlardır (201). Yüksek östrojen düzeylerini yansıtan jinoid yağın uzun süredir kadınlarda zararlı kardiyovasküler durumlara karşı koruyucu olduğu öne sürülmektedir. Östrojenlerin, beynin hipokampus ve frontal korteks gibi östrojen reseptörleri bakımından zengin olan ve çalışma belleğinde yer alan belirli alanları

üzerinde uyarıcı bir etki yoluyla bilişsel gerilemeden koruduğu rapor edilmiştir (201). Vücut yağı ile bilişsel performans arasındaki korelasyonlar cinsiyete göre ayrı ayrı hesaplandığında, yalnızca kadınlarda jinoid yağın çalışma belleği ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu gösterilmiştir (201).

Bizim çalışmamızda hastalarımızın VKİ'nin ortalaması  $25,03 \pm 4,59$  du. VKİ ile Stroop ölçek toplam süresi arasında anlamlı bağıntı saptarken, VKİ ile Stroop fark süresi, FAB toplam ve SÇT puanı arasında bağıntı saptamadık. VKİ ile bazı bilişsel fonksiyonlar etkileniyor gibi görünmesine rağmen çalışmamızda erkek hastaların az olması, vücut yağı dağılımına bakılmaması gibi nedenlerle bu konuda yapılacak daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşündük.

Botoks veya diğer sinir blokajı ile tedavi edilen hastaların bu tedavilerin etkinlik durumu ile kognitif ölçek toplam puanları arasında anlamlı fark saptamadık. Literatüre bakıldığında 60 kronik migren hastasına Onabotulinum toksin A ile tedavi uygulandıktan 12 hafta sonra hastalar tekrar değerlendirildiğinde ağrıdan bağımsız olarak hastaların bilişsel fonksiyonlarında iyileşme bulmuşlardır (202). Bizim çalışmamızda botoks uygulanan hasta sayısının az olması, botoks kullanım süresinin sorgulanmaması ve botoksun sadece baş ağrısına olan etkisi sorgulandığından literatürle uyumsuzluğu hakkında yorum yapamadık.

Çalışmamızda baş ağrısı süresi ile Stroop ölçek toplam ve Stroop fark süresi arasında; baş ağrısı atak sıklığı ile SÇT puanı arasında; migren VAS puanı ile Stroop ölçek toplam süresi, Stroop ölçek fark süresi, FAB toplam puanı ve SÇT puanı arasında anlamlı fark bulduk. MİDAS toplam puanı ile Stroop ölçek toplam ve Stroop fark süresi ve FAB toplam puanı arasında bağıntı saptamazken; SÇT puanı arasında zayıf bir bağıntı saptadık. 2017 yılında Huang ve ark. 34 migren hastası ve sağlıklı kontrolle bilişsel fonksiyonları karşılaştırarak yaptığı çalışmada migren ataklarının sıklığının artmasının ve daha uzun sürmesinin, daha kötü bilişsel işlevlerle ilişkili olduğunu göstermiştir (203). 2017 yılında yapılan bir meta-analizde migrenin başlangıç yaşı, migren öyküsünün uzunluğu ve migren ataklarının süresi ve şiddeti, dikkat performansları ve yürütücü işlevlerdeki değişikliklerle ilişkilendirilmiştir (204).

Çalışmamızda aura varlığı ile kognitif ölçek toplam puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık. Literatüre bakıldığında bazı çalışmalarda auralı migrende bilişsel işlevlerde bozulmalar izlenirken bazı çalışmalar aurasız migrenlilerde daha kötü bilişsel bozukluklar göstermiştir (204).

Çalışmamızda Beck Depresyon ve Beck Anksiyete toplam puanı ile kognitif ölçek toplam puanları arasında anlamlı fark saptamadık. Ağır düzeyde depresyon ve anksiyete bilişsel fonksiyonları etkilediğinden bu düzeydeki hastalar çalışmamıza dahil edilmemiştir.

Prodrom döneminde olan hastaların 72 saat içinde yaşadıkları migren atağının VAS puanı ile kognitif ölçek toplam puanları arasında anlamlı fark görmedik.

Çalışmamızda en az bir otonom semptom tarifleyen hasta oranı %70,2 iken otonom semptom varlığı ile kognitif ölçekleri kıyasladığımızda anlamlı fark izlemedik.

#### **5.4 Hastaların Bireysel Özellikleri ile Migren Hastalık İlişkisinin Değerlendirilmesi**

Çalışmamızda hastaların bireysel özelliklerine göre hastalık özelliklerini de karşılaştırdık.

Çalışmamızda VKİ'ini geleneksel dünya sağlık örgütü sınıflandırmasına göre beş grupta kategorize ettik: zayıf (<18,5 kg/m<sup>2</sup>), normal kilolu (18,5–24,9 kg/m<sup>2</sup>), fazla kilolu (25–29,9 kg/m<sup>2</sup>), obez (30-34,9 kg/m<sup>2</sup>) ve morbid obez (35 ve üzeri). VKİ'i 30-34,9 olanların migren VAS puanı diğerlerinden anlamlı derecede yüksekti. VKİ gruplarına göre baş ağrısının menstrüasyon ilişkisi, baş ağrısı atak sıklığı, otonom, prodromal ve postdromal semptomlar açısından anlamlı fark saptamadık. Literatürde yapılan çalışmalarda epizodik migreni olan kişiler arasında, epizodik migren prevalansı VKİ'ine göre önemli ölçüde farklılık göstermezken; VKİ değeri yüksek olan migren hastalarında daha sık baş ağrısı atakları ve daha yüksek düzeyde sakatlıktan bahsetmişlerdir (205).

Çalışmamızda birinci derecede en az bir yakınında migren öyküsü olan hasta oranı %58,4 literatürde ise %49,5 idi (206). Ailede migren varlığı ile hastaların baş ağrısı özelliklerini karşılaştırdığımızda literatürle uyumlu olarak ailede migren hastası olanların baş ağrısı süreleri olmayanlara göre anlamlı derecede daha uzundu (207). Literatürde aura varlığı ile aile öyküsü arasında ilişki bulan çalışmalar olmasına rağmen bizim çalışmamızda anlamlı ilişki bulamadık (207). Çalışmamızda aile öyküsü ile kranial otonomik semptomlar arasında ilişki bulmamamıza rağmen prodrom döneminde izlenen ekstrakraniyal otonomik semptomlardan sık idrara çıkma, halsizlik ve iştahsızlık arasında anlamlı ilişki saptadık.

ICHD-3, baş ağrısı bozukluklarındaki temel kranial otonomik semptomları konjunktival hiperemi, gözyaşı, burun tıkanıklığı, burun akıntısı, göz kapağı ödemi, alın/yüz terlemesi, alın ve yüz kızarması, kulakta dolgunluk, miyozis ve pitoz olarak tanımlamaktadır (123). Migren hastalarının yaklaşık %40-50'si atak sırasında en az bir kranial otonomik semptom

bildirmektedir (183). Migrende iyi tanımlanmış ekstrakranyal otonomik semptomlar arasında ortostatik intolerans, bulantı, ishal ve poliüri yer alır (183). Fonksiyonel MRI çalışmaları, migrenin prodrom evresinde hipotalamus ve merkezi otonomik ağın aktivasyonunu ve ayrıca bu alanlar arasında interiktal olarak gelişmiş bağlantıların olduğunu doğrulamıştır (183). Çalışmamızda kranial otonom semptom varlığı ile prodrom ve postdrom sık idrara çıkma, sık esneme, açlık, tatlı yeme isteği, postdrom karın şişliği ve prodrom iştahsızlık arasında anlamlı fark saptamadık. Postdrom iştahsız olanlarda ve prodrom karın şişliği olanlarda kranial otonom semptom varlığını daha fazla izledik. Literatürde 605 migren hastası (epizodik, kronik ve auralı/aurasız dahil) üzerinde yapılan prospektif, kesitsel bir çalışma, iç organ semptomları olanların daha uzun süreli ve şiddetli ataklara sahip olduğunu ve aurasız olanların migrenin tüm evrelerinde iç organ semptomlarının prevalansının daha yüksek olduğunu bulmuştur (183).

Çalışmamızda otonom semptom varlığı ile menstrüasyon ilişkili baş ağrısı, NSAİİ ve Triptan grubu ilaçlardan faydalanım veya migren VAS puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Literatürde otonom semptomların başlangıçtaki baş ağrısı sıklığı ile korelasyon göstermediği ve MIDAS skoru ile sadece zayıf bir korelasyon olduğunu belirten çalışmalar olduğu gibi kranial otonom semptomlar tek taraflı olduğunda daha şiddetli ataklarla, daha uzun süreli ataklarla ve artan fonksiyonel sakatlıkla ilişkili olduğunu belirten çalışmalarda mevcuttur (183).

Çalışmamızda kranial otonom semptom varlığı Beck Depresyon ölçeği toplam puanını etkilenmezken Beck Anksiyete ölçeği toplam puanını otonom tutulum olanlarda daha yüksek bulduk. 2022 yılında Jason C. Ray ve ark. tarafından 43 migren hastasında otonom semptomları araştırmak üzere yapılan prospektif çalışmada otonom belirtilerin şiddeti ile depresyonun şiddeti ve anksiyete puanları arasında zayıf anlamlı bir ilişki tanımlamışlardır (183).

Anksiyete, baş ağrılarının yarattığı ağrı ve migren ataklarının öngörülemezliğinden, depresyon ise bunların kötü tedavi edilmesi durumunda bireylerin yaşadığı çaresizlikten kaynaklanabilmektedir (208). Bu bağlamda çalışmamızda MIDAS puanı yükseldikçe Beck Depresyon ve Beck Anksiyete ölçeği toplam puanlarının arttığını tespit ettik. Literatürde 144 kronik ve 44 epizodik migren hastasında yapılan bir çalışmada kronik migrenlilerde daha yüksek düzeyde depresyon ve anksiyete bulunmuştur ancak bu çalışmada ve bizim çalışmamızda klinik açıdan anlamlı depresyon/anksiyete durumu olan kişiler çalışmaya dahil edilmediği için migrenle ilişkisi hakkında yorum yapmak için veriler yetersizdir (209).

Önceki çalışmalar anksiyete semptomlarının migren spektrumunun bir parçası mı yoksa tam tersi mi olduğu ve eşlik eden hastalıkların tek veya çift yönlü olup olmadığı konusunda tartışmalıdır. Merikangas'ın ilk kez 1990'da gösterdiği ve diğer çalışmalarda da doğrulandığı gibi, anksiyete migren tanısından önce gelir, bu nedenle çocuklarda ve ergenlerde anksiyete semptomlarının erken tanınması ve tedavisi gelecekte migrenin kliniğini iyileştirebilir. Anksiyete ve depresyon semptomlarına ve bunların migrenle olan ilişkisine bakıldığında, anksiyete semptomları için olasılık oranı, depresif semptomlara göre çok daha yüksektir (210).

Çalışmamızda anksiyete ve depresyonun migrenin klinik spektrumunun bir parçası veya migrenin sonucu mu tartışmasına ışık tutması açısından prodrom ve postdrom semptomları ile kıyaslama yaptık. Hastaların prodrom ve postdrom konsantrasyon güçlüğü yaşamaları Beck Depresyon ölçeği toplam puanını etkilemezken prodrom ve postdrom konsantrasyon güçlüğü olanların Beck Anksiyete toplam puanı olmayanlardan daha yüksekti. Prodrom duygu durum değişikliği olanların Beck Depresyon ve Beck Anksiyete ölçeği toplam puanı duygu durum değişikliği olmayanlardan yüksekti.

Çalışmamızda baş ağrısı eşlikçilerinden olan fotofobi ve fonofobiği migrenin prodrom dönemindeki duyuşal uyarılara hassasiyet semptomu ile ilişkili bulmadık. Postdrom duyuşal uyarılara hassasiyet ile fotofobi arasında bağıntı saptamazken postdrom duyuşal uyarılara hassasiyet ile fonofobi arasında anlamlı fark saptadık. Bu fark migrende interiktal dönemde bile izlenebilen duyuşal hassaslaşma ile fotofobi ve fonofobinin farklı mekanizma ile oluşmasından veya sürelerinin farklı olmasından kaynaklanabilir.

Çalışmamızda kognitif ölçeklerden Stroop toplam süresi ile Stroop fark süresi arasında aynı yönde yüksek düzeyde bir bağıntı, Stroop toplam süresi ve FAB toplam puanı arasında ters yönde zayıf düzeyde bir bağıntı, Stroop Toplam Süresi ve SÇT puanı arasında ters yönde zayıf düzeyde anlamlı bir bağıntı saptadık.

### **5.5 Çalışmamızın Eksik/Güçlü Yanları**

Çalışmamız daha önce literatürde prodrom döneminde kognisyona yönelik çalışmaların kısıtlı olması nedeniyle önem taşımaktadır. Çalışmamızda 178 migren hastası ataksız dönemde prospektif olarak bilişsel işlevler yönünden değerlendirdikten sonraki 72 saatlik takiplerinde atak yaşamalarına göre prodrom ve interiktal dönem olarak iki gruba ayırdık. Ancak sağlıklı kontrol grubu alınmaması, kronik ve epizodik migren ayrımı yapılmaması çalışmamızın eksik yanı olmuştur. Yine de ayda 15 ten fazla atak yaşayan 8 hastamızın olduğunu gördük ve bunları bilişsel işlevler yönünden kıyasladığımızda anlamlı bir fark izlemedik.

Bilişsel işlevleri etkileyebilecek bireysel ve hastalık özelliklerini de araştırdık ancak profilaktik tedavi kullanan ve kronik hastalığı mevcut olan hasta sayısının az olması bunların bilişsel işlevlere etkisi hakkında yorum yapmamızı zorlaştırmıştır.

## **5.6 Sonuç/Yorum**

Hem iktal hem interiktal dönemde bilişsel işlev bozukluğundan yakınan ve bu sebeple özürleyiciliği artan migren hastaları için bunların ayrıntılı değerlendirilip tedavi hedeflerinden biri haline getirilmesi ve özürleyicilik kriterlerine dahil edilmesi gerekmektedir.

Literatüre bakıldığında bilişsel işlevlerin prodrom dönemindeki durumu ile ilgili çalışmalar kısıtlıdır. Bu çalışmada migrende prodrom ve interiktal dönemde çeşitli kognitif testleri (Stroop, FAB, SÇT) ve bu testleri etkileyebileceğini düşündüğümüz depresyon, anksiyete ve hastaların bireysel ve hastalık özelliklerini karşılaştırdık.

Prodrom döneminde olan hastalar interiktal dönemde olanlara göre tüm kognitif testlerde daha kötü performans gösterdi. Migren atağında baş ağrısı fazından önce kognisyonun bozulması migren patofizyolojisine yeni yaklaşımların getirilmesini ve ataktan önce etkisini gösterecek terapatik tedavilerin geliştirilmesini sağlayabilir. Sağlıklı kontrol grubu ile yapılacak çalışmalar interiktal dönem hakkında yorum yapılmasına katkı sağlayabilir.

Baş ağrısı atak sıklığı ve MIDAS toplam puanı prodrom döneminde olan hastalarda daha yüksekti. Bunların kognitif testler ile kıyaslamasına baktığımızda Stroop ve FAB testine etkisi yokken SÇT puanını etkilediğini gördük. Ayrıca MIDAS puanı arttıkça hastaların Beck Depresyon ve Beck Anksiyete ölçeği toplam puanı artıyordu. Bu veriler migrenin sadece bir baş ağrısı olmaktan ziyade bireylerin sosyal ve psikolojik yönlerini etkileyen kompleks bir hastalık olduğu fikrini desteklemiştir.

Prodrom döneminde olan grubun Beck Anksiyete ölçeği toplam puanı interiktal dönemde olan gruptan daha yüksekti. Yapılan çalışmalar anksiyetenin migren kliniğinin bir parçası olabileceğini göstermektedir. Prodrom döneminde daha yüksek puanlar anksiyetenin migrenin prodrom semptomlarından olabileceğini düşündürdü ancak daha çok çalışmayla desteklenmesi gerekmektedir.

Yaş, eğitim durumu ve baş ağrısı süresinin kognitif testleri etkilediğini gördük. Aile öyküsünde migreni olanların atakların erken yaşta başladığını ve bazı prodromal semptomları daha fazla yaşadığını gördük. Migren genetiğinin daha iyi anlaşılması ve geliştirilecek gen tedavileri ile migren ataklarının tedavisinin prodrom aşamasında başlaması sağlanabilir.

VKI'nin Stroop toplam süresini ve VAS puanını etkilediğini tespit etmemiz hastalara önerilebilecek yaşam tarzı değişiklikleri ile hastaların yaşam kalitelerinin arttırılmasını sağlayabilir.

Çalışmamızda hastalarımızın %70,2'si en az bir tane kranial otonom semptom tariflemiştir. Kranial otonom semptom varlığı ile Beck Anksiyete ölçeği toplam puanı arasında anlamlı bir ilişki saptadık. Anksiyetenin otonomik sistem ile ilişkisine yönelik yapılacak kapsamlı çalışmalar bu konuyu aydınlatılabilir.

Migren kompleks patofizyolojisi ve bireyden bireye değişen semptomolojisi nedeniyle hala tam olarak aydınlatılamayan ve sık görülen bir hastalıktır. Biz bu çalışmada migrendeki bilişsel işlevlerdeki bozulmanın prodrom dönemi ile interiktal döneminde fark olup olmadığını göstermeyi hedefledik. Ayrıca bilişsel işlevlere etki edecek bireysel veya hastalık özelliklerini tespit etmeye çalıştık. Migren hastalarının günlük yaşamında özürleyici olabilen bilişsel işlev bozukluklarının tanınması ve tedavi hedefleri arasına girmesi gerektiğini düşünüyoruz. Çalışmamızın bu konuda yapılacak ileri araştırmalara katkıda bulunacağını umut ediyoruz.

## 6. KAYNAKLAR

Bu tez çalışmasında Vancouver atıf sistemi kullanılmıştır.

1. IHS. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version), Headache Classification Committee of the International Headache Society. Cephalalgia. 2013;33(9).
2. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of migraine: A disorder of sensory processing. Physiol Rev. 2017;97(2).
3. Gil-Gouveia R, Oliveira AG, Martins IP. The impact of cognitive symptoms on migraine attack-related disability. Cephalalgia. 2016;36(5).

4. Amiri P, Kazeminasab S, Nejadghaderi SA, Mohammadinasab R, Pourfathi H, Araj-Khodaei M, et al. Migraine: A Review on Its History, Global Epidemiology, Risk Factors, and Comorbidities. *Front Neurol.* 2022 Feb 23;12.
5. Medicine AFB of the NYA of, 1972 undefined. The headache in history, literature, and legend. *ncbi.nlm.nih.gov*AP FriedmanBulletin of the New York Academy of Medicine, 1972•*ncbi.nlm.nih.gov* [Internet]. [cited 2023 Dec 31]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1806702/>
6. Silberstein: Historical aspects of headache - Google Akademik [Internet]. [cited 2023 Dec 31]. Available from: [https://scholar.google.com/scholar\\_lookup?author=SD+Silberstein+&publication\\_year=2005&title=Historical+aspects+of+headache&journal=Atlas+Mig+Other+Head&volume=2005&pages=14-5](https://scholar.google.com/scholar_lookup?author=SD+Silberstein+&publication_year=2005&title=Historical+aspects+of+headache&journal=Atlas+Mig+Other+Head&volume=2005&pages=14-5)
7. Merikangas K, Stevens D, research JAJ of psychiatric, 1993 undefined. Headache and personality: results of a community sample of young adults. Elsevier [Internet]. [cited 2023 Dec 31]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0022395693900070>
8. Ae EM, Diamantis A, Dimos-Dimitrios AE, Ae M, Androutsos G. Headaches in antiquity and during the early scientific era. SpringerE Magiorkinis, A Diamantis, DD Mitsikostas, G AndroutsosJournal of neurology, 2009•Springer [Internet]. 2009 Aug [cited 2023 Dec 31];256(8):1215–20. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00415-009-5085-7>
9. Guerrero-Peral ÁL, de Frutos González V, Pedraza-Hueso MI. Galeata: chronic migraine independently considered in a medieval headache classification. *Journal of Headache and Pain.* 2014 Dec 1;15(1).
10. ... CSRB and JP in, 2017 undefined. Continuity and innovation in paul of aegina's chapters on headaches and migraines. *books.google.com*C SalazarCollecting Recipes: Byzantine and Jewish Pharmacology in Dialogue, 2017•*books.google.com* [Internet]. [cited 2023 Dec 31]; Available from: <https://books.google.com/books?hl=tr&lr=&id=VQA2DwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA175&ots=HVnbl63BKl&sig=ba0V1hPUcN6GF7fqngg4-xeNNXs>
11. Tubbs R, Shoja M, Loukas M, System WOCN, 2007 undefined. Abubakr Muhammad Ibn Zakaria Razi, Rhazes (865–925 ad). SpringerRS Tubbs, MM Shoja, M Loukas, WJ OakesChild's Nervous System, 2007•Springer [Internet]. 2007 Nov [cited 2023 Dec 31];23(11):1225–6. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00381-007-0368-8>
12. Abokrysha N. Ibn sina (avicenna) on pathogenesis of migraine compared with the recent theories: Letter to the editor. *Headache.* 2009 Jun;49(6):923–7.

13. neurology FRH of clinical, 2009 undefined. An historical overview of British neurology. Elsevier [Internet]. [cited 2024 Jan 1]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0072975208021398>
14. Villaln C, Centurin D, ... LVC vascular, 2003 undefined. Migraine: pathophysiology, pharmacology, treatment and future trends. ingentaconnect.comCM Villaln, D Centurin, L Valdivia, P de Vries, PR SaxenaCurrent vascular pharmacology, 2003•ingentaconnect.com [Internet]. [cited 2024 Jan 1]; Available from: <https://www.ingentaconnect.com/content/ben/cvp/2003/00000001/00000001/art00010>
15. Graham J, Psychiatry HWA of N&, 1938 undefined. Mechanism of migraine headache and action of ergotamine tartrate. jamanetwork.com [Internet]. [cited 2024 Jan 7]; Available from: <https://jamanetwork.com/journals/archneurpsyc/article-abstract/647561>
16. Ashina M, Hansen J, Do T, ... AMCTL, 2019 undefined. Migraine and the trigeminovascular system—40 years and counting. thelancet.comM Ashina, JM Hansen, TP Do, A Melo-Carrillo, R Burstein, MA MoskowitzThe Lancet Neurology, 2019•thelancet.com [Internet]. [cited 2024 Mar 16]; Available from: [https://www.thelancet.com/article/S1474-4422\(19\)30185-1/abstract](https://www.thelancet.com/article/S1474-4422(19)30185-1/abstract)
17. Stovner LJ, Hagen K, Linde M, Steiner TJ. The global prevalence of headache: an update, with analysis of the influences of methodological factors on prevalence estimates. *Journal of Headache and Pain*. 2022 Dec 1;23(1).
18. Steiner T, Neurology LSNR, 2023 undefined. Global epidemiology of migraine and its implications for public health and health policy. nature.com [Internet]. [cited 2024 May 7]; Available from: <https://www.nature.com/articles/s41582-022-00763-1>
19. Stewart W, Shechter A, Neurology BR, 1994 undefined. Migraine prevalence. A review of population-based studies. europepmc.orgWF Stewart, A Shechter, BK RasmussenNeurology, 1994•europepmc.org [Internet]. [cited 2024 Jan 7]; Available from: <https://europepmc.org/article/med/8008222>
20. Buse DC, Manack AN, Fanning KM, Serrano D, Reed ML, Turkel CC, et al. Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors: Results from the American migraine prevalence and prevention study. *Headache*. 2012 Nov;52(10):1456–70.
21. Stovner LJ, Andree C. Prevalence of headache in Europe: A review for the Eurolight project. *Journal of Headache and Pain*. 2010;11(4):289–99.
22. Victor T, Hu X, Campbell J, Buse D, Lipton R. Migraine prevalence by age and sex in the United States: A life-span study. *Cephalalgia*. 2010 Sep;30(9):1065–72.
23. Smitherman T, Burch R, ... HSHTJ, 2013 undefined. The Prevalence, Impact, and Treatment of Migraine and Severe Headaches in the U nited S tates: A Review of Statistics From National Surveillance Studies. Wiley Online LibraryTA Smitherman, R Burch, H Sheikh, E LoderHeadache: The Journal of Head and Face Pain, 2013•Wiley Online Library [Internet]. 2013

- Mar [cited 2024 Jan 7];53(3):427–36. Available from: <https://headachejournal.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/head.12074>
24. Andreou AP, Edvinsson L. Mechanisms of migraine as a chronic evolutive condition. *Journal of Headache and Pain*. 2019 Dec 23;20(1).
  25. Bicakci S, Over F, Aslan K, Bozdemir N, Saatci E, Sarica Y. Headache characteristics in senior medical students in Turkey. *Tohoku Journal of Experimental Medicine* [Internet]. 2007 Nov 5 [cited 2024 Jan 7];213(3):277–82. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/5861350\\_Headache\\_Characteristics\\_in\\_Senior\\_Medical\\_Students\\_in\\_Turkey](https://www.researchgate.net/publication/5861350_Headache_Characteristics_in_Senior_Medical_Students_in_Turkey)
  26. Köseoglu E, Naçar M, Talaslioglu A, Çetinkaya F. Epidemiological and Clinical Characteristics of Migraine and Tension Type Headache in 1146 Females in Kayseri, Turkey. <https://doi.org/10.1046/j1468-2982200300533.x> [Internet]. 2003 Jun 1 [cited 2024 Jan 7];23(5):381–8. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1046/j.1468-2982.2003.00533.x>
  27. Erden I, Sabol J, Gubeladze A, Ruiz A. Migraine prevalence, disability, and sociodemographic properties in the eastern region of Turkey: a population-based door-to-door survey. *Turk J Med Sci*. 2014;37(4):519–24.
  28. Lance JW, Anthony M. Some clinical aspects of migraine. A prospective survey of 500 patients. *Arch Neurol* [Internet]. 1966 [cited 2024 Jan 8];15(4):356–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5912494/>
  29. Freston JW, Englert E, Goldman JA, Ovadia JL, Greenblatt R, Higano N, et al. Migraine: intelligence, social class, and familial prevalence. *ncbi.nlm.nih.gov* *British Medical Journal*, 1971•ncbi.nlm.nih.gov [Internet]. 1967 [cited 2024 Jan 8];33:77–81. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1795548/>
  30. Waters WE, O'Connor PJ. Prevalence of migraine. J... - Google Akademik [Internet]. [cited 2024 Jan 8]. Available from: [https://scholar.google.com/scholar?hl=tr&as\\_sdt=0%2C5&q=Waters+WE%2C+O%27Connor+P.J.+Prevalence+of+migraine.+J+Neurol+Neurosurg+Psychiatry+1975%3B38%3A613-16&btnG=](https://scholar.google.com/scholar?hl=tr&as_sdt=0%2C5&q=Waters+WE%2C+O%27Connor+P.J.+Prevalence+of+migraine.+J+Neurol+Neurosurg+Psychiatry+1975%3B38%3A613-16&btnG=)
  31. Scandinavica NJNAP, 1964 undefined. Individual and environment. A psychiatric-psychological investigation of monozygotic twins reared apart. *pubmed.ncbi.nlm.nih.gov* [Internet]. [cited 2024 Jan 8]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14335074/>
  32. Russell M, Bmj JO, 1995 undefined. Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine. *bmj.com* MB Russell, J OlesenBmj, 1995•bmj.com [Internet]. [cited 2024 Jan 8]; Available from: <https://www.bmj.com/content/311/7004/541.short>

33. Russell MB, Hilden J, Sørensen SA, Olesen J. Familial occurrence of migraine without aura and migraine with aura. *Neurology*. 1993;43(7):1369–73.
34. Polderman TJC, Benyamin B, De Leeuw CA, Sullivan PF, Van Bochoven A, Visscher PM, et al. Meta-analysis of the heritability of human traits based on fifty years of twin studies. *Nat Genet* [Internet]. 2015 Jun 26 [cited 2024 Jan 8];47(7):702–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25985137/>
35. Research MCP in B, 2020 undefined. The genetics of migraine and the path to precision medicine. Elsevier [Internet]. [cited 2024 Jan 9]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0079612320300832>
36. Thomsen L, Eriksen M, Roemer S, Brain IA, 2002 undefined. A population-based study of familial hemiplegic migraine suggests revised diagnostic criteria. *academic.oup.comLL Thomsen, MK Eriksen, SF Roemer, I Andersen, J Olesen, MB RussellBrain, 2002•academic.oup.com* [Internet]. [cited 2024 Jan 9]; Available from: <https://academic.oup.com/brain/article-abstract/125/6/1379/290408>
37. Sutherland HG, Maksemous N, Albury CL, Ibrahim O, Smith RA, Lea RA, et al. Comprehensive exonic sequencing of hemiplegic migraine-related genes in a cohort of suspected probands identifies known and potential pathogenic variants. *mdpi.comHG Sutherland, N Maksemous, CL Albury, O Ibrahim, RA Smith, RA Lea, LM HauptCells, 2020•mdpi.com* [Internet]. [cited 2024 Jan 9]; Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4409/9/11/2368>
38. Tottene A, Fellin T, Pagnutti S, Luvisetto S, Striessnig J, Fletcher C, et al. Familial hemiplegic migraine mutations increase Ca<sup>2+</sup> influx through single human Cav2.1 channels and decrease maximal Cav2.1 current density in neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Oct 1;99(20):13284–9.
39. Indelicato E, Boesch S. From Genotype to Phenotype: Expanding the Clinical Spectrum of CACNA1A Variants in the Era of Next Generation Sequencing. *Front Neurol* [Internet]. 2021 Mar 2 [cited 2024 Jan 9];12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33737904/>
40. Capuani C, Melone M, Tottene A, Bragina L, Crivellaro G, Santello M, et al. Defective glutamate and K<sup>+</sup> clearance by cortical astrocytes in familial hemiplegic migraine type 2. *embopress.orgC Capuani, M Melone, A Tottene, L Bragina, G Crivellaro, M Santello, G Casari, F ContiEMBO Molecular Medicine, 2016•embopress.org* [Internet]. 2016 Aug [cited 2024 Jan 9];8(8):967–86. Available from: <https://www.embopress.org/doi/abs/10.15252/emmm.201505944>
41. Martin M, Dutt K, Papale L, ... CDJ of B, 2010 undefined. Altered function of the SCN1A voltage-gated sodium channel leads to  $\gamma$ -aminobutyric acid-ergic (GABAergic) interneuron abnormalities. *ASBMB* [Internet]. [cited 2024 Jan 9]; Available from: [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(19\)55038-4/abstract](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(19)55038-4/abstract)

42. Riant F, Roos C, Roubertie A, Barbance C, Neurology JH, 2022 undefined. Hemiplegic migraine associated with PRRT2 variations: a clinical and genetic study. AAN EnterprisesF Riant, C Roos, A Roubertie, C Barbance, J Hadjadj, S Auvin, G Baille, M BeltramoneNeurology, 2022•AAN Enterprises [Internet]. [cited 2024 Jan 9]; Available from: <https://n.neurology.org/content/neurology/98/1/e51.abridgement.pdf>
43. Suzuki-Muromoto S, Kosaki R, Development KKB and, 2020 undefined. Familial hemiplegic migraine with a PRRT2 mutation: phenotypic variations and carbamazepine efficacy. Elsevier [Internet]. [cited 2024 Jan 9]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0387760419307156>
44. Ebrahimi-Fakhari D, Saffari A, Westenberger A, Brain CK, 2015 undefined. The evolving spectrum of PRRT2-associated paroxysmal diseases. academic.oup.comD Ebrahimi-Fakhari, A Saffari, A Westenberger, C KleinBrain, 2015•academic.oup.com [Internet]. [cited 2024 Jan 9]; Available from: <https://academic.oup.com/brain/article-abstract/138/12/3476/415885>
45. Spacey SD, Valente EM, Wali GM, Warner TT, Jarman PR, Schapira AHV, et al. Genetic and clinical heterogeneity in paroxysmal kinesigenic dyskinesia: Evidence for a third EKD gene. Movement Disorders. 2002 Jul;17(4):717–25.
46. Weller CM, Leen WG, Neville BGR, Duncan JS, De Vries B, Geilenkirchen MA, et al. A novel SLC2A1 mutation linking hemiplegic migraine with alternating hemiplegia of childhood. Cephalalgia. 2015 Jan 1;35(1):10–5.
47. Kovermann P, Hessel M, Kortzak D, Jen JC, Koch J, Fahlke C, et al. Impaired K<sup>+</sup> binding to glial glutamate transporter EAAT1 in migraine. Sci Rep. 2017 Dec 1;7(1).
48. Jen JC, Wan J, Palos TP, Howard BD, Baloh RW. Mutation in the glutamate transporter EAAT1 causes episodic ataxia, hemiplegia, and seizures. Neurology. 2005 Aug 23;65(4):529–34.
49. Suzuki M, Van Paesschen W, Stalmans I, Horita S, Yamada H, Bergmans BA, et al. Defective membrane expression of the Na<sup>+</sup>-HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> cotransporter NBCe1 is associated with familial migraine. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010 Sep 7;107(36):15963–8.
50. Igarashi T, Inatomi J, Sekine T, Cha S, ... YKN, 1999 undefined. Mutations in SLC4A4 cause permanent isolated proximal renal tubular acidosis with ocular abnormalities. nature.comT Igarashi, J Inatomi, T Sekine, SH Cha, Y Kanai, M Kunimi, K Tsukamoto, H SatohNature genetics, 1999•nature.com [Internet]. 1999 Nov [cited 2024 Jan 9];23(3):264–6. Available from: [https://www.nature.com/articles/ng1199\\_264](https://www.nature.com/articles/ng1199_264)
51. Palumbo P, Palumbo O, Felicia Operto F, Castellana S, Di Muro E, Leone MP, et al. Familial Hemiplegic Migraine: A New Gene in an Italian Family. Arch Clin Med Case Rep. 2019;03(06).
52. Heinzen EL, Swoboda KJ, Hitomi Y, Gurrieri F, De Vries B, Tiziano FD, et al. De novo mutations in ATP1A3 cause alternating hemiplegia of childhood. Nat Genet. 2012 Sep;44(9):1030–4.

53. Rossi G, Cureus SS, 2018 undefined. Hemiplegic migraine as the initial presentation of biopsy positive cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. cureus.comG Rossi, S ShambhuCureus, 2018•cureus.com [Internet]. 2018 May 15 [cited 2024 Jan 9]; Available from: <https://www.cureus.com/articles/7284-hemiplegic-migraine-as-the-initial-presentation-of-biopsy-positive-cerebral-autosomal-dominant-arteriopathy-with-subcortical-infarcts-and-leukoencephalopathy.pdf>
54. Lafrenière R, Cader M, Poulin J, medicine IAEN, 2010 undefined. A dominant-negative mutation in the TRESK potassium channel is linked to familial migraine with aura. nature.comRG Lafrenière, MZ Cader, JF Poulin, I Andres-Enguix, M Simoneau, N Gupta, K BoisvertNature medicine, 2010•nature.com [Internet]. 2010 [cited 2024 Jan 10]; Available from: <https://www.nature.com/articles/nm.2216>
55. Andres-Enguix I, Shang L, Stansfeld P, reports JMS, 2012 undefined. Functional analysis of missense variants in the TRESK (KCNK18) K<sup>+</sup> channel. nature.comI Andres-Enguix, L Shang, PJ Stansfeld, JM Morahan, MSP Sansom, RG Lafreniere, B RoyScientific reports, 2012•nature.com [Internet]. [cited 2024 Jan 10]; Available from: <https://www.nature.com/articles/srep00237>
56. Royal P, Andres-Bilbe A, Valos Prado PA', Gasull X, Levitz J, Sandoz G. Migraine-associated TRESK mutations increase neuronal excitability through alternative translation initiation and inhibition of TREK. cell.comP Royal, A Andres-Bilbe, PÁ Prado, C Verkest, B Wdziekonski, S Schaub, A Baron, F LesageNeuron, 2019•cell.com [Internet]. 2019 [cited 2024 Jan 10];101:232–45. Available from: [https://www.cell.com/neuron/pdf/S0896-6273\(18\)31048-1.pdf](https://www.cell.com/neuron/pdf/S0896-6273(18)31048-1.pdf)
57. Han JY, Jang JH, Park J, Lee IG. Targeted next-generation sequencing of Korean patients with developmental delay and/or intellectual disability. Front Pediatr. 2018;6.
58. Imbrici P, Nematian-Ardestani E, Hasan S, Pessia M, Tucker SJ, D'Adamo MC. Altered functional properties of a missense variant in the TRESK K<sup>+</sup> channel (KCNK18) associated with migraine and intellectual disability. Pflugers Arch. 2020 Jul 1;472(7):923–30.
59. Os Lengyel M, Hajdu D, Dobolyi A, Rosta J, Czirják G, Dux M, et al. TRESK background potassium channel modifies the TRPV1-mediated nociceptor excitability in sensory neurons. journals.sagepub.comM Lengyel, D Hajdu, A Dobolyi, J Rosta, G Czirják, M Dux, P EnyediCephalalgia, 2021•journals.sagepub.com [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2024 Jan 10];41(7):827–38. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0333102421989261>
60. Grangeon L, Lange KS, Waliszewska-Prosół M, Onan D, Marschollek K, Wiels W, et al. Genetics of migraine: where are we now? The Journal of Headache and Pain 2023 24:1 [Internet]. 2023 Feb 20 [cited 2024 Jan 10];24(1):1–23. Available from: <https://thejournalofheadacheandpain.biomedcentral.com/articles/10.1186/s10194-023-01547-8>

61. Brennan KC, Bates EA, Shapiro RE, Zyuzin J, Hallows WC, Huang Y, et al. Casein kinase Iδ mutations in familial migraine and advanced sleep phase. *Sci Transl Med*. 2013 May 1;5(183).
62. Williams L, Javed A, Sabri A, ... DMG in, 2019 undefined. ALPK1 missense pathogenic variant in five families leads to ROSAH syndrome, an ocular multisystem autosomal dominant disorder. *nature.com* LB Williams, A Javed, A Sabri, DJ Morgan, CD Huff, JR Grigg, XT Heng, AJ Khng *Genetics in Medicine*, 2019•*nature.com* [Internet]. [cited 2024 Jan 10]; Available from: <https://www.nature.com/articles/s41436-019-0476-3>
63. De Boer I, Terwindt GM, Van Den Maagdenberg AMJM, Van Den Maagdenberg AMJM. Genetics of migraine aura: An update. *Journal of Headache and Pain*. 2020 Jun 5;21(1).
64. Nature 1000 Genomes Project Consortium -, 2015 undefined. A global reference for human genetic variation. *ncbi.nlm.nih.gov* 1000 Genomes Project Consortium *Nature*, 2015•*ncbi.nlm.nih.gov* [Internet]. [cited 2024 Jan 13]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4750478/>
65. genetics N, 2010 undefined. Genome-wide association study of migraine implicates a common susceptibility variant on 8q22. 1. *nature.com* *Nature genetics*, 2010•*nature.com* [Internet]. [cited 2024 Jan 13]; Available from: <https://www.nature.com/articles/ng.652>
66. Gormley P, Anttila V, Winsvold B, Palta P, ... TEN, 2016 undefined. Meta-analysis of 375,000 individuals identifies 38 susceptibility loci for migraine. *nature.com* P Gormley, V Anttila, BS Winsvold, P Palta, T Esko, TH Pers, KH Farh, E Cuenca-Leon *Nature genetics*, 2016•*nature.com* [Internet]. [cited 2024 Jan 13]; Available from: <https://www.nature.com/articles/ng.3598>
67. Choquet H, Yin J, Jacobson A, ... BHC, 2021 undefined. New and sex-specific migraine susceptibility loci identified from a multiethnic genome-wide meta-analysis. *nature.com* H Choquet, J Yin, AS Jacobson, BH Horton, TJ Hoffmann, E Jorgenson, AL Avins *Communications Biology*, 2021•*nature.com* [Internet]. [cited 2024 Jan 13]; Available from: <https://www.nature.com/articles/s42003-021-02356-y>
68. Hautakangas H, Winsvold B, ... SRN, 2022 undefined. Genome-wide analysis of 102,084 migraine cases identifies 123 risk loci and subtype-specific risk alleles. *nature.com* H Hautakangas, BS Winsvold, SE Ruotsalainen, G Bjornsdottir, AVE Harder, LJA Kogelman *Nature genetics*, 2022•*nature.com* [Internet]. [cited 2024 Jan 13]; Available from: <https://www.nature.com/articles/s41588-021-00990-0>
69. Kogelman LJA, Esserlind AL, Francke Christensen A, Awasthi S, Ripke S, Ingason A, et al. Migraine polygenic risk score associates with efficacy of migraine-specific drugs. *Neurol Genet*. 2019 Dec;5(6).
70. Gormley P, Kurki M, Hiekkala M, Neuron KV, 2018 undefined. Common variant burden contributes to the familial aggregation of migraine in 1,589 families. *cell.com* P Gormley, MI Kurki, ME Hiekkala, K Veerapen, P Häppölä, AA Mitchell, D Lal, P Palta *Neuron*, 2018•*cell.com*

- [Internet]. [cited 2024 Jan 13]; Available from: [https://www.cell.com/neuron/pdf/S0896-6273\(18\)30322-2.pdf](https://www.cell.com/neuron/pdf/S0896-6273(18)30322-2.pdf)
71. Ling YH, Chen SP, Fann CSJ, Wang SJ, Wang YF. TRPM8 genetic variant is associated with chronic migraine and allodynia. *Journal of Headache and Pain*. 2019 Dec 16;20(1).
  72. Yakubova A, Davidyuk Y, Tohka J, Khayrutdinova O, Kudryavtsev I, Nurkhametova D, et al. Searching for Predictors of Migraine Chronification: a Pilot Study of 1911A>G Polymorphism of TRPV1 Gene in Episodic Versus Chronic Migraine. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2021 Mar 1;71(3):618–24.
  73. Huang C, Chen SP, Huang YH, Chen HY, Wang YF, Lee MH, et al. HLA class I alleles are associated with clinic-based migraine and increased risks of chronic migraine and medication overuse. *Cephalalgia*. 2020 Apr 1;40(5):493–502.
  74. Belyaeva II, Subbotina AG, Eremenko II, Tarasov V V., Chubarev VN, Schiöth HB, et al. Pharmacogenetics in Primary Headache Disorders. *Front Pharmacol*. 2022 Feb 10;12.
  75. Cutrer FM, Moyer AM, Atkinson EJ, Wang L, Tian S, Yanhong Wu |, et al. Genetic variants related to successful migraine prophylaxis with verapamil. *Wiley Online Library* FM Cutrer, AM Moyer, EJ Atkinson, L Wang, S Tian, Y Wu, I Garza, CE Robertson *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 2021•Wiley Online Library [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2024 Jan 13];9(6):1680. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mgg3.1680>
  76. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of migraine: A disorder of sensory processing. *Physiol Rev*. 2017 Apr 1;97(2):553–622.
  77. Husain Maniyar F, Sprenger T, Monteith T, Schankin C, James Goadsby P. Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks. *academic.oup.com* FH Maniyar, T Sprenger, T Monteith, C Schankin, PJ Goadsby *Brain*, 2014•academic.oup.com [Internet]. [cited 2024 Jan 20]; Available from: <https://academic.oup.com/brain/article-abstract/137/1/232/363839>
  78. Giffin N, Ruggiero L, Lipton R, Neurology SS, 2003 undefined. Premonitory symptoms in migraine: an electronic diary study. *AAN Enterprises* NJ Giffin, L Ruggiero, RB Lipton, SD Silberstein, JF Tvedskov, J Olesen, J Altman *Neurology*, 2003•AAN Enterprises [Internet]. 2003 [cited 2024 Jan 28]; Available from: <https://n.neurology.org/content/60/6/935.short>
  79. pain DDH the journal of head and face, 2018 undefined. A phase-by-phase review of migraine pathophysiology. *Wiley Online Library* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2024 Jan 20];58:4–16. Available from: [https://headachejournal.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/head.13300?casa\\_token=K9lu-MNBiBwAAAAA:\\_9xhPJSLz6PtivNqpLuX40MpcGTcwteRz8Yv5buxnCZLqKK4unt1bpERcZ1B2cZlodSTP2piGpex](https://headachejournal.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/head.13300?casa_token=K9lu-MNBiBwAAAAA:_9xhPJSLz6PtivNqpLuX40MpcGTcwteRz8Yv5buxnCZLqKK4unt1bpERcZ1B2cZlodSTP2piGpex)

80. Moulton E, Becerra L, Johnson A, one RBP, 2014 undefined. Altered hypothalamic functional connectivity with autonomic circuits and the locus coeruleus in migraine. *journals.plos.org*EA Moulton, L Becerra, A Johnson, R Burstein, D Borsook*PloS one*, 2014•*journals.plos.org* [Internet]. 2014 Apr 17 [cited 2024 Jan 20];9(4):95508. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0095508>
81. Nosedá R, Kainz V, Borsook D, Burstein R. Neurochemical pathways that converge on thalamic trigeminovascular neurons: Potential substrate for modulation of migraine by sleep, food intake, stress and anxiety. *PLoS One*. 2014 Aug 4;9(8).
82. Lai T, Fuh J, Neurology SWJ of, & N, 2008 undefined. Cranial autonomic symptoms in migraine: characteristics and comparison with cluster headache. *jnnp.bmj.com*TH Lai, JL Fuh, SJ Wang*Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2008•*jnnp.bmj.com* [Internet]. [cited 2024 Jan 21]; Available from: <https://jnnp.bmj.com/content/jnnp/early/2008/10/17/jnnp.2008.157743.full.pdf>
83. Gazerani P, Cairns BE. Dysautonomia in the pathogenesis of migraine. *Expert Rev Neurother*. 2018 Feb 1;18(2):153–65.
84. Burstein R, neurology MJJ of comparative, 2005 undefined. Unitary hypothesis for multiple triggers of the pain and strain of migraine. Wiley Online LibraryR Burstein, M Jakubowski*Journal of comparative neurology*, 2005•Wiley Online Library [Internet]. 2005 Dec 5 [cited 2024 Jan 21];493(1):9–14. Available from: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cne.20688?casa\\_token=wb4rLZpkxrsAAAAA:gLWD4-LzxLxrnIx CIT\\_kcr2qDR1Qt41\\_BIoxFGXr-GFaQwVf63DfQqRgeuIqg54j6pK00QkcJfLT](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cne.20688?casa_token=wb4rLZpkxrsAAAAA:gLWD4-LzxLxrnIx CIT_kcr2qDR1Qt41_BIoxFGXr-GFaQwVf63DfQqRgeuIqg54j6pK00QkcJfLT)
85. Wei X, Yan J, Tillu D, Asiedu M, Weinstein N, Melemedjian O, et al. Meningeal norepinephrine produces headache behaviors in rats via actions both on dural afferents and fibroblasts. *journals.sagepub.com*X Wei, J Yan, D Tillu, M Asiedu, N Weinstein, O Melemedjian, T Price, G Dussor*Cephalalgia*, 2015•*journals.sagepub.com* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2024 Jan 21];35(12):1054–64. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0333102414566861>
86. Burstein R, Nosedá R, Neuroscience DBJ of, 2015 undefined. Migraine: multiple processes, complex pathophysiology. Soc NeuroscienceR Burstein, R Nosedá, D Borsook*Journal of Neuroscience*, 2015•Soc Neuroscience [Internet]. 2015 [cited 2024 Jan 21]; Available from: <https://www.jneurosci.org/content/35/17/6619.short>
87. Borsook D, Cephalalgia RB, 2012 undefined. The enigma of the dorsolateral pons as a migraine generator. *journals.sagepub.com*D Borsook, R Burstein*Cephalalgia*, 2012•*journals.sagepub.com* [Internet]. 2012 Aug [cited 2024 Jan 21];32(11):803–12. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0333102412453952>

88. Pietrobon D, physiology MMA review of, 2013 undefined. Pathophysiology of migraine. annualreviews.orgD Pietrobon, MA MoskowitzAnnual review of physiology, 2013•annualreviews.org [Internet]. 2013 Feb 10 [cited 2024 Jan 21];75:365–91. Available from: [https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev-physiol-030212-183717?casa\\_token=z\\_3b-ffchFkAAAAA:gDaraeDvwSix-kVfK8yFjPQXGWuzVBu4sAz4Nk6mhpYypI3T11T9\\_-RI-kUwQd0cYfCEuwyS9iAh&casa\\_token=9txrDY4500AAAAA:NW\\_fpuiyXBd2k4Fgz7r9CUmb6pZ5a6lhmtHf0JwPV1forJ4Wk1LXY1ysBp9rJENNEZ6k4x9WpgdN](https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev-physiol-030212-183717?casa_token=z_3b-ffchFkAAAAA:gDaraeDvwSix-kVfK8yFjPQXGWuzVBu4sAz4Nk6mhpYypI3T11T9_-RI-kUwQd0cYfCEuwyS9iAh&casa_token=9txrDY4500AAAAA:NW_fpuiyXBd2k4Fgz7r9CUmb6pZ5a6lhmtHf0JwPV1forJ4Wk1LXY1ysBp9rJENNEZ6k4x9WpgdN)
89. Charles A, neurology JHC opinion in, 2015 undefined. Migraine aura: new ideas about cause, classification, and clinical significance. journals.lww.comA Charles, JM HansenCurrent opinion in neurology, 2015•journals.lww.com [Internet]. [cited 2024 Jan 21]; Available from: [https://journals.lww.com/co-neurology/Fulltext/2015/06000/Migraine\\_aura\\_\\_new\\_ideas\\_about\\_cause,.8.aspx?casa\\_token=3T4kfYYZOykAAAAA:Mjbo2uizCcCxtUMJCfZqODM3UeUYxIV33r3LhYpxmF8x38LIFzWxiX\\_yhHQ9JEGE6lzz9Vjte-p9HQoxAFoKBQ&casa\\_token=tFPg66aMh08AAAAA:7MaRCA\\_iLWQc57yujkTAaY0rxAQ5CykNz68N\\_-9ePhY7\\_lj\\_z2aysksOToN6aGbk492YboGSSgOBffY2fjI5wg](https://journals.lww.com/co-neurology/Fulltext/2015/06000/Migraine_aura__new_ideas_about_cause,.8.aspx?casa_token=3T4kfYYZOykAAAAA:Mjbo2uizCcCxtUMJCfZqODM3UeUYxIV33r3LhYpxmF8x38LIFzWxiX_yhHQ9JEGE6lzz9Vjte-p9HQoxAFoKBQ&casa_token=tFPg66aMh08AAAAA:7MaRCA_iLWQc57yujkTAaY0rxAQ5CykNz68N_-9ePhY7_lj_z2aysksOToN6aGbk492YboGSSgOBffY2fjI5wg)
90. GRAFSTEIN B. Mechanism of spreading cortical depression. J Neurophysiol. 1956 Mar 1;19(2):154–71.
91. Charles A, Brennan KC. Cortical spreading depression - New insights and persistent questions. Cephalalgia. 2009 Oct;29(10):1115–24.
92. Karatas H, Erdener SE, Gursay-Ozdemir Y, Lule S, Eren-Koçak E, Sen ZD, et al. Spreading depression triggers headache by activating neuronal Panx1 channels. Science (1979). 2013 Mar 1;339(6123).
93. Nosedá R, Jakubowski M, Kainz V, Borsook D, Burstein R. Cortical projections of functionally identified thalamic trigeminovascular neurons: implications for migraine headache and its associated symptoms. Soc NeuroscienceR Nosedá, M Jakubowski, V Kainz, D Borsook, R BursteinJournal of Neuroscience, 2011•Soc Neuroscience [Internet]. 2011 [cited 2024 Jan 22]; Available from: <https://www.jneurosci.org/content/31/40/14204.short>
94. Messlinger K, ... MFTK journal of, 2011 undefined. Neuropeptide effects in the trigeminal system: pathophysiology and clinical relevance in migraine. jstage.jst.go.jpK Messlinger, MJM Fischer, JK LennerzThe Keio journal of medicine, 2011•jstage.jst.go.jp [Internet]. 2011 [cited 2024 Jan 22]; Available from: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/kjm/60/3/60\\_3\\_82/\\_article/-char/ja/](https://www.jstage.jst.go.jp/article/kjm/60/3/60_3_82/_article/-char/ja/)
95. Zhang X, Levy D, Nosedá R, Kainz V, Jakubowski M, Burstein R. Activation of meningeal nociceptors by cortical spreading depression: implications for migraine with aura. Soc NeuroscienceXC Zhang, D Levy, R Nosedá, V Kainz, M Jakubowski, R BursteinJournal of

- Neuroscience, 2010•Soc Neuroscience [Internet]. 2010 [cited 2024 Jan 22]; Available from: <https://www.jneurosci.org/content/30/26/8807.short>
96. Zhang X, Levy D, Kainz V, Nosedá R, Jakubowski M, Burstein R. Activation of central trigeminovascular neurons by cortical spreading depression. *Wiley Online Library*XC Zhang, D Levy, V Kainz, R Nosedá, M Jakubowski, R Burstein*Annals of neurology*, 2011•Wiley Online Library [Internet]. 2011 May [cited 2024 Jan 22];69(5):855–65. Available from: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ana.22329?casa\\_token=S6P1-Ur\\_h38AAAAA:\\_ZL50tooaHzW9v-MfCCAEYIGQmD20qadxvKD6ut5IXhnEPGt8pELvXFLj-IB2z7AtBsu3g7M3-sIgQ2](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ana.22329?casa_token=S6P1-Ur_h38AAAAA:_ZL50tooaHzW9v-MfCCAEYIGQmD20qadxvKD6ut5IXhnEPGt8pELvXFLj-IB2z7AtBsu3g7M3-sIgQ2)
  97. Levy D, Burstein R, Kainz V, Pain MJ, 2007 undefined. Mast cell degranulation activates a pain pathway underlying migraine headache. *Elsevier* [Internet]. [cited 2024 Jan 22]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304395907001194>
  98. Boyer N, Dallel R, Artola A, PAIN® LM, 2014 undefined. General trigeminospinal central sensitization and impaired descending pain inhibitory controls contribute to migraine progression. *Elsevier* [Internet]. [cited 2024 Jan 23]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304395914000992>
  99. Brighina F, Palermo A, Fierro B. Cortical inhibition and habituation to evoked potentials: Relevance for pathophysiology of migraine. *Journal of Headache and Pain*. 2009;10(2):77–84.
  100. Pain ACHTJ of H and F, 2013 undefined. The evolution of a migraine attack—a review of recent evidence. *Wiley Online Library* [Internet]. 2012 Feb [cited 2024 Jan 24];53(2):413–9. Available from: [https://headachejournal.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/head.12026?casa\\_token=v2UvBH8WA28AAAAA:6pKgjJ6BHks6gP4DzSmgxwW4jUh71R4zK09ALGpi2A-J7YdCH29aci7GPkE5kDdxNSXfET00VaXEEt80](https://headachejournal.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/head.12026?casa_token=v2UvBH8WA28AAAAA:6pKgjJ6BHks6gP4DzSmgxwW4jUh71R4zK09ALGpi2A-J7YdCH29aci7GPkE5kDdxNSXfET00VaXEEt80)
  101. Medicine LMJ of O, 2007 undefined. Diagnosing and managing migraine headache. *degruyter.com*LL Mueller*Journal of Osteopathic Medicine*, 2007•degruyter.com [Internet]. [cited 2024 Feb 11]; Available from: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.7556/jaoa.2007.20028/html>
  102. Laurell K, Artto V, Bendtsen L, Hagen K, Häggström J, Linde M, et al. Premonitory symptoms in migraine: A cross-sectional study in 2714 persons. *Cephalalgia* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2024 Jan 26];36(10):951–9. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0333102415620251>
  103. Quintela E, Castillo J, Muñoz P, Cephalalgia JP, 2006 undefined. Premonitory and resolution symptoms in migraine: a prospective study in 100 unselected patients. *journals.sagepub.com*E Quintela, J Castillo, P Muñoz, J Pascual*Cephalalgia*, 2006•journals.sagepub.com [Internet]. 2006 Sep [cited 2024 Jan 26];26(9):1051–60. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1111/j.1468-2982.2006.01157.x>

104. Waelkens J. Warning symptoms in migraine: Characteristics and therapeutic implications. *Cephalalgia*. 1985;5(4):223–8.
105. Cephalalgia LK, 2006 undefined. The postdrome of the acute migraine attack. [journals.sagepub.com](https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1111/j.1468-2982.2005.01026.x) L Kelman *Cephalalgia*, 2006•[journals.sagepub.com](https://journals.sagepub.com) [Internet]. 2006 Feb [cited 2024 Jan 28];26(2):214–20. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1111/j.1468-2982.2005.01026.x>
106. Fanciullacci M, Alessandri M, neurology ADRF, 2000 undefined. Dopamine involvement in the migraine attack. [europepmc.org](https://europepmc.org/article/med/11200788) M Fanciullacci, M Alessandri, A Del Rosso *Functional neurology*, 2000•[europepmc.org](https://europepmc.org) [Internet]. [cited 2024 Feb 9]; Available from: <https://europepmc.org/article/med/11200788>
107. Waelkens J. Dopamine Blockade With Domperidone: Bridge Between Prophylactic and Abortive Treatment of Migraine? A Dose-Finding Study. *Cephalalgia*. 1984;4(2):85–90.
108. Bolay H, Reuter U, Dunn A, Huang Z, medicine DBN, 2002 undefined. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. [nature.com](https://www.nature.com/articles/nm0202-136) H Bolay, U Reuter, AK Dunn, Z Huang, DA Boas, MA Moskowitz *Nature medicine*, 2002•[nature.com](https://www.nature.com) [Internet]. 2002 [cited 2024 Feb 10]; Available from: <https://www.nature.com/articles/nm0202-136>
109. neurologique CLR, 2021 undefined. Migraine with aura. Elsevier [Internet]. [cited 2024 Feb 10]; Available from: [https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0035378721006214?casa\\_token=XVzGgVb8SC8AAAAA:u3qYMvjnLeH1Aee6-3cITumo5lGL1vI1qHRZ9niILNsXQS6g4aD6AU2PnIre592\\_oCu8mR5F](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0035378721006214?casa_token=XVzGgVb8SC8AAAAA:u3qYMvjnLeH1Aee6-3cITumo5lGL1vI1qHRZ9niILNsXQS6g4aD6AU2PnIre592_oCu8mR5F)
110. Viana M, Sances G, Linde M, Ghiotto N, Guaschino E, Allena M, et al. Clinical features of migraine aura: results from a prospective diary-aided study. [journals.sagepub.com](https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0333102416657147) M Viana, G Sances, M Linde, N Ghiotto, E Guaschino, M Allena, S Terrazzino, G Nappi *Cephalalgia*, 2017•[journals.sagepub.com](https://journals.sagepub.com) [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2024 Feb 10];37(10):979–89. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0333102416657147>
111. Cutrer F, neurologist KHT, 2007 undefined. Migraine aura. [journals.lww.com](https://journals.lww.com/theneurologist/fulltext/2007/05000/migraine_aura.2.aspx?casa_token=GlcsOpTvYcUAAAAA:jIPJ9FLIZc6kJ--GTZwX9_GhffBuLCNDWi3-ljS3xzFis82rprDcRsPUUWb5d0slVg_a3ZhBoWBjvTAkDpifyW4&casa_token=k-lmXJzdxQ0AAAAA:-24uUU1M1kKt_uTuX4Ow8ooLcd2PnTgsaC8fkRuiBfdAfanIVjr-Db9yNswwbglvGSz_CdIhFWWtrMzloFqlOug) [Internet]. [cited 2024 Feb 11]; Available from: [https://journals.lww.com/theneurologist/fulltext/2007/05000/migraine\\_aura.2.aspx?casa\\_token=GlcsOpTvYcUAAAAA:jIPJ9FLIZc6kJ--GTZwX9\\_GhffBuLCNDWi3-ljS3xzFis82rprDcRsPUUWb5d0slVg\\_a3ZhBoWBjvTAkDpifyW4&casa\\_token=k-lmXJzdxQ0AAAAA:-24uUU1M1kKt\\_uTuX4Ow8ooLcd2PnTgsaC8fkRuiBfdAfanIVjr-Db9yNswwbglvGSz\\_CdIhFWWtrMzloFqlOug](https://journals.lww.com/theneurologist/fulltext/2007/05000/migraine_aura.2.aspx?casa_token=GlcsOpTvYcUAAAAA:jIPJ9FLIZc6kJ--GTZwX9_GhffBuLCNDWi3-ljS3xzFis82rprDcRsPUUWb5d0slVg_a3ZhBoWBjvTAkDpifyW4&casa_token=k-lmXJzdxQ0AAAAA:-24uUU1M1kKt_uTuX4Ow8ooLcd2PnTgsaC8fkRuiBfdAfanIVjr-Db9yNswwbglvGSz_CdIhFWWtrMzloFqlOug)
112. Russell M, Brain JO, 1996 undefined. A nosographic analysis of the migraine aura in a general population. [academic.oup.com](https://academic.oup.com/brain/article-abstract/119/2/355/382336) MB Russell, J Olesen *Brain*, 1996•[academic.oup.com](https://academic.oup.com) [Internet]. 1996 [cited 2024 Feb 11];119:355–61. Available from: <https://academic.oup.com/brain/article-abstract/119/2/355/382336>

113. Steiner TJ, Stovner LJ, Birbeck GL. Migraine: The seventh disabler. *Cephalalgia*. 2013 Apr;33(5):289–90.
114. Silberstein SD. Migraine Symptoms: Results of a Survey of Self-Reported Migraineurs. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 1995;35(7):387–96.
115. Ng-Mak DS, Fitzgerald KA, Norquist JM, Banderas BF, Nelsen LM, Evans CJ, et al. Key concepts of migraine postdrome: A qualitative study to develop a post-migraine questionnaire. *Wiley Online Library* DS Ng-Mak, KA Fitzgerald, JM Norquist, BF Banderas, LM Nelsen, CJ Evans, CG Healy *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 2011 • Wiley Online Library [Internet]. 2010 Jan [cited 2024 Feb 11];51(1):105–17. Available from: [https://headachejournal.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1526-4610.2010.01817.x?casa\\_token=WlyFpzPFPxkAAAAA:Uq7y-h3pylgs2n13FSwxlLl3C0zUY96uJXhibvUOEf3IQN9D08D0\\_cumwBa5NVqj2Guitf1VUAKZ7g](https://headachejournal.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1526-4610.2010.01817.x?casa_token=WlyFpzPFPxkAAAAA:Uq7y-h3pylgs2n13FSwxlLl3C0zUY96uJXhibvUOEf3IQN9D08D0_cumwBa5NVqj2Guitf1VUAKZ7g)
116. Cephalalgia LK, 2006 undefined. The postdrome of the acute migraine attack. *journals.sagepub.com* [Internet]. 2006 Feb [cited 2024 Feb 11];26(2):214–20. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1111/j.1468-2982.2005.01026.x>
117. Pain LKHTJ of H and F, 2004 undefined. The premonitory symptoms (prodrome): a tertiary care study of 893 migraineurs. *Wiley Online Library* L Kelman *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 2004 • Wiley Online Library [Internet]. 2004 Oct [cited 2024 Feb 11];44(9):865–72. Available from: [https://headachejournal.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1526-4610.2004.04168.x?casa\\_token=Oi7FyA3rt24AAAAA:wDEtQN1ipMcZqsRQqiJzyLOqvkPc7HI5dR3075zhE0r3CekXaewKwo7EpNHfC44LVkZwHOqcKaskUw](https://headachejournal.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1526-4610.2004.04168.x?casa_token=Oi7FyA3rt24AAAAA:wDEtQN1ipMcZqsRQqiJzyLOqvkPc7HI5dR3075zhE0r3CekXaewKwo7EpNHfC44LVkZwHOqcKaskUw)
118. Medicine LMJ of O, 2007 undefined. Diagnosing and managing migraine headache. *degruyter.com* LL Mueller *Journal of Osteopathic Medicine*, 2007 • degruyter.com [Internet]. [cited 2024 Feb 11]; Available from: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.7556/jaoa.2007.20028/html>
119. Mueller L. Diagnosis of common headache disorders... - Google Akademik [Internet]. [cited 2024 Feb 11]. Available from: <https://scholar.google.com/scholar?q=Mueller%20L.%20Diagnosis%20of%20common%20headache%20disorders%20in%20migraine%20in%20women.%20In%3A%20Loder%20E%2C%20Marcus%20D%2C%20eds.%20Migraine%20in%20Women%20.%20Hamilton%2C%20Ontario%3A%20BC%20Decker%20Inc%3B%202004%20%3A%2017%20-35.>
120. Kelman L. Akut migren atağının tetikleyicileri... - Google Akademik [Internet]. [cited 2024 Feb 11]. Available from: [https://scholar.google.com/scholar?hl=tr&as\\_sdt=0%2C5&q=Kelman+L.+Akut+migren+ata%C4%9F%C4%B1n%C4%B1n+tetikleyicileri+veya+h%C4%B1+zland%C4%B1r%C4%B1c%C4%B1lar%C4%B1.+Sefalalji.+2007+May%C4%B1s%3B+27+%285%29%3A394-402.&btnG=](https://scholar.google.com/scholar?hl=tr&as_sdt=0%2C5&q=Kelman+L.+Akut+migren+ata%C4%9F%C4%B1n%C4%B1n+tetikleyicileri+veya+h%C4%B1+zland%C4%B1r%C4%B1c%C4%B1lar%C4%B1.+Sefalalji.+2007+May%C4%B1s%3B+27+%285%29%3A394-402.&btnG=)

121. Somani S, pharmacology PGI journal of clinical, 1988 undefined. Caffeine: a new look at an age-old drug. europepmc.orgSM Somani, P GuptaInternational journal of clinical pharmacology, therapy, and toxicology, 1988•europepmc.org [Internet]. [cited 2024 Feb 11]; Available from: <https://europepmc.org/article/med/3072303>
122. Bigal M, and RLHTJ of H, 2006 undefined. Modifiable risk factors for migraine progression. Wiley Online LibraryME Bigal, RB LiptonHeadache: The Journal of Head and Face Pain, 2006•Wiley Online Library [Internet]. 2006 Oct [cited 2024 Feb 11];46(9):1334–43. Available from: [https://headachejournal.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1526-4610.2006.00577.x?casa\\_token=H7Czx1oNxZIAAAAA:BLAbr6UmQZTTA0iFODZyeauDjIqeootwJ8Tg-8pcB-zQ2bbVPvXOPKZNkt1LNA1AwkmcLmI\\_4FveMA](https://headachejournal.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1526-4610.2006.00577.x?casa_token=H7Czx1oNxZIAAAAA:BLAbr6UmQZTTA0iFODZyeauDjIqeootwJ8Tg-8pcB-zQ2bbVPvXOPKZNkt1LNA1AwkmcLmI_4FveMA)
123. Olesen J. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018 Jan 1;38(1):1–211.
124. Thomsen LL, Eriksen MK, Romer SF, Andersen I, Ostergaard E, Keiding N, et al. An epidemiological survey of hemiplegic migraine. Cephalalgia. 2002 Jun;22(5):361–75.
125. Pelzer N, Stam AH, Haan J, Ferrari MD, Terwindt GM. Familial and sporadic hemiplegic migraine: Diagnosis and treatment. Curr Treat Options Neurol. 2013 Feb;15(1):13–27.
126. Ducros A, Denier C, Joutel A, Cecillon M, Lescoat C, Vahedi K, et al. The Clinical Spectrum of Familial Hemiplegic Migraine Associated with Mutations in a Neuronal Calcium Channel. New England Journal of Medicine. 2001 Jul 5;345(1):17–24.
127. Kors E, Haan J, Giffin N, ... LPA of, 2003 undefined. Expanding the phenotypic spectrum of the CACNA1A gene T666M mutation: a description of 5 families with familial hemiplegic migraine. jamanetwork.com [Internet]. [cited 2024 Feb 17]; Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/article-abstract/784143>
128. Kors EE, Terwindt GM, Vermeulen FLMG, Fitzsimons RB, Jardine PE, Heywood P, et al. Delayed cerebral edema and fatal coma after minor head trauma: role of the CACNA1A calcium channel subunit gene and relationship with familial hemiplegic. Wiley Online LibraryEE Kors, GM Terwindt, FLMG Vermeulen, RB Fitzsimons, PE Jardine, P Heywood, S LoveAnnals of Neurology: Official Journal of the American Neurological ..., 2001•Wiley Online Library [Internet]. 2001 [cited 2024 Feb 17];49(6):753–60. Available from: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ana.1031?casa\\_token=ZQsgb4PuPrIAAAAA:M o7PI7OnOG2sRm2TuwTtPIFw3TOfdVOePEgFAqBxHyZjXhrr3Z4yiVsNdtD81VOKZ5fgqyPp7RMwfA](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ana.1031?casa_token=ZQsgb4PuPrIAAAAA:M o7PI7OnOG2sRm2TuwTtPIFw3TOfdVOePEgFAqBxHyZjXhrr3Z4yiVsNdtD81VOKZ5fgqyPp7RMwfA)
129. de Vries B, Frants RR, Ferrari MD, van den Maagdenberg AMJM. Molecular genetics of migraine. Hum Genet. 2009;126(1):115–32.

130. Spadaro M, Ursu S, Lehmann-Horn F, Liana V, Giovanni A, Paola G, et al. A G301R Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase mutation causes familial hemiplegic migraine type 2 with cerebellar signs. *Neurogenetics*. 2004;5(3):177–85.
131. Dichgans M, Freilinger T, Eckstein G, Lancet EBT, 2005 undefined. Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine. *thelancet.com* M Dichgans, T Freilinger, G Eckstein, E Babini, B Lorenz-Depiereux, S Biskup, MD Ferrari *The Lancet*, 2005 • *thelancet.com* [Internet]. [cited 2024 Feb 17]; Available from: <https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140673605667864/fulltext>
132. De Vries B, Freilinger T, Vanmolkot KRJ, Koenderink JB, Stam AH, Terwindt GM, et al. Systematic analysis of three FHM genes in 39 sporadic patients with hemiplegic migraine. *AAN Enterprises* B De Vries, T Freilinger, KRJ Vanmolkot, JB Koenderink, AH Stam, GM Terwindt, E Babini *Neurology*, 2007 • *AAN Enterprises* [Internet]. 2007 [cited 2024 Feb 17]; Available from: <https://n.neurology.org/content/69/23/2170.short>
133. Russell M, *Neurology ADTL*, 2011 undefined. Sporadic and familial hemiplegic migraine: pathophysiological mechanisms, clinical characteristics, diagnosis, and management. *thelancet.com* MB Russell, A Ducros *The Lancet Neurology*, 2011 • *thelancet.com* [Internet]. [cited 2024 Feb 17]; Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS1474-4422\(11\)70048-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS1474-4422(11)70048-5/fulltext)
134. Hill D, Daroff R, Ducros A, ... *NNJ of neuro*, 2007 undefined. Most cases labeled as “retinal migraine” are not migraine. *journals.lww.com* DL Hill, RB Daroff, A Ducros, NJ Newman, V Biousse *Journal of neuro-ophthalmology*, 2007 • *journals.lww.com* [Internet]. [cited 2024 Feb 22]; Available from: [https://journals.lww.com/jneuro-ophthalmology/Fulltext/2007/03000/Retinal\\_Vasospasm\\_During\\_an\\_Attack\\_of\\_Migraine.00002.aspx?casa\\_token=jcCAeu6wi94AAAAA:5AbwILfKL4LdE4k0XahASnlefn05fvPmKnJ4SJoJIQzYe6O19yImGvyhGj9GEIfJlzn-92VTNIoU7V730LFFi4gY1w&casa\\_token=iow0Zmm5IDkAAAAA:tQmXWqPxqE6qRHCN\\_pUjF\\_Lc1WdcTM7jbR7fQoa076hkv4Y\\_KR-iaRuMJvmKrc6GmFsnnGpAt4LfvQOVWFhjR1dOeg](https://journals.lww.com/jneuro-ophthalmology/Fulltext/2007/03000/Retinal_Vasospasm_During_an_Attack_of_Migraine.00002.aspx?casa_token=jcCAeu6wi94AAAAA:5AbwILfKL4LdE4k0XahASnlefn05fvPmKnJ4SJoJIQzYe6O19yImGvyhGj9GEIfJlzn-92VTNIoU7V730LFFi4gY1w&casa_token=iow0Zmm5IDkAAAAA:tQmXWqPxqE6qRHCN_pUjF_Lc1WdcTM7jbR7fQoa076hkv4Y_KR-iaRuMJvmKrc6GmFsnnGpAt4LfvQOVWFhjR1dOeg)
135. May A, *Neurology LSNR*, 2016 undefined. Chronic migraine: risk factors, mechanisms and treatment. *nature.com* [Internet]. [cited 2024 Feb 25]; Available from: [https://idp.nature.com/authorize/casa?redirect\\_uri=https://www.nature.com/articles/nrneurol.2016.93&casa\\_token=ODLOH6ySQ0oAAAAA:lWA\\_NDc6kdnz3uosrrxs8pRfetuKBDQrT-Awli5XYhQB28FQVjPxcUFxBCWPOI6MOoc4oA33lrkU7H6S1A](https://idp.nature.com/authorize/casa?redirect_uri=https://www.nature.com/articles/nrneurol.2016.93&casa_token=ODLOH6ySQ0oAAAAA:lWA_NDc6kdnz3uosrrxs8pRfetuKBDQrT-Awli5XYhQB28FQVjPxcUFxBCWPOI6MOoc4oA33lrkU7H6S1A)
136. *Neurologique SRR*, 2021 undefined. Episodic syndromes that may be associated with migraine: What adult neurologists need to know. Elsevier [Internet]. [cited 2024 Mar 5]; Available from: [https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0035378721006135?casa\\_token=fxt3kiCwfyMAAAAA:wPK4lKIR\\_IQ70E5mofDIXqk\\_fdqMsfkf85JoUUNI6jQBdglrwTw51WVCIFZPY4fp\\_26-4gJARLc](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0035378721006135?casa_token=fxt3kiCwfyMAAAAA:wPK4lKIR_IQ70E5mofDIXqk_fdqMsfkf85JoUUNI6jQBdglrwTw51WVCIFZPY4fp_26-4gJARLc)

137. Cuenca-León E, Corominas R, Fernández-Castillo N, Volpini V, Del Toro M, Roig M, et al. Genetic analysis of 27 Spanish patients with hemiplegic migraine, basilar-type migraine and childhood periodic syndromes. *journals.sagepub.com* E Cuenca-Leon, R Corominas, N Fernandez-Castillo, V Volpini, M Del Toro, M Roig Cephalalgia, 2008•*journals.sagepub.com* [Internet]. 2008 Oct [cited 2024 Mar 5];28(10):1039–47. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1111/j.1468-2982.2008.01645.x>
138. Naphthali K, Koloski N, Cephalalgia NT, 2016 undefined. Abdominal migraine. *journals.sagepub.com* K Naphthali, N Koloski, NJ Talley Cephalalgia, 2016•*journals.sagepub.com* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2024 Mar 5];36(10):980–6. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0333102415617748>
139. Cervellin G, Medicine GLTAJ of E, 2015 undefined. Abdominal migraine in the differential diagnosis of acute abdominal pain. *europepmc.org* G Cervellin, G Lippi The American Journal of Emergency Medicine, 2015•*europepmc.org* [Internet]. [cited 2024 Mar 5]; Available from: <https://europepmc.org/article/med/25616589>
140. Ong JJY, De Felice M. Migraine Treatment: Current Acute Medications and Their Potential Mechanisms of Action. *Neurotherapeutics* 2017 15:2 [Internet]. 2017 Dec 12 [cited 2024 Mar 5];15(2):274–90. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13311-017-0592-1>
141. Charlesworth BR, Dowson AJ, Purdy A, Becker WJ, Boes-Hansen S, Färkkilä M. Speed of onset and efficacy of zolmitriptan nasal spray in the acute treatment of migraine: A randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study versus zolmitriptan tablet. *CNS Drugs*. 2003;17(9):653–67.
142. Brandes J, Kudrow D, Stark S, Jama CO, 2007 undefined. Sumatriptan-naproxen for acute treatment of migraine: a randomized trial. *jamanetwork.com* [Internet]. [cited 2024 Mar 5]; Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/206387>
143. Mitsikostas D, medicine ARB, 2015 undefined. New players in the preventive treatment of migraine. *SpringerDD* Mitsikostas, AM Rapoport BMC medicine, 2015•Springer [Internet]. 2015 Nov 10 [cited 2024 Mar 9];13(1). Available from: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12916-015-0522-1>
144. Neurology SSCLL in, 2015 undefined. Preventive migraine treatment. *journals.lww.com* SD Silberstein Continuum: Lifelong Learning in Neurology, 2015•*journals.lww.com* [Internet]. [cited 2024 Mar 9]; Available from: [https://journals.lww.com/continuum/fulltext/2015/08000/preventive\\_migraine\\_treatment.7.aspx?casa\\_token=59T\\_-VxZW-UAAAAA:D5RWWNIrYiR8ALiIk72EFvhc6NYdxB5EaGGdWfDJRS111tCZliTATmK5seupK4K-KxrYTP9sPzfyh86fDUj1YKa-Fw&casa\\_token=djqTV-A9lJgAAAAA:urvaPf29rPJnLSJd9cOynXnSAH-NSlicGO7GrI8doLfWatERJjyDxXw4wXyCXUGL-\\_zoleNZuOd7cg1RUIwVhuaDQ](https://journals.lww.com/continuum/fulltext/2015/08000/preventive_migraine_treatment.7.aspx?casa_token=59T_-VxZW-UAAAAA:D5RWWNIrYiR8ALiIk72EFvhc6NYdxB5EaGGdWfDJRS111tCZliTATmK5seupK4K-KxrYTP9sPzfyh86fDUj1YKa-Fw&casa_token=djqTV-A9lJgAAAAA:urvaPf29rPJnLSJd9cOynXnSAH-NSlicGO7GrI8doLfWatERJjyDxXw4wXyCXUGL-_zoleNZuOd7cg1RUIwVhuaDQ)

145. Estemalik E, treatment STN disease and, 2013 undefined. Preventive treatment in migraine and the new US guidelines. Taylor & FrancisE Estemalik, S TepperNeuropsychiatric disease and treatment, 2013•Taylor & Francis [Internet]. 2013 May 17 [cited 2024 Mar 9];9:709–20. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.2147/NDT.S33769>
146. Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E. Evidence-based guideline update: Pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults report of the quality standards subcommittee of the American academy of neurology and the american headache society. *Neurology*. 2012 Apr 24;78(17):1337–45.
147. Silberstein SD, Goadsby PJ. Migraine: Preventive treatment. *Cephalalgia*. 2002 Sep;22(7):491–512.
148. Joffe H, Cohen L, Suppes T, ... WMB, 2006 undefined. Valproate is associated with new-onset oligoamenorrhea with hyperandrogenism in women with bipolar disorder. Elsevier [Internet]. [cited 2024 Mar 9]; Available from: [https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006322305013727?casa\\_token=f746HawnKz8AAAAA:pGLpEzaeI4qs1YY-mj0q5cUPCobLz5Jbk58LK377jRP6D\\_T76U\\_TXmmiWc\\_cuf3cDbRHAWy3WN8](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006322305013727?casa_token=f746HawnKz8AAAAA:pGLpEzaeI4qs1YY-mj0q5cUPCobLz5Jbk58LK377jRP6D_T76U_TXmmiWc_cuf3cDbRHAWy3WN8)
149. Pellock JM, Willmore LJ. A rational guide to routine blood monitoring in patients receiving antiepileptic drugs. *Neurology*. 1991;41(7):961–4.
150. Gupta P, Singh S, Goyal V, ... GS... : TJ of H, 2007 undefined. Low-dose topiramate versus lamotrigine in migraine prophylaxis (the Lotolamp study). Wiley Online LibraryP Gupta, S Singh, V Goyal, G Shukla, M BehariHeadache: The Journal of Head and Face Pain, 2007•Wiley Online Library [Internet]. 2007 Mar [cited 2024 Mar 9];47(3):402–12. Available from: [https://headachejournal.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1526-4610.2006.00599.x?casa\\_token=M\\_1EE1GGeU8AAAAA:T0NEqMQUjhCnD\\_EgtPwfBKdnYf6FiTYx1IPS0ed8EPN-AIL-oVL2tpOIh4Wigo75h8R9Djd4oxebZrWJ](https://headachejournal.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1526-4610.2006.00599.x?casa_token=M_1EE1GGeU8AAAAA:T0NEqMQUjhCnD_EgtPwfBKdnYf6FiTYx1IPS0ed8EPN-AIL-oVL2tpOIh4Wigo75h8R9Djd4oxebZrWJ)
151. Ozyalcin SN, Koknel Talu G, Kiziltan E, Yucel B, Ertas M, Disci R. The efficacy and safety of venlafaxine in the prophylaxis of migraine. Wiley Online LibrarySN Ozyalcin, GK Talu, E Kiziltan, B Yucel, M Ertas, R DisciHeadache: The Journal of Head and Face Pain, 2005•Wiley Online Library [Internet]. 2005 Feb [cited 2024 Mar 9];45(2):144–52. Available from: [https://headachejournal.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1526-4610.2005.05029.x?casa\\_token=86WraFkhnZcAAAAA:jODvqJI6\\_hfjIPLNIA0OwXCk2vvxC8vYTCAbc2Iq3eSJZfnzJkLi5eJFR72u0Zkizcfi\\_qIO8yswEZc](https://headachejournal.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1526-4610.2005.05029.x?casa_token=86WraFkhnZcAAAAA:jODvqJI6_hfjIPLNIA0OwXCk2vvxC8vYTCAbc2Iq3eSJZfnzJkLi5eJFR72u0Zkizcfi_qIO8yswEZc)
152. Ashtari F, ... VSA neurologica, 2008 undefined. A double-blind, randomized trial of low-dose topiramate vs propranolol in migraine prophylaxis. Wiley Online LibraryF Ashtari, V Shaygannejad, M AkbariActa neurologica scandinavica, 2008•Wiley Online Library [Internet]. 2008 Nov [cited 2024 Mar 9];118(5):301–5. Available from: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-0404.2008.01087.x?casa\\_token=pcwKf-](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-0404.2008.01087.x?casa_token=pcwKf-)

QW3acAAAAA:ythg33PdyrtY\_GvY6RJleOAYfHZ29MMEpQcfJZk65GVpAG4VCTG-  
lsTapldEbVVJTYMpn5pJv1oq8pG5

153. Ha H, physician AGA family, 2019 undefined. Migraine headache prophylaxis. aafp.org [Internet]. 2019 [cited 2024 Mar 9];99(1). Available from: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2019/0101/p17.html>
154. Goadsby P, Reuter U, ... YH... EJ of, 2017 undefined. A controlled trial of erenumab for episodic migraine. Mass Medical SocPJ Goadsby, U Reuter, Y Hallström, G Broessner, JH Bonner, F Zhang, S Sapra, H PicardNew England Journal of Medicine, 2017•Mass Medical Soc [Internet]. 2017 Nov 30 [cited 2024 Mar 9];377(22):2123–32. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1705848>
155. Pain SSTJ of H and, 2005 undefined. Headaches in pregnancy. SpringerSD SilbersteinThe Journal of Headache and Pain, 2005•Springer [Internet]. 2005 Sep [cited 2024 Mar 9];6(4):172–4. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10194-005-0176-z>
156. Vuralli D, Ayata C, Bolay H. Cognitive dysfunction and migraine. Journal of Headache and Pain. 2018 Nov 15;19(1).
157. Quadros MA, Granadeiro M, Ruiz-Tagle A, Maruta C, Gil-Gouveia R, Martins IP. Cognitive performance along the migraine cycle: A negative exploratory study. journals.sagepub.comMA Quadros, M Granadeiro, A Ruiz-Tagle, C Maruta, R Gil-Gouveia, IP MartinsCephalalgia Reports, 2020•journals.sagepub.com [Internet]. 2020 [cited 2024 Mar 22];3. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/2515816320951136>
158. Gil-Gouveia R, Oliveira AG, Martins IP. Assessment of cognitive dysfunction during migraine attacks: a systematic review. J Neurol. 2015 Mar 18;262(3):654–65.
159. Kurth T, Mohamed S, Maillard P, Zhu Y, Bmj HC, 2011 undefined. Headache, migraine, and structural brain lesions and function: population based Epidemiology of Vascular Ageing-MRI study. bmj.comT Kurth, S Mohamed, P Maillard, YC Zhu, H Chabriat, B Mazoyer, MG Boussier, C DufouilBmj, 2011•bmj.com [Internet]. [cited 2024 Mar 11];5:7. Available from: <https://www.bmj.com/content/342/bmj.c7357.abstract>
160. Foti M, Lo Buono V, Corallo F, Palmeri R, Bramanti P, Marino S. Neuropsychological assessment in migraine patients: a descriptive review on cognitive implications. Neurological Sciences. 2017 Apr 1;38(4):553–62.
161. Langley GB, Sheppard H. The visual analogue scale: Its use in pain measurement. Rheumatol Int. 1985 Jul;5(4):145–8.
162. legeforening KFT for D norske, 2014 undefined. VAS–visuell analog skala. tidsskriftet.no [Internet]. [cited 2024 Mar 14]; Available from: <https://tidsskriftet.no/2014/02/sprakspalten/vas-visuell-analog-skala>

163. Stewart WF, Lipton RB, Dowson AJ, Sawyer J. Development and testing of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire to assess headache-related disability. *Neurology*. 2001 Mar 27;56(6 SUPPL. 1).
164. Ertaş M, Siva A, Dalkara T, ... NU... : TJ of, 2004 undefined. Validity and reliability of the Turkish Migraine Disability Assessment (MIDAS) questionnaire. *Wiley Online Library* M Ertaş, A Siva, T Dalkara, N Uzun, B Dora, L Inan, F Idiman, Y Sarica, D Selçuki, H Şirin Headache: The Journal of Head and Face Pain, 2004 • Wiley Online Library [Internet]. 2004 [cited 2024 Mar 14];44(8):786–93. Available from: [https://headachejournal.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1526-4610.2004.04146.x?casa\\_token=7A3\\_eg0C4nsAAAAA:i0Krtde0wEbO2cpVUyd85uLB\\_nogVn cUCIShYFtqJnFwVI5tI5kd7JPZBMW\\_qbCK6GW5DtLpZffcu52s](https://headachejournal.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1526-4610.2004.04146.x?casa_token=7A3_eg0C4nsAAAAA:i0Krtde0wEbO2cpVUyd85uLB_nogVn cUCIShYFtqJnFwVI5tI5kd7JPZBMW_qbCK6GW5DtLpZffcu52s)
165. medicine GJKO, 2016 undefined. Beck depression inventory. *academic.oup.com* [Internet]. 2016 [cited 2024 Mar 14]; Available from: <https://academic.oup.com/occmed/article-abstract/66/2/174/2750566>
166. Dergisi. NHP, 1988 undefined. Beck Depresyon Envanterinin gecerliligi uzerine bit calisma (A study on the validity of Beck Depression Inventory.). *cir.nii.ac.jp* [Internet]. [cited 2024 Mar 14]; Available from: <https://cir.nii.ac.jp/crid/1573105975299874432>
167. Beck A, Epstein N, ... GBJ of consulting and, 1988 undefined. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *psycnet.apa.org* AT Beck, N Epstein, G Brown, RA Steer *Journal of consulting and clinical psychology*, 1988 • *psycnet.apa.org* [Internet]. 1988 [cited 2024 Mar 14];56(6):893–7. Available from: <https://psycnet.apa.org/record/1989-10559-001>
168. Ulusoy M, Sahin N, cognitive HEJ of, 1998 undefined. Turkish version of the Beck Anxiety Inventory: psychometric properties. *researchgate.net* [Internet]. 1998 [cited 2024 Mar 14]; Available from: [https://www.researchgate.net/profile/Nesrin-Hisli-Sahin/publication/233792003\\_Turkish\\_Version\\_of\\_the\\_Beck\\_Anxiety\\_Inventory\\_Psychometric\\_Properties/links/0912f50b89f36c598c000000/Turkish-Version-of-the-Beck-Anxiety-Inventory-Psychometric-Properties.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Nesrin-Hisli-Sahin/publication/233792003_Turkish_Version_of_the_Beck_Anxiety_Inventory_Psychometric_Properties/links/0912f50b89f36c598c000000/Turkish-Version-of-the-Beck-Anxiety-Inventory-Psychometric-Properties.pdf)
169. Harbi Z, Hicks Y, science RSP computer, 2017 undefined. Clock drawing test interpretation system. *Elsevier* Z Harbi, Y Hicks, R Setchi *Procedia computer science*, 2017 • Elsevier [Internet]. [cited 2024 Mar 14]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S187705091731668X>
170. Spenciere B, Alves H, Charchat-Fichman H. Scoring systems for the Clock Drawing Test: A historical review. *SciELO Brasil* B Spenciere, H Alves, H Charchat-Fichman *Dementia & neuropsychologia*, 2017 • SciELO Brasil [Internet]. 2017 [cited 2024 Mar 14];11(1):6–14. Available from: <https://www.scielo.br/j/dn/a/tcRrwTjNCRjsJtdPgbTzGZD/?lang=en>
171. psychiatry KSI journal of geriatric, 2000 undefined. Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? *Wiley Online Library* KI Shulman *International journal of geriatric psychiatry*,

- 2000•Wiley Online Library [Internet]. 1999 [cited 2024 Mar 14]; Available from: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/1099-1166\(200006\)15:6%3C548::AID-GPS242%3E3.0.CO;2-U?casa\\_token=8nHBdIwUW9sAAAAA:3J6T1YfHbJpVmvwpkQiSIpM8LFLruzLfJTJuUKNupG6hdAvzqREgQObLBNp2k\\_PQCIXzIGLnmh09nHH6](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/1099-1166(200006)15:6%3C548::AID-GPS242%3E3.0.CO;2-U?casa_token=8nHBdIwUW9sAAAAA:3J6T1YfHbJpVmvwpkQiSIpM8LFLruzLfJTJuUKNupG6hdAvzqREgQObLBNp2k_PQCIXzIGLnmh09nHH6)
172. SAVAŞ DE, ... DYTJ of, 2018 undefined. Validity, reliability and Turkish norm values of the clock drawing test for two different scoring systems. *jag.journalagent.com* D EMEK SAVAŞ, D Yerlikaya, G Yener Turkish Journal of Neurology, 2018•*jag.journalagent.com* [Internet]. [cited 2024 Mar 15]; Available from: [https://jag.journalagent.com/tjn/pdfs/TJN\\_24\\_2\\_143\\_152\[A\].pdf](https://jag.journalagent.com/tjn/pdfs/TJN_24_2_143_152[A].pdf)
  173. Hurtado-Pomares M, Carmen Terol-Cantero M, Sánchez-Pérez A, Peral-Gómez P, Valera-Gran D, María Navarrete-Muñoz E, et al. The frontal assessment battery in clinical practice: a systematic review. Wiley Online Library [Internet]. 2000 Feb 1 [cited 2024 Mar 15];33(2):237–51. Available from: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/gps.4751?casa\\_token=KH1R6fAbrowAAAAA:wnbeSHsvbFxFxw2nJNtk0OcaaWTzd3rlxsmjvK9I4sJRfdZGlsfY6DVm3H6JY183H6LahbuYV uXvPx-i](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/gps.4751?casa_token=KH1R6fAbrowAAAAA:wnbeSHsvbFxFxw2nJNtk0OcaaWTzd3rlxsmjvK9I4sJRfdZGlsfY6DVm3H6JY183H6LahbuYV uXvPx-i)
  174. Tuncay N, Kayserili G, Eser E, ... YZJ of, 2013 undefined. Validation and Reliability of The Frontal Assesment Battery (FAB) in Turkish. *researchgate.net* [Internet]. [cited 2024 Mar 15]; Available from: [https://www.researchgate.net/profile/Yasar-Zorlu-2/publication/247900197\\_Validation\\_and\\_Reliability\\_of\\_The\\_Frontal\\_Assesment\\_Battery\\_FAB\\_in\\_Turkish/links/57016b9608ae1408e15ea722/Validation-and-Reliability-of-The-Frontal-Assesment-Battery-FAB-in-Turkish.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Yasar-Zorlu-2/publication/247900197_Validation_and_Reliability_of_The_Frontal_Assesment_Battery_FAB_in_Turkish/links/57016b9608ae1408e15ea722/Validation-and-Reliability-of-The-Frontal-Assesment-Battery-FAB-in-Turkish.pdf)
  175. Scarpina F, Tagini S. The stroop color and word test. *Front Psychol.* 2017 Apr 12;8(APR).
  176. Stroop Testi TBAG Formu: Türk kültürüne standardizasyon çalışmaları, güvenirlik ve geçerlik. *jag.journalagent.com* [Internet]. [cited 2024 Mar 15]; Available from: [https://jag.journalagent.com/z4/download\\_fulltext.asp?pdire=KPD&plng=eng&un=KPD-65171](https://jag.journalagent.com/z4/download_fulltext.asp?pdire=KPD&plng=eng&un=KPD-65171)
  177. Steiner T, Neurology LSNR, 2023 undefined. Global epidemiology of migraine and its implications for public health and health policy. *nature.com* [Internet]. [cited 2024 Jan 7]; Available from: <https://www.nature.com/articles/s41582-022-00763-1>
  178. Lai J, Dilli E. Migraine Aura: Updates in Pathophysiology and Management. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2020 Jun 1;20(6).
  179. Pearl TA, Dumkrieger G, Chong CD, Dodick DW, Schwedt TJ, Dumkrieger ( G, et al. Sensory hypersensitivity symptoms in migraine with vs without aura: results from the American Registry for Migraine Research. Wiley Online Library [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2024 Apr 23];60(3):506–14. Available from: [https://headachejournal.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/head.13745?casa\\_token=AYTh](https://headachejournal.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/head.13745?casa_token=AYTh)

w2o2agYAAAAA:gCtwSSW1GrHzDIBokrVmOPFpvOKyNh6qqnVYL20UwS8x8eSpG6N1H0  
dQ7pO3F7fTpT1sj2x8X-TssIJf

180. Vetvik KG, Macgregor EA, Lundqvist C, Russell MB. Menstrual migraine: pathophysiology, diagnosis, and impact. Wiley Online Library [Internet]. 2014 [cited 2024 Apr 23];34(4):280–8. Available from: [https://headachejournal.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1526-4610.2006.00555.x?casa\\_token=B2JwjWIOAGoAAAAA:IKcWXdvmnWVA8CQKSga035avxQ2yNnRwXzvp3PFBYFwdHOUDxh4hTmSx9biYkCJC2GIL\\_-h8l3ev6js](https://headachejournal.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1526-4610.2006.00555.x?casa_token=B2JwjWIOAGoAAAAA:IKcWXdvmnWVA8CQKSga035avxQ2yNnRwXzvp3PFBYFwdHOUDxh4hTmSx9biYkCJC2GIL_-h8l3ev6js)
181. Wöber-Bingöl Ç, Wöber C, Karwautz A, Auterith A, Serim M, Zebenholzer K, et al. Clinical features of migraine: A cross-sectional study in patients aged three to sixty-nine. *Cephalalgia*. 2004 Jan;24(1):12–7.
182. Pain LKHTJ of H and F, 2006 undefined. Pain characteristics of the acute migraine attack. Wiley Online Library [Internet]. 2006 Jun [cited 2024 Apr 23];46(6):942–53. Available from: [https://headachejournal.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1526-4610.2006.00443.x?casa\\_token=j0AX1SLzlyQAAAAA:Y\\_TYxy45KHgMKdPR\\_P-GwSgt6SUJCnMBiB1C-n8Ha6g6IRxivhmfSrj7Ux5VeNltMfcPYiVNwJ-m1e6](https://headachejournal.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1526-4610.2006.00443.x?casa_token=j0AX1SLzlyQAAAAA:Y_TYxy45KHgMKdPR_P-GwSgt6SUJCnMBiB1C-n8Ha6g6IRxivhmfSrj7Ux5VeNltMfcPYiVNwJ-m1e6)
183. Ray JC, Cheema S, Foster E, Gunasekera L, Mehta D, Corcoran SJ, et al. Autonomic symptoms in migraine: Results of a prospective longitudinal study. *Front Neurol*. 2022 Nov 3;13.
184. Tiwari A, Maurya P, ... AQA of I, 2022 undefined. Cranial autonomic symptoms in migraine: An observational study. *journals.lww.com* [Internet]. [cited 2024 Apr 29]; Available from: [https://journals.lww.com/annalsofian/fulltext/2022/25040/cranial\\_autonomic\\_symptoms\\_in\\_migraine\\_\\_an.14.aspx](https://journals.lww.com/annalsofian/fulltext/2022/25040/cranial_autonomic_symptoms_in_migraine__an.14.aspx)
185. Giffin NJ, Lipton RB, Silberstein SD, Olesen J, Goadsby PJ. The migraine postdrome: an electronic diary study. *AAN Enterprises* [Internet]. 2016 [cited 2024 Apr 27];87:309–13. Available from: <https://www.neurology.org/doi/abs/10.1212/WNL.0000000000002789>
186. Timy Fukui P, Rachel Tranquillini Gonçalves T, Giunchetti Strabelli C, Maria Fernandes Lucchino N, Cunha Matos F, Pinto Moreira dos Santos J, et al. Trigger factors in migraine patients. *SciELO Brasil* [Internet]. 2008 [cited 2024 Apr 27];66(A):494–9. Available from: <https://www.scielo.br/j/anp/a/8dGbJR6MJRfR9pvdXNBgFVs/>
187. Yavuz B, Aydinlar E, Dikmen P, headache CIT journal of, 2013 undefined. Association between somatic amplification, anxiety, depression, stress and migraine. SpringerBG Yavuz, EI Aydinlar, PP Dikmen, C IncesuThe journal of headache and pain, 2013•Springer [Internet]. 2013 [cited 2024 Mar 22];14:53. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1186/1129-2377-14-53>
188. Houtveen J, One MSPI, 2013 undefined. Prodromal functioning of migraine patients relative to their interictal state-an ecological momentary assessment study. *journals.plos.org*JH Houtveen, MJ SorbiPLOS One, 2013•journals.plos.org [Internet]. 2013 Aug 16 [cited 2024 Mar 22];8(8). Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0072827>

189. Jacobs H, neurology APP, 2019 undefined. Premonitory symptoms in episodic and chronic migraine from a pediatric headache clinic. Elsevier [Internet]. [cited 2024 Jun 4]; Available from: [https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0887899419300487?casa\\_token=wZvpi2VG3MIAAAAA:fx\\_JmTdU8H3jH7CW2Ufjp7BjXUKITSQlxx177RnNDLI9JDygxir7NI6qnVeVNSEkHnD-mhkqUTs](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0887899419300487?casa_token=wZvpi2VG3MIAAAAA:fx_JmTdU8H3jH7CW2Ufjp7BjXUKITSQlxx177RnNDLI9JDygxir7NI6qnVeVNSEkHnD-mhkqUTs)
190. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: A frontal assessment battery at bedside. *Neurology*. 2000 Dec 12;55(11):1621–6.
191. Le Pira F, Reggio E, Quattrocchi G, Sanfilippo C, Maci T, Cavallaro T, et al. Executive dysfunctions in migraine with and without aura: What is the role of white matter lesions? *Headache*. 2014 Jan;54(1):125–30.
192. Deodato M, Granato A, ... MMJ of C, 2022 undefined. Neurophysiological and clinical outcomes in episodic migraine without aura: a cross-sectional study. *journals.lww.comM Deodato, A Granato, M Martini, AB Stella, A Galmonte, L Murena, P ManganottiJournal of Clinical Neurophysiology*, 2022•*journals.lww.com* [Internet]. [cited 2024 Mar 22]; Available from: [https://journals.lww.com/clinicalneurophys/fulltext/9900/neurophysiological\\_and\\_clinical\\_outcomes\\_in.105.aspx](https://journals.lww.com/clinicalneurophys/fulltext/9900/neurophysiological_and_clinical_outcomes_in.105.aspx)
193. Ferreira KS, Teixeira CT, Cáfaró C, Oliver GZ, Carvalho GLP, Carvalho LASD, et al. Chronic migraine patients show cognitive impairment in an extended neuropsychological assessment. *SciELO BrasilKS Ferreira, CT Teixeira, C Cáfaró, GZ Oliver, GLP Carvalho, LASD Carvalho, BG SilvaArquivos de neuro-psiquiatria*, 2018•*SciELO Brasil* [Internet]. [cited 2024 Mar 23]; Available from: <https://www.scielo.br/j/anp/a/JBy3tzF7cqtBQwQ6Z78QySp/?lang=en>
194. Teixeira C, Cremasco C, Melo A, BrJP CC, 2018 undefined. Evaluation of cognitive impairment in patients with episodic migraine. *SciELO BrasilCT Teixeira, CM Cremasco, A Melo, C Cáfaró, MC Ciciarelli, KS FerreiraBrJP*, 2018•*SciELO Brasil* [Internet]. [cited 2024 Mar 23]; Available from: <https://www.scielo.br/j/brjp/a/m55kQTsptLQ4MqtwKbDBPx/?lang=en>
195. Scarpina F, Tagini S. The stroop color and word test. *Front Psychol*. 2017 Apr 12;8(APR).
196. Karakaş S, Irak M, Kurt M, ve ark. Wisconsin Kart... - Google Akademik [Internet]. [cited 2024 Apr 27]. Available from: [https://scholar.google.com/scholar?hl=tr&as\\_sdt=0%2C5&q=+Karaka%C5%9F+S%2C+Irak+M%2C+Kurt+M%2C+ve+ark.+Wisconsin+Kart+E%2C5%9Fleme+Testi+ve++Stroop+Testi+TBAG+Formu%3A+%C3%96l%C3%A7%C3%BClen+%C3%B6zellikler+a%C3%A7%C4%B1s%C4%B1ndan+kar%C5%9F%C4%B1la%C5%9Ft%C4%B1rmal%C4%B1++analiz.+Psikiyatri%2C+Psikoloji%2C+Psikofarmakoloji+Dergisi+1999b%3B+7%283%29%3A179-+192.&btnG=](https://scholar.google.com/scholar?hl=tr&as_sdt=0%2C5&q=+Karaka%C5%9F+S%2C+Irak+M%2C+Kurt+M%2C+ve+ark.+Wisconsin+Kart+E%2C5%9Fleme+Testi+ve++Stroop+Testi+TBAG+Formu%3A+%C3%96l%C3%A7%C3%BClen+%C3%B6zellikler+a%C3%A7%C4%B1s%C4%B1ndan+kar%C5%9F%C4%B1la%C5%9Ft%C4%B1rmal%C4%B1++analiz.+Psikiyatri%2C+Psikoloji%2C+Psikofarmakoloji+Dergisi+1999b%3B+7%283%29%3A179-+192.&btnG=)
197. Han M, Hou X, Xu S, Hong Y, Chen J, ... YMJ of C, et al. Selective attention network impairment during the interictal period of migraine without aura. Elsevier [Internet]. [cited 2024 Apr 2]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0967586818311809>

198. Lezak M. Neuropsychological assessment. 2004 [cited 2024 Mar 23]; Available from: [https://books.google.com/books?hl=tr&lr=&id=FroDVkVKA2EC&oi=fnd&pg=PA3&dq=Lezak+M+D+Howieson+D+B+Bigler+E+D+Tranel+D+Neuropsychological+Assessment.+5th+ed+N ew+York,+NY+Oxford+University+Press+2012+&ots=q8VfWTTk1O&sig=y6nhXVHqxjmT\\_r3Zfl9iHzhUl5Y](https://books.google.com/books?hl=tr&lr=&id=FroDVkVKA2EC&oi=fnd&pg=PA3&dq=Lezak+M+D+Howieson+D+B+Bigler+E+D+Tranel+D+Neuropsychological+Assessment.+5th+ed+N ew+York,+NY+Oxford+University+Press+2012+&ots=q8VfWTTk1O&sig=y6nhXVHqxjmT_r3Zfl9iHzhUl5Y)
199. Anstey KJ, Cherbuin N, Budge M, Young J. Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia: A meta-analysis of prospective studies. *Obesity Reviews*. 2011;12(5).
200. Yadava A, of NSJ of the IA, 2014 undefined. Cognitive functioning in relation to body mass index. [search.proquest.com](https://search.proquest.com) A Yadava, NR Sharma *Journal of the Indian Academy of Applied Psychology*, 2014 • [search.proquest.com](https://search.proquest.com) [Internet]. [cited 2024 Mar 23]; Available from: <https://search.proquest.com/openview/9e621ce3c09e997b5247961c39388da7/1?pq-origsite=gscholar&cbl=2032058>
201. Forte R, Pesce C, Vito G De, nutrition CBJ of, and health, 2017 undefined. The body fat-cognition relationship in healthy older individuals: Does gynoid vs android distribution matter? *Elsevier* [Internet]. [cited 2024 Jun 10]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S127977072300057X>
202. Ho S, Darby D, Open NBBN, 2020 undefined. Cognitive effects of onabotulinumtoxinA in chronic migraine. [ncbi.nlm.nih.gov](https://www.ncbi.nlm.nih.gov) S Ho, D Darby, N Bear *BMJ Neurology Open*, 2020 • [ncbi.nlm.nih.gov](https://www.ncbi.nlm.nih.gov) [Internet]. [cited 2024 Mar 22]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7871717/>
203. Huang L, Juan Dong H, Wang X, Wang Y, Xiao Z. Duration and frequency of migraines affect cognitive function: evidence from neuropsychological tests and event-related potentials. *Journal of Headache and Pain*. 2017 Dec 1;18(1).
204. Foti M, Lo Buono V, Corallo F, Palmeri R, Bramanti P, Marino S. Neuropsychological assessment in migraine patients: a descriptive review on cognitive implications. *Neurological Sciences*. 2017 Apr 1;38(4):553–62.
205. Bigal M, Tsang A, Loder E, ... DSA of internal, 2007 undefined. Body mass index and episodic headaches: a population-based study. [jamanetwork.com](https://jamanetwork.com) [Internet]. [cited 2024 Mar 26]; Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/413192>
206. Hsu YW, Liang CS, Lee JT, Chu HT, Lee MS, Tsai CL, et al. Associations between migraine occurrence and the effect of aura, age at onset, family history, and sex: A cross-sectional study. [journals.plos.org](https://journals.plos.org) [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2024 Apr 29];15(2). Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0228284>
207. Pelzer N, Louter MA, van Zwet EW, Nyholt DR, Ferrari MD, van den Maagdenberg AMJM, et al. Linking migraine frequency with family history of migraine. *Cephalalgia*. 2019 Feb 1;39(2):229–36.

208. Lantéri-Minet M, Radat F, Chautard M, Pain CL, 2005 undefined. Anxiety and depression associated with migraine: influence on migraine subjects' disability and quality of life, and acute migraine management. Elsevier [Internet]. [cited 2024 Apr 29]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304395905004495>
209. Latysheva N, Filatova E, ... DOA de N, 2020 undefined. Cognitive impairment in chronic migraine: a cross-sectional study in a clinic-based sample. SciELO Brasil [Internet]. [cited 2024 Mar 27]; Available from: <https://www.scielo.br/j/anp/a/PXTkTyRCJtSHMBVCsVbtmPd/?lang=en>
210. Fernando M, Peres P, Mercante JPP, Tobo PR, Kamei H, Bigal ME. Anxiety and depression symptoms and migraine: a symptom-based approach research. SpringerMFP Peres, JPP Mercante, PR Tobo, H Kamei, ME BigalThe journal of headache and pain, 2017•Springer [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2024 Apr 2];18(1). Available from: <https://link.springer.com/article/10.1186/s10194-017-0742-1>

## 8. EKLER

### Ek 1 Etik Kurul Onayı

|                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                |  |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                               | BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU ONAYI<br>BOLU ABANT İZZET BAYSAL UNIVERSITY CLINICAL RESEARCHES ETHICS COMMITTEE APPROVAL |  |
| Sayı : 142                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 14.04/2023                                                                                                                                                     |  |
| Konu: Kararlar                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                |  |
| BAŞVURU BİLGİLERİ<br>(APPLICATION INFORMATION)                                     | ARAŞTIRMANIN ADI<br>(TITLE OF THE PROJECT)                                                                                                                                                                                                                                                    | Auralı ve Aurasız Migren Hastalarında Prodrom Bulgularının Prospektif Olarak Değerlendirilmesi.                                                                |  |
|                                                                                    | ARAŞTIRMANIN İNGİLİZCE ADI<br>(TITLE OF THE PROJECT)                                                                                                                                                                                                                                          | Prospective Evaluation of Prodrome Findings in Migraine Patients with and Without Aura                                                                         |  |
|                                                                                    | SORUMLU ARAŞTIRMACI<br>(PRINCIPAL INVESTIGATOR)                                                                                                                                                                                                                                               | Doç.Dr.Şule AYDIN TÜRKOĞLU                                                                                                                                     |  |
|                                                                                    | DİĞER ARAŞTIRMACILAR<br>(OTHER INVESTIGATORS)                                                                                                                                                                                                                                                 | Arş.Gör.Dr.Fatma BİLGİLİ, Prof.Dr.Serpil YILDIZ                                                                                                                |  |
|                                                                                    | ARAŞTIRMA MERKEZİ<br>(RESEARCH CENTER)                                                                                                                                                                                                                                                        | Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı                                                                                      |  |
| KARAR<br>(DECISION)                                                                | Karar no (Decision No): 2023/79                                                                                                                                                                                                                                                               | Tarih (Date) 28.03.2023                                                                                                                                        |  |
|                                                                                    | Doç.Dr.Şule AYDIN TÜRKOĞLU'nun sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma dosyası ve ilgili belgelerin incelenmesi sonucunda araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik yönden sakınca olmadığına mevcudun oy birliği/oy çokluğu ile karar verilmiştir. |                                                                                                                                                                |  |

## Ek 2 Bilgilendirilmiş Olur Formu

### BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı "Auralı ve aurasız migren hastalarında prodrom bulgularının prospektif olarak değerlendirilmesi"dir. Bu araştırmanın amacı, Migren hastalarında ağrıdan birkaç gün öncesinde görülen ve migren ile ilgili olduğu düşünülen şikayetlerle ilgili bilgi toplamaktır. Bu çalışmada size herhangi bir tedavi uygulanmayacaktır. Sizlere cevaplamamız için anket verilecek, soruları belli bir süre içerisinde cevaplamamız istenecektir. Bu anketten sonraki 72 saat içerisinde migren ağrınız olması durumunda bizimle iletişime geçmeniz istenecektir. Tarafınızdan doldurulan anketlerde isminiz yazılmayacak ve gizliliğiniz için değerlendirme aşamasına kadar sizin tarafınızdan kapatılmış olan zarflarda saklanacaktır.

Bu çalışmada sizin için herhangi bir risk söz konusu değildir. Bu çalışma sayesinde siz ve sizin gibi migren hastalığı tanısıyla takipli hastalarda migreni tetikleyici veya migrene bağlı ortaya çıktığı düşünülen bu şikayetlerin tanınması, ağrı atağı ile aralarındaki sürenin belirlenmeye çalışılması, ve bu şikayetlerin görülme sıklığıyla ilgili detaylı araştırma yapılacaktır. Elde edeceğimiz veriler hastaların migren atağını ve buna eşlik eden diğer belirtileri tanımasını sağlayacak ve hedefe yönelik geliştirilecek tedavilerde bilimsel araştırmalara ışık tutacaktır.

Araştırmaya bağlı herhangi bir zarar söz konusu değildir, ortaya çıkan herhangi bir masraf bulunmamaktadır. Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 0 374 253 46 56 -3531 ve 3183 no.lu telefondan Dr. Şule AYDIN TÜRKOĞLU'na başvurabilirsiniz.

Bu çalışmada yer almanız nedeniyle size herhangi bir ulaşım gideri ödenmeyecektir; ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

Bu çalışmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan testlere uyum sağlayamamanız vb. nedenlerle sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlanırsa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz (tedavinin gizli olması durumunda, gönüllüye kendine ait tıbbi bilgilere ancak verilerin analizinden sonra ulaşabileceği bildirilmelidir).

#### Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermeme için bana yeterli zaman tanıdı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyorum ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

|                                                                                                                          |                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gönüllünün,<br>Adı-Soyadı:<br>Adresi:<br>Tel.-Faks:<br>Tarih ve İmza:                                                    | Açıklamaları yapan araştırmacının,<br>Adı-Soyadı: Şule AYDIN TÜRKOĞLU<br>Görevi: Doç. Dr.<br>Adresi: BAİBÜ Tıp Fak. Nöroloji AD<br>Tel.-Faks:<br>Tarih ve İmza:    |
| Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasiin,<br>Adı-Soyadı:<br>Adresi:<br>Tel.-Faks:<br>Tarih ve İmza: | Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının,<br>Adı-Soyadı:<br>Görevi:<br>Adresi:<br>Tel.-Faks:<br>Tarih ve İmza: |

\* Bu örnek form araştırmacılar fikir vermek için formda bulunması gereken asgari bilgiler verilerle hazırlanmıştır, gerektiğinde eklemeler yapılmalıdır. İstendiğinde Etik Kurul sekreterliğinden ya da Tıp Fakültesi web sayfasından temin edilerek ve üzerinde gerekli düzenlemeler yapılmak suretiyle kullanılabilir (örn. bu paragraf, metindeki noktalar kısımlar ve parantezler çıkarılmalı ve uygun şekilde düzenlenmelidir). Gönüllünün beyan ve imzası, bilgilendirme metninin devamı şeklinde olmalıdır; kesinlikle ayrı sayfalarda olmamalıdır.  
Güncelleme tarihi 28.11.2013

## Ek 3 Hasta Bilgi Formu

### EK-1 HASTA BİLGİ FORMU

1. Hasta No:

2. Cinsiyet: 1. Kadın 2. Erkek
3. Yaş: .....
4. Eğitim Durumu: 1: İlkokul 2: Ortaokul 3. Lise 4: Üniversite ve üzeri
5. Boy: .....cm
6. Kilo: .....kg
7. BKİ: .....
8. Sigara Kullanımı: 1. Evet 2. Hayır 3. Bıraktım (Hayır ve Bıraktım 10.soruya geçebilir)
9. Sigara (Evet ise) Ne kadar? Günde: .....adet/ .....yıl
10. Alkol Kullanımı: 1. Evet 2. Hayır 3. Bıraktım (Hayır ve Bıraktım 12.soruya geçebilir)
11. Alkol (Evet ise) Ne kadar? Günde: .....kadeh/ .....yıl
12. Kronik Hastalık Varlığı: 1. Var 2. Yok (Yok ise 14. Soruya geçebilir)
13. Kronik Hastalık ne: .....
14. Ailede Migren Varlığı: 1. Var 2. Yok 3. Bilmiyorum
15. Kullandığı Migren İlacı: 1. NSAİİ 2. Triptan 3. Botoks/Blokaj 4. Diğer: .....
16. NSAİİ: 1. Etkili 2. Etkisiz 3. Kararsızım 4. Diğer
- Triptanlar: 1. Etkili 2. Etkisiz 3. Kararsızım 4. Diğer
- Botoks/Blokaj: 1. Etkili 2. Etkisiz 3. Kararsızım 4. Diğer
- Diğer: .....
17. Migren profilaksi için ilaç kullanımı: 1. Evet 2. Hayır
18. Profilaksi İlacı: .....
19. Baş ağrısı Süresi: .....yıl
20. Baş ağrısı atak sıklığı: .....ay
21. Baş ağrısı atak süresi: .....saat
22. Baş ağrısı atak şiddeti: 1. Hafif 2. Orta 3. Ağır
23. Baş ağrısı lokalizasyonu: 1. Tek taraflı 2. Çift taraflı 3. Her ikisinde
24. Baş ağrısı karakteri:
- Zonklayıcı: 1. Evet 2. Hayır
- Sıkıştırıcı: 1. Evet 2. Hayır
25. Baş ağrısı prodromu var mı?
- Konsant. güçlüğü: 1. Evet 2. Hayır
- Duy. Uy. Hassas.: 1. Evet 2. Hayır
- Bıçak saplanır tarz: 1. Evet 2. Hayır
- Diğer : .....
- Duy durum değiş.: 1. Evet 2. Hayır
- Sık esneme: 1. Evet 2. Hayır

Sık idrara çıkma: 1. Evet 2. Hayır

Uyku isteği: 1. Evet 2. Hayır

Halsizlik: 1. Evet 2. Hayır

Açlık: 1. Evet 2. Hayır

26. Baş ağrısına eşlik eden semptomlar var mı?

Bulantı kusma: 1. Evet 2. Hayır

Fotofobi: 1. Evet 2. Hayır

Fonofobi: 1. Evet 2. Hayır

27. Baş ağrısını etkileyen faktörler nelerdir?

Açlık: 1. Evet 2. Hayır

Uykusuzluk: 1. Evet 2. Hayır

Stres: 1. Evet 2. Hayır

Alkol: 1. Evet 2. Hayır

Rüzgar: 1. Evet 2. Hayır

Ağlamak: 1. Evet 2. Hayır

Gürültü: 1. Evet 2. Hayır

Çok uyumak: 1. Evet 2. Hayır

Yorgunluk: 1. Evet 2. Hayır

Kalabalık: 1. Evet 2. Hayır

28. Aura varlığı: 1. Auralı 2. Aurasız

29. Baş ağrısı otonom bulgular var mı?

Göz yaşarması: 1. Evet 2. Hayır

Göz kapağında düşme: 1. Evet 2. Hayır

Gözde kızamık: 1. Evet 2. Hayır

30. Baş ağrısının mens ile ilişkisi var mı?

1. Evet 2. Hayır

31. Migren ağrılarına çoğunlukla 10 üzerinden kaç puan verirsiniz? (VAS).....

32. 72 saat içerisinde ağrı oldu mu? 1. Evet 2. Hayır (ölçek sorularına geçebilirsiniz)

33. 72 saat içindeki ağrı VAS puanı:.....

Tatlı yeme isteği: 1. Evet 2. Hayır

İştahsızlık: 1. Evet 2. Hayır

Karında şişlik: 1. Evet 2. Hayır

Ensedede sertlik: 1. Evet 2. Hayır

Osmofobi: 1. Evet 2. Hayır

Diğer:.....

Kapalı alan: 1. Evet 2. Hayır

Çikolata: 1. Evet 2. Hayır

Soğan sarımsak: 1. Evet 2. Hayır

Avm: 1. Evet 2. Hayır

Kafein: 1. Evet 2. Hayır

Alçak basınç: 1. Evet 2. Hayır

Yüksek basınç: 1. Evet 2. Hayır

Mayalı gıdalar: 1. Evet 2. Hayır

Keskin koku: 1. Evet 2. Hayır

Diğer: .....

Gözde kaşınma hissi: 1. Evet 2. Hayır

Diğer:.....

#### Ek 4 Vizuel Analog Skala (VAS)

|             |          |          |          |          |                     |          |          |          |          |           |
|-------------|----------|----------|----------|----------|---------------------|----------|----------|----------|----------|-----------|
| <b>0</b>    | <b>1</b> | <b>2</b> | <b>3</b> | <b>4</b> | <b>5</b>            | <b>6</b> | <b>7</b> | <b>8</b> | <b>9</b> | <b>10</b> |
| Ağrı<br>Yok |          |          |          |          | Ağrı<br>En Şiddetli |          |          |          |          |           |

### Ek 5 Migren Özürölölük Değerlendirme Skalası (MIDAS)

|                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 ve 2 numaralı sorularda: İŞ, ücret alınan iş, OKUL ise lise ya da üniversite eğitimi anlamına gelir.<br>3<br>ve 4 numaralı sorularda: ev işleri evde yapılan iş, evin bakımı ve onarımı ile ilgili işler, alışveriş, çocukların ve yakınların bakımı gibi işleri kapsar. |
| 1. Son 3 ay içinde baş ağrılarınız nedeniyle kaç gün işe ya da okula gidemediniz? ( )                                                                                                                                                                                      |
| 2. Son 3 ay içinde baş ağrılarınız nedeniyle okulda ya da işteki verimliliğinizin yarı yarıya veya daha fazla azaldığı gün sayısı nedir? (1. soruda işe ya da okula gidemediğinizi belirttiğiniz günleri dahil etmeyin) ( )                                                |
| 3. Son 3 ay içinde baş ağrılarınız nedeniyle kaç gün ev işlerinizi yapamadınız? ( )                                                                                                                                                                                        |
| 4. Son 3 ay içinde baş ağrılarınız nedeniyle ev işlerindeki verimliliğinizin yarı yarıya ya da daha fazla azaldığı gün sayısı nedir? (3. soruda ev işlerinizi yapamadığınızı belirttiğiniz günleri dahil etmeyin) ( )                                                      |
| 5. Son 3 ay içinde baş ağrılarınız nedeniyle kaç gün ailenize, sosyal yaşamınıza ya da boş zamanlarınızda yaptığınız faaliyetlere zaman ayıramadınız? ( )                                                                                                                  |
| Kaybedilen Toplam Gün Sayısı ( )                                                                                                                                                                                                                                           |

## Ek 6 Beck Depresyon Ölçeği

### Beck Depresyon Ölçeği

Hastanın Soyadı, Adı:.....

Tarih:.....

Bu form son bir (1) hafta içerisinde kendinizi nasıl hissettiğinizi araştırmaya yönelik 21 maddeden oluşmaktadır. Her maddenin karşısındaki dört cevabı dikkatlice okuduktan sonra, size en çok uyan, yani sizin durumunuzu en iyi anlatanı işaretlemeniz gerekmektedir.

- |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1</b> (0) Üzgün ve sıkıntılı değilim.<br>(1) Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.<br>(2) Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.<br>(3) O kadar üzgün ve sıkıntılıyım ki, artık dayanamıyorum.                                           | <b>12</b> (0) Karar verirken eskisinden fazla güçlük çekmiyorum.<br>(1) Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.<br>(2) Eskiye kıyasla karar vermekte çok güçlük çekiyorum.<br>(3) Artık hiçbir konuda karar veremiyorum.                                                                                                          |
| <b>2</b> (0) Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim.<br>(1) Gelecek için karamsarıyım.<br>(2) Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.<br>(3) Gelecek hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmecektir gibi geliyor.                                      | <b>13</b> (0) Her zamankinden farklı göründüğümü sanmıyorum.<br>(1) Aynada kendime her zamankinden kötü görünüyorum.<br>(2) Aynaya baktığımda kendimi yaşlanmış ve çirkinleşmiş buluyorum.<br>(3) Kendimi çok çirkin buluyorum.                                                                                                         |
| <b>3</b> (0) Kendimi başarısız biri olarak görmüyorum.<br>(1) Başkalarından daha başarısız olduğumu hissediyorum.<br>(2) Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğumu görüyorum.<br>(3) Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum.             | <b>14</b> (0) Eskisi kadar iyi iş güç yapabiliyorum.<br>(1) Her zaman yaptığım işler şimdi gözümde büyüyor.<br>(2) Ufacık bir iş bile kendimi çok zorlayarak yapabiliyorum.<br>(3) Artık hiçbir iş yapamıyorum.                                                                                                                         |
| <b>4</b> (0) Her şeyden eskisi kadar zevk alıyorum.<br>(1) Birçok şeyden eskiden olduğu gibi zevk alamıyorum.<br>(2) Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.<br>(3) Her şeyden sıkılıyorum.                                                          | <b>15</b> (0) Uyku her zamanki gibi.<br>(1) Eskisi gibi uyuyamıyorum.<br>(2) Her zamankinden 1-2 saat önce uyanıyorum ve kolay kolay tekrar uykuya dalamıyorum.<br>(3) Sabahları çok erken uyanıyorum ve bir daha uyuyamıyorum.                                                                                                         |
| <b>5</b> (0) Kendimi herhangi bir biçimde suçlu hissetmiyorum.<br>(1) Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.<br>(2) Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.<br>(3) Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.                                                        | <b>16</b> (0) Kendimi her zamankinden yorgun hissetmiyorum.<br>(1) Eskiye oranla daha çabuk yoruluyorum.<br>(2) Her şey beni yoruyor.<br>(3) Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun ve bitkin hissediyorum.                                                                                                                        |
| <b>6</b> (0) Kendimden memnunuz.<br>(1) Kendimden pek memnun değilim.<br>(2) Kendime kızgıyım.<br>(3) Kendimden nefrete ediyorum.                                                                                                                               | <b>17</b> (0) İştahım her zamanki gibi.<br>(1) Eskisinden daha iştahsızım.<br>(2) İştahım çok azaldı.<br>(3) Hiçbir şey yiyemiyorum.                                                                                                                                                                                                    |
| <b>7</b> (0) Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.<br>(1) Hatalarım ve zayıf taraflarım olduğumu düşünmüyorum.<br>(2) Hatalarımdan dolayı kendimden utanıyorum.<br>(3) Her şeyi yanlış yapıyor muyum gibi geliyor ve hep kendimi kaba hat buluyorum.     | <b>18</b> (0) Son zamanlarda zayıflamadım.<br>(1) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 2 Kg verdim.<br>(2) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 4 Kg verdim.<br>(3) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 6 Kg verdim.                                                                                                                   |
| <b>8</b> (0) Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.<br>(1) Kimi zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor ama yapmıyorum.<br>(2) Kendimi öldürmek isterdim.<br>(3) Fırsatını bulsam kendimi öldürürüm.                                                         | <b>19</b> (0) Sağlığım ile ilgili kaygılarım yok.<br>(1) Ağrılar, mide sancıları, kabızlık gibi şikayetlerim oluyor ve bunlar beni tasalandırıyor.<br>(2) Sağlığımın bozulmasından çok kaygılanıyorum ve kafama başka şeylere vermekte zorlanıyorum.<br>(3) Sağlık durumum kafama o kadar takılıyor ki, başka hiçbir şey düşünemiyorum. |
| <b>9</b> (0) İçimden ağlamak geldiği pek olmuyor.<br>(1) Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.<br>(2) Çoğu zaman ağlıyorum.<br>(3) Eskiden ağlayabiliyordum ama şimdi istesem de ağlayamıyorum.                                                                  | <b>20</b> (0) Sekse karşı ilimde herhangi bir değişiklik yok.<br>(1) Eskisine oranla sekse ilim az.<br>(2) Cinsel isteğim çok azaldı.<br>(3) Hiç cinsel istek duymuyorum.                                                                                                                                                               |
| <b>10</b> (0) Her zaman olduğumdan daha canı sıkıcı ve sinirli değilim.<br>(1) Eskisine oranla daha kolay canım sıkılıyor ve kızıyorum.<br>(2) Her şey canımı sıkıyor ve kendimi hep sinirli hissediyorum.<br>(3) Canımı sıkıcı şeylere bile artık kızamıyorum. | <b>21</b> (0) Cezalandırılması gereken şeyler yapmaya sanmıyorum.<br>(1) Yaptıklarından dolayı cezalandırılacağıma düşünüyorum.<br>(2) Cezamı çekmeyi bekliyorum.<br>(3) Sanki cezamı bulmuşum gibi geliyor.                                                                                                                            |
| <b>11</b> (0) Başkalarıyla görüşme, konuşma isteğimi kaybetmedim.<br>(1) Eskisi kadar insanlarla birlikte olmak istemiyorum.<br>(2) Birileriyle görüşüp konuşmak hiç içimden gelmiyor.<br>(3) Artık çevremde hiç kimseyi istemiyorum.                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

**Toplam BECK-D skoru:.....**

## Ek 7 Beck Anksiyete Ölçeği

### Beck Anksiyete Ölçeği

Hastanın Soyadı, Adı:.....

Tarih:.....

Aşağıda insanların kaygılı ya da endişeli oldukları zamanlarda yaşadıkları bazı belirtiler verilmiştir. Lütfen her maddeyi dikkatle okuyunuz. Daha sonra, her maddedeki belirtinin **BUGÜN DAHİL SON BİR (1) HAFTADIR** sizi ne kadar rahatsız ettiğini yandakine uygun yere (x) işareti koyarak belirleyiniz.

|                                                                   | Hiç | Hafif düzeyde<br>Beni pek et-<br>kilemedi | Orta düzeyde<br>Hoş değildi ama kat-<br>lanabildim | Ciddi düzeyde<br>Dayanmakta çok zor-<br>landım |
|-------------------------------------------------------------------|-----|-------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| 1. Bedeninizin herhangi bir yerinde uyuşma veya karın-<br>calanma |     |                                           |                                                    |                                                |
| 2. Sıcak/ ateş basmaları                                          |     |                                           |                                                    |                                                |
| 3. Bacaklarda halsizlik, titreme                                  |     |                                           |                                                    |                                                |
| 4. Gevşeyememe                                                    |     |                                           |                                                    |                                                |
| 5. Çok kötü şeyler olacak<br>korkusu                              |     |                                           |                                                    |                                                |
| 6. Baş dönmesi veya sersemlik                                     |     |                                           |                                                    |                                                |
| 7. Kalp çarpıntısı                                                |     |                                           |                                                    |                                                |
| 8. Dengeyi kaybetme duygusu                                       |     |                                           |                                                    |                                                |
| 9. Dehşete kapılma                                                |     |                                           |                                                    |                                                |
| 10. Sinirlilik                                                    |     |                                           |                                                    |                                                |
| 11. Boğuluyormuş gibi olma<br>duygusu                             |     |                                           |                                                    |                                                |
| 12. Ellerde titreme                                               |     |                                           |                                                    |                                                |
| 13. Titreklilik                                                   |     |                                           |                                                    |                                                |
| 14. Kontrolü kaybetme korkusu                                     |     |                                           |                                                    |                                                |
| 15. Nefes almada güçlük                                           |     |                                           |                                                    |                                                |
| 16. Ölüm korkusu                                                  |     |                                           |                                                    |                                                |
| 17. Korkuya kapılma                                               |     |                                           |                                                    |                                                |
| 18. Midede hazımsızlık ya da<br>rahatsızlık hissi                 |     |                                           |                                                    |                                                |
| 19. Baygınlık                                                     |     |                                           |                                                    |                                                |
| 20. Yüzün kızarması                                               |     |                                           |                                                    |                                                |
| 21. Terleme (sıcaklığa bağlı<br>olmayan)                          |     |                                           |                                                    |                                                |

Toplam BECK-A skoru:.....

designed by Emrah SONGUR M.D.

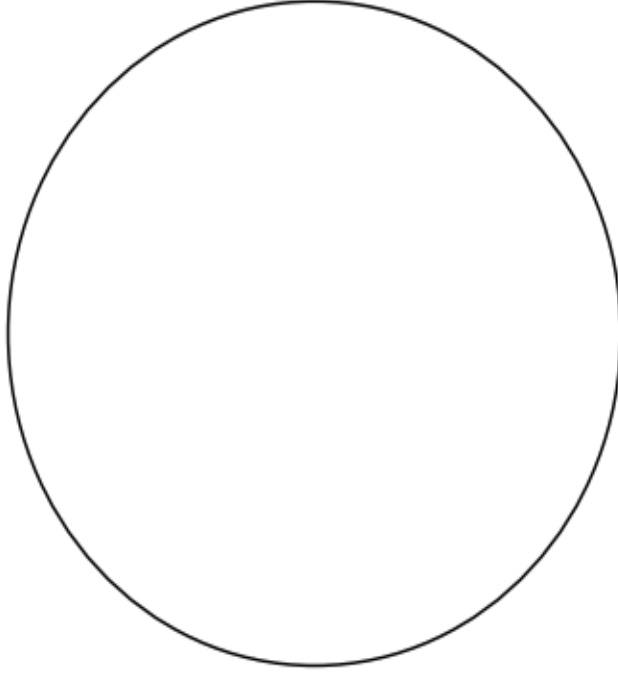
## Ek 8 Saat Çizme Testi

### Saat Çizme Testi (Clock Drawing Test)

Hastanın Adı Soyadı: ..... Tarih: ...../...../.....

Bu test vizüospasyal algı ve beceri düzeyini hızlı değerlendirmeyi amaçlar.

Uygulanışı: Hastadan "saat 11:10 geçe" yi çizmesi istenir. Bu kurgu hastanın idrak yeteneğini, motor becerisini ve ihmal fenomenini değerlendirir.



Kaplan, L. A process approach to neuropsych. Ass. American Psychological Association, 1988

## Ek 9 Frontal Değerlendirme Bataryası (FAB)

### 1. Benzerlikler (Konseptualizasyon)

Birazdan söyleyeceğim 2 kelime arasındaki en temel benzerlik (ya da ortak yön) nedir?

✓ Muz- Portakal

“Benzemezler” tam başarısızlık, “her ikisinde kabuğu vardır. “Kısmi başarısızlık.” O zaman hastaya muz, portakal her ikisi de .... diyerek yardımcı olun, fakat bu madde için puan vermeyin. Aşağıdaki kelime grupları için yardımcı olmayın.

✓ Masa ve sandalye

✓ Lale, gül ve papatya

Skorlayın (sadece meyve, mobilya, çiçek cevaplarını kabul edin.)

- 3 doğru: 3 puan
- 2 doğru: 2 puan
- 1 doğru: 1 puan

### 2. Kelime Akıcılığı (Mental Esneklik)

S harfi ile başlayan, özel isim olmamak kaydıyla sayabildiğiniz kadar çok kelime sayın.

Eğer hasta ilk 5 saniye hiç cevap vermezse, şöyle söyleyin “ömeğin sinek”

Eğer 10 saniye durarlarsa, hastayı “S harfiyle başlayan herhangi bir kelime”diyerek stimüle edin. Toplam süre 60 saniyedir.

Skorlayın (kelime tekrarları ya da çeşitlemeleri (sandalye, sandalyeci), adlar, soyadlar ve özel isimler doğru cevap olarak sayılmaz.

- 9 kelimedenden fazla: 3 puan
- 6 ile 9 kelime: 2 puan
- 3 ile 5 kelime: 1 puan
- 3 kelimedenden az: 0 puan

### 3. Motor Seriler (Proglamlama)

“Ne yaptığıma dikkatlice bakın”

Hekim hastayla karşı karşıya oturur iken, sol eliyle üç defa Luria’nın söyleyerek el serilerini hastaya gösterir “yumruk, kenar, avuç içi”

“Şimdi siz aynı hareketleri önce benimle, sonra yalnız olarak yapın”. Hekim serileri üç defa hastayla birlikte yapar, sonra hastaya “şimdi siz bu hareketleri kendiniz yapın” der.

Skorlayın:

- Hasta 6 motor seriyi tek başına doğru olarak gerçekleştirirse: 3 puan,
- Hasta en az 3 ardışık motor seriyi doğru olarak gerçekleştirirse: 2 puan
- Hasta tek başına hiçbir motor seriyi doğru olarak gerçekleştirememiş ancak hekimle beraber 3 motor seriyi yapmayı başarmışsa: 1 puan
- Hasta ardışık 3 motor seriyi hekimle beraber yapmayı başaramamışsa: 0 puan

### 4.Çelişen Yönergeler (İnterferansa duyarlılık)

“Ben elimi masaya bir defa vurduğumda siz iki defa vurun”

Hastanın yönergeyi anladığından emin olmak için üçlü seri yapılır. 1-1-

1. “Ben elimi masaya 2 kez vurduğumda siz bir defa vurun”. Hastanın yönergeyi anladığından emin olmak için üçlü seri yapılır 2-2-2.

Hekim aşağıdaki seriyi uygular: 1-1-

2-1-2-2-2-1-1-2 Skorlayın:

- Hata yok: 3 puan
- Bir veya iki hata: 2 puan
- İki hatadan fazla: 1 puan
- Hasta hekimin elini masaya vurduğu sayıda en az 4 kez masaya vurur: 0 puan

#### 5. Yap-yapma (İnhibitör kontrol)

“Ben elimi masaya bir kez vurduğumda siz bir defa vurun”

Hastanın yönergeyi anladığından emin olmak için üçlü seri yapılır.1-1-1. “Ben elimi masaya iki kez vurduğumda siz elinizi masaya vurmayın” : Hastanın yönergeyi anladığından emin olmak için üçlü seri yapılır 2-2-2.

Hekim aşağıdaki seriyi uygular.1-1-2-1-2-2-2-1-1-2

Skorlayın:

- Hata yok: 3 puan
- Bir veya iki hata: 2 puan
- İki hatadan fazla: 1 puan
- Hasta hekimin elini masaya vurduğu sayıda en az 4 kez masaya vurur: 0 puan

#### 6. Yakalama Davranışı (çevresel otonomi)

Hekim hastanın karşısından otururken, hastanın elleri dizlerinin üstüne, avuç içleri yukarı gelecek şekilde yerleştirilir. Hekim hiçbir şey söylemeden ve hastaya bakmadan ellerini hastanın elinin yakınına getirir ve hastanın her iki avuç içine dokunur, hastanın spontan olarak elini yakalayıp yakalamadığına bakar. Eğer hasta hekimin elini yakalarsa (tutarsa), hekim şöyle söyler ve tekrar dener: “şimdi ellerimi tutmayın”

Skorlama:

- Hasta hekimin elini yakalamaz (veya tutmaz): 3 puan
- Hasta tereddüt eder ve ne yapması gerektiğini sorar: 2 puan
- Hasta tereddütsüz hekimin elini yakalar: 1 puan
- Hasta hekimin elini uyarılmasına rağmen yakalarsa: 0 puan

# Nöropsikolojik testler

## Stroop Testi TBAG Formu

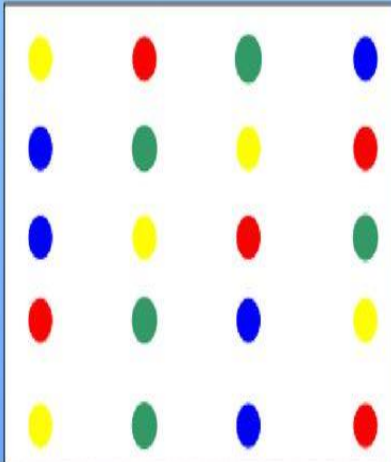
### 1. Kart

mavi sarı kırmızı yeşil  
yeşil mavi sarı kırmızı  
yeşil kırmızı mavi sarı  
kırmızı yeşil sarı mavi  
sarı kırmızı yeşil mavi  
kırmızı mavi sarı yeşil

### 2. Kart ve 5. Kart

mavi sarı kırmızı yeşil  
yeşil mavi sarı kırmızı  
yeşil kırmızı mavi sarı  
kırmızı yeşil sarı mavi  
sarı kırmızı yeşil mavi  
kırmızı mavi sarı yeşil

### 3. Kart



### 4. Kart

kadar zayıf ise orta  
orta kadar zayıf ise  
orta ise kadar zayıf  
ise orta zayıf kadar  
zayıf ise orta kadar  
ise kadar zayıf orta



