

MELEK ÖZARSLAN

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İSTANBUL-2019

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

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

**KRONİK MİGRENLİ HASTALARDA MERKEZİ VE
ÇEVRESEL ÖZELLİKLİ ELEKTROFİZYOLOJİK
PARAMETRELERİN BOTULİNÜM TOKSİNİ
ENJEKSİYONU ÖNCESİ VE SONRASINDAKİ DEĞİŞİMİ**

UZM. DR. MELEK ÖZARSLAN

**DANIŞMAN
PROF. DR. ALİ EMRE ÖGE**

**SİNİRBİLİM ANABİLİM DALI
ELEKTRONÖROFİZYOLOJİ BÖLÜMÜ**

İSTANBUL-2019

TEZ ONAYI

YÜKSEK LİSANS TEZİ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı, Elektronörofizyoloji Yüksek Lisans Programında Yüksek Lisans öğrencisi Melek ÖZARSLAN tarafından Prof. Dr. Ali Emre ÖGE'nin danışmanlığında hazırlanan "Kronik Migrenli Hastalarda Merkezi ve Çevresel Özellikli Elektrofizyolojik Parametrelerin Botulinum Toksini Enjeksiyonu Öncesi ve Sonrasındaki Değişimi" başlıklı tez, aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 03/01/2020 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.



Jüri Başkanı- Danışman
Prof. Dr. Ali Emre ÖGE
İstanbul Üniversitesi
İstanbul Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı



Jüri
Prof. Dr. Erdem TÜZÜN
İstanbul Üniversitesi
Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü
Sinirbilim Anabilim Dalı



Jüri
Prof. Dr. Zeliha MATUR
İstanbul Bilim Üniversitesi
Nöroloji Anabilim Dalı

BEYAN

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

Uzm. Dr. Melek ÖZARSLAN

İTHAF

Genç yaşta hayata veda eden biricik kardeşim Hakan TÜRKSEVEN 'e ithaf ediyorum.



TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında değerli bilgileriyle yol gösteren ve desteğiyle bana her zaman güç verip cesaretlenmemi sağlayan, 2008 yılından beri ve yüksek lisans eğitimim süresince her türlü yardımları ve manevi destekleriyle yanımda olan danışman hocam Prof. Dr. A. Emre Öge'ye, tanıdığım günden beri azminden ilham aldığım hocam ve can yoldaşım olan Doç. Dr. Zeliha Matur'a en içten teşekkürlerimi sunarım,

İstanbul Tıp Fakültesi Sinirbilim Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Erdem Tüzün ve Prof. Dr. Elif Özkök'e bölümlerindeki her türlü imkândan faydalanmamı sağladıkları için gönülden teşekkür ederim. Tez süresince benimle odasını ve dostluğunu paylaşan Doç. Dr.Vuslat Yılmaz'a çok teşekkür ederim.

Yüksek lisansın her aşamasında birlikte yol aldığımız, bana her zaman destek olan tez ve yüksek lisans süresince her türlü sıkıntıda yanımda olan tüm hocalarıma, tezimde gönüllü olan arkadaşlarıma, EEG ve EMG laboratuvarında çalışan tüm teknisyen arkadaşlarıma yanımda oldukları için ayrı ayrı teşekkür ederim.

Son olarak zorlu tez yazma sürecimde bana anlayış gösteren, sevgi ve desteğini esirgemeyerek her zaman yanımda olan aileme çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	2
BEYAN.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
İTHAF	4
TEŞEKKÜR.....	5
İÇİNDEKİLER	6
TABLolar LİSTESİ.....	8
ŞEKİLLER LİSTESİ	10
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ.....	12
ÖZET	13
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	15
2. GENEL BİLGİLER	15
2.1. Migren ve Kronik Migren Tanımı, Migren Sınıflaması.....	17
2.2. Migren Patofizyolojisi.....	21
2.3. Aura.....	24
2.4. Kütanöz Allodini.....	24
2.5. Migrende Tedavi	25
2.5.1. Migrende genel tedavi ilkeleri.....	25
2.5.2. Migrenin önleyici tedavisinde A tipi botulinum toksini	25
2.5.2.1. A tipi botulinum toksininin etki mekanizması ve migrendeki etkisi	25
2.5.2.2. Migrenin önleyici tedavisinde A tipi botulinum toksini ile yapılan çalışmalar	26
2.5.3. Migrende depresyon ve anksiyeteye onabotulinumtoxinA'nın etkisi.....	28
2.5.4. Migren Profilaksi Tedavisi III. Faz Çalışması Protokolü	29
2.6. Migrenli Hastalarda Elektrofizyolojik Çalışmalar	30
2.6.1. Genel Bilgiler	30
2.6.2. Migrenli Hastalarda Görsel Uyandırılmış Potansiyeller	30
2.6.3. Migrenli Hastalarda Kantitatif Duyusal Testler	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM	40
3.1. Denekler	40
3.2. Çalışmanın Zaman Çizelgesi.....	41
3.3. Uygulanan Yöntemler	42

3.3.1. Migren Değerlendirme Ölçekleri	42
3.3.1.1. Baş Ağrısı Günlüğü	42
3.3.1.2. Migren Engellilik Değerlendirme Ölçeği	42
3.3.1.3. Görsel Analog Ağrı Ölçeği	42
3.3.1.4. Allodini Değerlendirme Ölçeği	42
3.3.2. Duygudurum Değerlendirme Ölçekleri	43
3.3.2.1. Beck Depresyon Ölçeği	43
3.3.2.2. Beck Anksiyete Ölçeği	43
3.3.3. Görsel Uyandırılmış Potansiyellerin Habitüasyonunun Değerlendirilmesi	43
3.3.4. Kantitatif Duysal Test (QST) Yöntemi	45
3.3.5. Kantitatif duysal test incelemesi	45
3.3.6. A Tipi Botulinum Toksini Enjeksiyonu	49
3.3.7. İstatistik	49
4. BULGULAR	51
4.1. Demografik Bulgular	51
4.2. Hasta Grubunda Migren Tipi Baş Ağrıların Özellikleri ve OnabotulinumtoxinA Enjeksiyonunun Etkisi	52
4.3. Depresyon ve Anksiyete Ölçeği Bulguları	60
4.4. Allodini Sorgulaması ve Allodini Ölçeği Bulguları	61
4.5. Kantitatif Duysal Test Bulguları	62
4.6. Görsel Uyandırılmış Potansiyeller Bulguları	64
5. TARTIŞMA	79
6. KAYNAKLAR	86
FORMLAR	112
ETİK KURUL KARARI	118
PATENT HAKKI İZNİ	120
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI	121
ÖZGEÇMİŞ	122

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 2-1. Uluslararası baş ağrısı derneğinin baş ağrısı sınıflaması.....	18
Tablo 2-2. Uluslararası baş ağrısı derneğinin aurasız migren tanı kriterleri	19
Tablo 2-3. Uluslararası baş ağrısı derneğinin auralı migren tanı kriterleri	19
Tablo 2-4. Uluslararası baş ağrısı derneğinin kronik migren tanı kriterleri	20
Tablo 2-5. Migren önleyici tedavisinde onabotulinumtoxinA ile yapılan çalışmalar.....	27
Tablo 2-6. Migrende depresyon ve anksiyetenin sıklığı ve OnabotulinumtoxinA'nın etkisi	29
Tablo 2-7. Migrenli hastalarda görsel uyandırılmış potansiyeller	32
Tablo 2-8. Migrenli hastalarda VEP habitüasyonu ile ilgili çalışmalar	34
Tablo 2-9. Migrende allodini ve kantitatif duyuşal test incelemesi ile ilgili çalışmalar	37
Tablo 3-1. Kronik migren profilaksisinde OnabotulinumtoksinA enjeksiyon bölgeleri ve dozları ...	49
Tablo 4-1. Grupların demografik özellikleri	51
Tablo 4-2. Migren hastalarında baş ağrılı gün sayısı ve OnabotulinumtoxinA enjeksiyonunun etkisi	53
Tablo 4-3. Migren hastalarında görsel auralı atak sayısı ve OnabotulinumtoxinA enjeksiyonunun etkisi	54
Tablo 4-4. Migren hastalarında kütanöz allodinili atak sayısı ve OnabotulinumtoxinA enjeksiyonunun etkisi.....	55
Tablo 4-5. Migren hastalarında MIDAS engellilik dereceleri ve OnabotulinumtoxinA enjeksiyonunun etkisi.....	56
Tablo 4-6. Migren hastalarında görsel analog ağrı ölçeğine göre en hafif ağrı dereceleri (VAS-minimum) ve OnabotulinumtoxinA enjeksiyonunun etkisi.....	58
Tablo 4-7. Migren hastalarında görsel analog ağrı ölçeğine göre en şiddetli ağrı dereceleri (VAS-maksimum) ve OnabotulinumtoxinA enjeksiyonunun etkisi.....	58
Tablo 4-8. Hastaların NSAID ve triptan kullanım sayısı	59
Tablo 4-9. NSAID ve triptan kullanımına OnabotulinumtoxinA enjeksiyonunun etkisi	59
Tablo 4-10. Migren ve kontrol gruplarında Beck depresyon ve anksiyete ölçeği puanları	60
Tablo 4-11. Migren grubunda Beck depresyon ölçeği puanları ve OnabotulinumtoxinA tedavisi ile değişimi.....	60
Tablo 4-12. Migren grubunda Beck anksiyete ölçeği puanları ve OnabotulinumtoxinA tedavisi ile değişimi.....	61

Tablo 4-13. Hastalarda son baş ağrısı sırasındaki allodini sorgulaması ve OnabotulinumtoxinA tedavisi ile değişimi	61
Tablo 4-14. Migren hastaları ve kontrol grubunda allodini ölçeği puanları	62
Tablo 4-15. Migren grubunda allodini ölçeği puanları ve OnabotulinumtoxinA tedavisi ile değişimi	62
Tablo 4-16. Kantitatif duyuşal test bulguları	63
Tablo 4-17. Sıcak ve soğuk eşik algılama eşik değeri açısından sağ ve sol taraf farkı	63
Tablo 4-18. Migren grubunda OnabotulinumtoxinA tedavisinin kantitatif test bulgularına etkisi...	64
Tablo 4-19. Allodini ile sıcak ve soğuk algılama eşik değeri arasındaki korelasyon.....	64
Tablo 4-20. Sağ ve sol VEP latansları.....	65
Tablo 4-21. Sağ ve sol VEP amplitüdüleri	67
Tablo 4-22. Sağ ve sol VEP habitüasyonu	68
Tablo 4-23. Migren ve kontrol grubunda VEP amplitüdüleri.....	71
Tablo 4-24. Baş ağrısı tarafına göre VEP amplitüdüleri.....	73
Tablo 4-25. Migren hastalarında VEP habitüasyonu incelemesinde amplitüdüleri ağrı tarafı ve inceleme zamanına göre değişimi	75
Tablo 4-26. Migren hastalarında son atağın baş ağrısı tarafına göre VEP amplitüdüleri.....	78
Tablo 4-27. Baş ağrısı tarafına göre VEP amplitüdülerindeki düşme yüzdeleri	78

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1. Migren patogenezi ve klinik korelasyonları	23
Şekil 3-1. Çalışmanın akış şeması.....	41
Şekil 3-2. VEP kaydı.....	44
Şekil 3-3. VEP incelemesi..	45
Şekil 3-4. Kantitatif duyuşal test. T	46
Şekil 3-5. Kantitatif duyuşal test.....	46
Şekil 3-6. 4-2-1 algortması (A) ve termal eşiklerin belirlenmesi (B) (www.wrmed.com adresinden alınmıştır).....	47
Şekil 3-7. Migren hastalarımızdan birinin sağ alın bölgesinden yapılan soğuk algılama eşığı ölçümü.	48
Şekil 3-8. Kronik migren profilaksisinde PREEMPT protokülünde yer alan OnabotulinumtoxinA enjeksiyon noktaları	49
Şekil 4-1. Migren hastalarında baş ağrılı gün sayısı ve OnabotulinumtoxinA enjeksiyonunun etkisi.	53
Şekil 4-2. Migren hastalarında görsel auralı atak sayısı ve OnabotulinumtoxinA enjeksiyonunun etkisi.	54
Şekil 4-3. Migren hastalarında kütanöz allodinin eşlik ettiğı atak sayısı ve OnabotulinumtoxinA enjeksiyonunun etkisi.....	55
Şekil 4-4. MİDAS ölçeğı engellilik seviyesi ve OnabotulinumtoxinA enjeksiyonunun etkisi.	56
Şekil 4-5. Görsel ağrı ölçeğinde en düşük (VAS-minimum) ve en yüksek ağrı (VAS-maksimum) dereceleri ve OnabotulinumtoxinA enjeksiyonunun etkisi.	57
Şekil 4-6. Sağ ve sol VEP latansları.	66
Şekil 4-7. Sağ ve sol VEP amplitüdleri.....	67
Şekil 4-8. Sağ VEP habitüasyonu.	69
Şekil 4-9. Sol VEP habitüasyonu.....	69
Şekil 4-10. Migren ve kontrol grubunda VEP habitüasyonu.	72
Şekil 4-11. VEP habitüasyonu araştırmasında N75-P100 amplitüdlerinin bloklara göre değışimi..	73
Şekil 4-12. VEP habitüasyonu araştırmasında P100-N145 amplitüdlerinin bloklara göre değışimi.	74
Şekil 4-13. VEP habitüasyonu araştırmasında “ortalama” VEP amplitüdlerinin bloklara göre değışimi.....	74

Şekil 4-14. Baş ağrısı tarafı ve inceleme zamanına göre N75-P100 amplitüd değeri için habitüasyon.	76
Şekil 4-15. Baş ağrısı tarafı ve inceleme zamanına göre P100-N145 amplitüd değeri için habitüasyon.	76
Şekil 4-16. Baş ağrısı tarafı ve inceleme zamanına göre ortalama VEP amplitüd değeri için habitüasyon.	77



SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

ANOVA: Varyans analizi (Analysis of variance)

BAÖ: Beck anksiyete ölçeği

BDÖ: Beck depresyon ölçeği

BoNT/A: A tipi botulinum toksini (onabotulinumtoxinA, Botox®)

DETAE: Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü

Dysport®: AbobotulinumtoxinA

EM: Epizodik migren

EEG: Elektroensefalografi

FDA: Amerikan gıda ve ilaç dairesi (food and drug administration)

ICHD-3: Üçüncü uluslararası baş ağrısı sınıflaması (International classification of headache disorders, 3rd edition)

IHS: Uluslararası Baş Ağrısı Derneği (International Headache Society)

İUP: İşitsel Uyarılma Potansiyelleri

JND: Fark edilebilen en küçük ısı değişimleri (Just noticeable differences)

KA: Kütanöz allodini

KM: Kronik migren

KYD: Kortikal yayılan depresyon (cortical spreading depression, CSD)

MA'lı: Auralı migren

MA'sız: Aurasız migren

MIDAS: Migren engellilik değerlendirme ölçeği (Migraine Disability Assessment Questionnaire)

NSAID: Steroid olmayan anti-inflamatuar ilaç (non-steroidal anti-inflammatory drug)

PREEMPT: III. faz migren profilaksi tedavisi değerlendirme araştırması (PHASE III research evaluating migraine prophylaxis therapy)

QST: Kantitatif duyuşal test (quantitative sensory testing)

SNAP-25: Sinaptozomal sinirle ilişkili protein 25 (synaptosomal nerve-associated protein 25)

VEP: Görsel uyandırılmış potansiyeller (visual evoked potentials)

VAS: Görsel analog ağrı ölçeği (visual analog scale)

MEP: Motor evoked potansiyeller

TMS: Transkraniyal manyetik uyarmı (transcranial magnetic stimulation)

BAEP: Beyinsapı işitsel uyandırılmış potansiyeller (brainstem auditory evoked potential)

ÖZET

ÖZARSLAN Melek (2019). Kronik Migrenli Hastalarda Merkezi ve Çevresel Özellikli Elektrofizyolojik Parametrelerin Botulinum Toksini Enjeksiyonu Öncesi ve Sonrasındaki Değişimi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Sinir Bilimi ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

OnabotulintoxinA (BoNT/A), kronik migrenin (KM) önleyici tedavisinde etkili bir ilaçtır. Bu çalışmada, KM’de bazı kantitatif duyuşal test (QST) ve görsel uyandırılmış potansiyeller (VEP) parametrelerinin BoNT/A enjeksiyonu öncesi ve sonrasındaki değişimi ile bunun klinik bulgularla ilişkisi araştırılmıştır.

Yirmi iki KM’li kadına (yaş ortalaması $38,1 \pm 7,2$ yıl) 1 kez “III. faz migren profilaksi tedavisi değerlendirme araştırması” protokolüyle BoNT/A enjeksiyonu yapıldı. Hastalar, enjeksiyondan önceki 1-7, sonraki 28-35 ve 84-91 gün aralıklarında klinik ve elektrofizyolojik olarak değerlendirildi. 22 sağlıklı kadından oluşan kontrol grubu (yaş ortalaması $36,6 \pm 7,6$ yıl) 1 kez incelendi, enjeksiyon yapılmadı. KM grubunda baş ağrısının özellikleri ayrıntılı olarak kaydedildi; görsel analog ağrı (VAS) ve migren engellilik değerlendirme (MIDAS) ölçekleri uygulandı. Her iki grupta, allodini, Beck depresyon (BDÖ) ve anksiyete (BAÖ) ölçekleri; VEP ve QST incelemeleri yapıldı. VEP incelemesinde, habitüasyonu araştırmak amacıyla 100 trasenin averajlanmasından oluşan ardışık 6 blok alındı; bloklardaki N75, P100, N145 dalgalarının latansı; N75-P100, P100-N145 amplitüdlere ve bu iki amplitüdün ortalaması (ortalama amplitüd); 2-6. bloklardaki amplitüdlere 1. bloğa oranı değerlendirildi. QST’de sağ ve sol el sırtı; alnın sağ ve sol yarısı üzerinden sıcak ve soğuk algılama eşikleri ölçüldü.

Hastaların $22,5 \pm 6,1$ yıldır migreni vardı; ortalama $6,1 \pm 3,2$ yıldır KM gelişmişti; aylık ortalama ağrılı gün sayısı $22,1 \pm 4,0$ idi. Yirmisinin görsel auralı (ortalama 8,6/ay), tümünün kütanöz allodinili (ortalama 5,6/ay) migren atağı vardı. MIDAS puanı ortalama $3,8 \pm 0,4$ ’tü. En hafif ve en şiddetli ağrılarının VAS derecesi ortalama $4,6 \pm 1,7$ ile $9,6 \pm 0,7$ idi. Ayda ortalama $18,5 \pm 2,9$ adet NSAID ve $6,2 \pm 2$ adet triptan kullanmaktaydılar. BDÖ ve BAÖ puanları KM’lilerde (sırayla 24,1 ve 23,3) kontrol grubuna (sırayla 9,5 ve 3,5) göre yüksekti ($p < 0,001$). Allodini ölçeği puanı KM’lilerde (7,8) kontrol grubuna (1,3) göre yüksekti ($p < 0,001$). KM ve kontrol grubu arasında QST ölçümleri açısından anlamlı bir fark bulunmadı. Son baş ağrısı sırasındaki allodini varlığı ile QST parametreleri arasında korelasyon yoktu. KM’lilerde VEP amplitüdlere kontrol grubuna göre daha yüksekti; sol P100-N145 ve sol ortalama VEP amplitüd değerleri açısından anlamlı fark saptandı (sırayla p değerleri 0,039 ve 0,022). VEP’ler son baş ağrısı tarafına göre gruplandırıldığında, baş ağrısı olmayan tarafta VEP amplitüdlere en yüksekti. VEP habitüasyonu açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı. BoNT/A enjeksiyonu sonrasında baş ağrısı sıklığı ve şiddeti azaldı ($p < 0,001$); görsel auralı ve allodinili atak sayısı azaldı ($p < 0,001$); BDÖ ($p = 0,035$), BAÖ ($p = 0,013$) MIDAS ($p < 0,001$) ve allodini ölçeği puanları düştü ($p = 0,030$). QST parametrelerinde anlamlı bir değişim olmadı. VEP amplitüdlere arttı, habitüasyon miktarı değişmedi.

BoNT/A, baş ağrısı ve ilişkili belirtilerin giderilmesinde etkili olmuştur. KM’de daha önce epizodik migrenlilerde bildirilen VEP habitüasyonu kaybı görülmemiştir. BoNT/A sonrası VEP amplitüdlere artması, atak sayılarının azalması ile ilişkili olabilir.

Anahtar Kelimeler: Migren, VEP habitüasyonu, kantitatif duysal test, allodini, Botulinum toksini.

ABSTRACT

ÖZARSLAN Melek (2019). Variation of Electrophysiological Parameters with Central and Peripheral Characteristics Before and After Botulinum Toxin Injection in Patients with Chronic Migraine. University of Istanbul, Institute of Health Sciences, Department of Neuroscience, Master's Degree Thesis, Istanbul.

OnabotulinotoxinA (BoNT/A) is an effective drug in preventive treatment of chronic migraine (CM). The aim of this study is to search the variation of some quantitative sensory testing (QST) and visual evoked potential (VEP) parameters in CM before and after BoNT/A injection and the relation of this with clinical symptoms.

BoNT/A was injected to 22 female patients with CM (mean age 38.1 ± 7.2 years) once according to the protocole of "Phase III evaluation research of prophylactic treatment of migraine". Clinical and electrophysiological evaluations were performed between the intervals of; 1-7 days prior to the injection, 28-35 and 84-91 days after the injection. Control group that was composed of 22 healthy females (mean age 36.6 ± 7.6) were examined once, and any injections were not performed. Characteristics of the headache in CM were recorded in details; visual analogue scale (VAS) and migraine disability assessment (MIDAS) were performed. Allodynia, Beck's Depression and Anxiety Inventory (BDI and BAI), VEP and QST were examined in both groups. During the VEP examination, 6 consecutive blocks, obtained by average of 100 traces, were taken in order to search habituation. Latencies of the N75, P100, N145 waves; amplitudes of the N75-P100, P100-N145 and the average of these two amplitudes (mean amplitude); ratio of amplitudes in 2nd and 6th blocks to the amplitudes in 1st block were evaluated. Hot and cold sensation thresholds from bilateral dorsum of hands; right- and left-forehead were evaluated in QST.

The patients had migraine for a mean of 22.5 ± 6.1 years, and CM for a mean of 6.1 ± 3.2 years. They had headache a mean of 22.1 ± 4.0 days per month. 20 of the patients had migraine attacks with visual aura (mean 8.6 times per month) and all of them had migraine attacks with cutaneous allodynia (mean 5.6 times per month) Mean MIDAS score was 3.8 ± 0.4 . Mean VAS of the least and the worst pains were 4.6 ± 1.7 and 9.6 ± 0.7 respectively. Patients were using a mean of 18.5 ± 2.9 NSAID and 6.2 ± 2 triptane tablets per month. In patients; BDI ve BAI scores (24.1 and 23.3 respectively) were higher than the control group (9.5 and 3.5 respectively) ($p < 0.001$). The score of allodynia scale in patients (7.8) was higher than the control group (1.3) ($p < 0.001$). No statistically significant difference was observed between the patients with CM and the control group according to the QST. No correlation was found between the presence of allodynia during the last headache and the QST parameters. VEP amplitudes in CM group were higher than the control group; statistically significant difference was found according to left P100-N145 and left mean VEP amplitude values ($p = 0.039$, $p = 0.022$ respectively). When VEPs were classified according to the last headache side, VEP amplitudes were higher in the none headache side. According to VEP habituations, no significant difference was found between the groups. After the BoNT/A injection, the frequency and the severity of the headache decreased ($p < 0.001$); attacks with visual aura and allodynia decreased ($p < 0.001$); BDI ($p = 0.035$), BAI ($p = 0.013$), MIDAS ($p < 0.001$) and score of allodynia scale ($p = 0.030$) decreased. There was no significant difference in the QST parameters. VEP amplitudes increased, amount of habituation did not change.

BoNT/A was effective to eliminate headache and related symptoms. Loss of VEP habituation, which was reported in episodic migraine before, was not observed in CM. The increase in the VEP amplitudes after BoNT/A may be related to the decrease in the number of attacks.

Key Words: migraine, VEP habituation, quantitative sensory testing, allodynia, Botulinum toxin

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Migren, toplumda sık görülen bir primer baş ağrısı tipi olup, beyindeki duyuşal, emosyonel ve otonom ağları kapsayan kompleks bir nörolojik bozukluktur. Büyük çoğunluğu epizodik migren olmak üzere migrenli hastalarda elektrofizyolojik bazı ölçümlerin, sağlıklı kontrollerden farklı olduğu bildirilmiştir (**Coppola G, 2019**). Bunlardan biri migrenlilerde, interiktal dönemde, görsel uyandırılmış potansiyeller (VEP) incelemesinde kaydedilen kortikal potansiyel amplitüdlerinin yüksek olması (**Shibata K, 1997, 1998, 2005; Oelkers R, 1999; Coutin-Churchman P, 2003; Zaletel M, 2005; Sand T, 2008, 2009**) ve normalde görülen habitüasyonun görülmemesidir (**Schoenen J, 1995; Coppola G, 2007, 2010, 2012, 2013, 2015, 2016; Strigaro G, 2015**). Bu bulgular hem auralı hem de aurasız migreni olan hastalarda gösterilmiştir. Ancak migrenli hastalarda normal kontrollerle benzer şekilde VEP habitüasyonu gösterilen çalışmalar da mevcuttur (**Omland PB 2013, 2015**) Kronik migrenli hastalarda yapılan çok az sayıda çalışma vardır. Bunlarda iktal dönemle benzer bulgular elde edilmiştir (; VEP habitüasyonu kaybı daha azdır/yoktur.

Migrenli hastalarda allodini çok sık görülen bir belirtidir (**Ashkenazi A, 2007; Lipton RB, 2008**). Özellikle migren kronikleştikçe kütanöz allodini görülme sıklığı artar. Kantitatif duyuşal test (QST) ile migrenli hastalarda, basınç algılama ve ağrı eşiği, sıcak-soğuk algılama ve ağrı eşikleri, elektrik algılama ve ağrı eşiği, mekanik algılama ve ağrı eşiği ile duyuşal eşikler çok sayıda çalışma ile test edilmiştir (**Averbuch HN, 2018**). Bu çalışmaların bir kısmında migren hastaları ve sağlıklı kontroller arasında test edilen duyu türleri açısından fark bulunmamıştır. Bir kısmında ise genellikle son migren atağındaki allodinili tarafla uyumlu baş bölgesinde (çok azında ise elde) basınç algılama ve ağrı eşiği, sıcak-soğuk algılama ve ağrı eşiklerinde azalma veya sıcak algılama ve ağrı eşiğinde artış bulunmuştur. Bazı çalışmalarda baş ağrısı tarafında soğuk/sıcak algılama eşiklerinde düşme olduğu gösterilmiştir.

Onabotulintoxin A (BoNT/A), kronik migrenin önleyici tedavisinde üçüncü basamakta kullanılan etkili bir ajandır. BoNT/A'nın baş ağrısı yanısıra eşlik eden belirtiler üzerinde de etkili olduğu bildirilmiştir.

Tüm bu bulgulardan yol çıkılarak çalışmamızda,

1. Kronik migrenli hastalar ile sağlıklı kontroller arasında
 - a. QST'de saptanan sıcak ve soğuk algılama eşikleri;

- b. VEP amplitüdleri, VEP habitüasyonu açısından fark olup olmadığı
2. III. faz migren profilaksi tedavisi değerlendirme araştırması (PHASE III Research Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy, PREEMPT) protokolü ile yapılan tek BoNT/A tedavisinin kronik migrenli hastalardaki ağrı, migrene bağlı engellilik, depresyon ve anksiyete belirtileri, görsel aura, allodini, QST ve elektrofizyolojik bulgulara etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Migren ve Kronik Migren Tanımı, Migren Sınıflaması

Migren, karakteristik özellikleri olan, ikinci en sık görülen, birincil (primer) tip bir baş ağrısı sendromudur. Migren tanısı, Uluslararası Baş Ağrısı Derneğinin (The International Headache Society; IHS) oluşturduğu sınıflama ve tanı kriterleri esas alınarak konulur. Bu kriterlere göre baş ağrısının uygun tedavi edilmediğinde 4-72 saat sürebilen, zonklayıcı karakterde olması temel özelliktir. Hastanın nörolojik muayenesi ve nörogörüntüleme bulgularının normal olması gerekir. Migren tipi baş ağrısı çocukluk ve erken ergenlik döneminde genellikle iki yanlı iken daha ileri yaşlarda tek yanlı olma eğilimindedir. Ağrı genellikle frontotemporal bölgede görülür **(IHS, The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, 2018)**.

Uluslararası Baş Ağrısı Derneği'nin son baş ağrısı tanı kriterleri 2018'de yayınlanmıştır: Üçüncü uluslararası baş ağrısı sınıflaması (The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, ICHD-3) **(IHS, The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, 2018)**. Bu sınıflama **Tablo 2-1**'de verilmiştir. Buna göre migrenin 6 alt tipi olmakla birlikte 2 ana tip esastır: Aurasız migren (eskiden kullanılan deyimle yaygın migren, basit hemikrania) ve auralı migren (eskiden kullanılan deyimle klasik migren). Aurasız migrende karakteristik özelliklere sahip baş ağrısı ve ilişkili belirtiler söz konusudur; tanı kriterleri **Tablo 2-2**'de gösterilmiştir. Auralı migrende ise baş ağrısı ile beraber olan geçici fokal nörolojik bulgular mevcuttur. Aura, görsel (noktalanmalar, ışık çakmaları, zigzaglar, görme bulanıklığı, mikropsi), duyuşsal (parestezi, hipoestezi, ataksi), motor (kore, dizatri) veya psikolojik (duygudurum değişiklikleri, kişilik bozuklukları) olabilir. Migren aurası; 5-60 dakika arası sürebilir. Aura, baş ağrısının öncüsü olabilir veya baş ağrısına eşlik edebilir. Auralı migren tanı kriterleri **Tablo 2-3**'te yazılmıştır.

Tablo 2-1. Uluslararası baş ağrısı derneğinin baş ağrısı sınıflaması

-
1. Migren
 - 1.1. Aurasız migren
 - 1.2. Auralı migren
 - 1.2.1. Tipik auralı migren
 - 1.2.1.1. Baş ağrılı tipik aura
 - 1.2.1.2. Baş ağrısız tipik aura
 - 1.2.2. Beyin sapı auralı migren
 - 1.2.3. Hemiplejik migren
 - 1.2.3.1. Familial hemiplejik migren (FHM)
 - 1.2.3.1.1. Familial hemiplejik migren tip 1 (FHM1)
 - 1.2.3.1.2. Familial hemiplejik migren tip 2 (FHM2)
 - 1.2.3.1.3. Familial hemiplejik migren tip 3 (FHM3)
 - 1.2.3.1.4. Familial hemiplejik migren, diğer lokuslar
 - 1.2.3.2. Sporadik hemiplejik migren (SHM)
 - 1.2.4. Retinal migren
 - 1.3. Kronik migren
 - 1.4. Komplikeşyonlu migren
 - 1.4.1. Migren statusu
 - 1.4.2. İnfarkt olmaksızın ısrarlı aura
 - 1.4.3. Migrenöz infarkt
 - 1.4.4. Migren aurasının tetiklediğı nöbetler
 - 1.5. Olası migren
 - 1.5.1. Aurasız olası migren
 - 1.5.2. Auralı olası migren
 - 1.6. Migrenle ilişkili olabilen epizodik sendromlar
 - 1.6.1. Tekrarlayıcı gastrointestinal bozukluklar
 - 1.6.1.1. Siklik kusma sendromları
 - 1.6.1.2. Abdominal migren
 - 1.6.2. Benign paroksizmal vertigo
 - 1.6.3. Benign paroksizmal torticollis
-

Tablo 2-2. Uluslararası baş ağrısı derneğinin aurasız migren tanı kriterleri

-
- A. B-D'yi karşılayan en az 5 atak
 - B. 4-72 saat süreli baş ağrısı (tedavi edilmediğinde ya da tedavi yetersiz kaldığında)
 - C. Baş ağrısı aşağıdaki 4 özellikten en az ikisine sahip olmalıdır:
 - 1. Tek taraflı yerleşim,
 - 2. Zonklayıcı,
 - 3. Orta veya şiddetli ağrı,
 - 4. Günlük fiziksel aktiviteyle artış göstermeli veya günlük fiziksel aktiviteyi engellemeli
 - D. Baş ağrısı sırasında aşağıdakilerden en az biri olmalıdır:
 - 1. Bulantı ve/veya kusma
 - 2. Fotofobi ve fonofobi
 - E. Baş ağrısı ICHD-3'teki başka tanılara daha çok uymamalı
-

Tablo 2-3. Uluslararası baş ağrısı derneğinin auralı migren tanı kriterleri

-
- A. B-D'yi karşılayan en az 2 atak
 - B. Geri dönüşlü bir veya daha fazla aura:

Görsel

- 1. Duyusal
 - 2. Konuşma ve/veya lisan
 - 3. Motor
 - 4. Beyinsapı
 - 5. Retinal
 - C. Aşağıdaki 6 özellikten en az üçü olmalı
 - 1. En az bir aura semptomu ≥ 5 dk gibi bir sürede yavaşça yayılır
 - 2. İki veya daha fazla aura belirtileri sırayla ortaya çıkar
 - 3. Her bir aura belirtisi 5-60 dk sürer
 - 4. En az bir aura belirtisi tek yanlıdır
 - 5. En az bir aura belirtisi pozitifdir
 - 6. Aurada, baş ağrısından 60 dk önce başlar veya baş ağrısına eşlik eder
 - D. Baş ağrısı ICHD-3'teki başka tanılara daha çok uymamalı
-

Uygun ve yeterli tedaviye rağmen bazı migrenlilerin ataklarının sıklığında, süresinde artma ve bu ağrının günlerce devam etmesi söz konusu olabilir. Bu durum kronik migren (KM) olarak adlandırılır. Çalışmamızın ana konusu olan KM, ICHD-3'e göre şöyle tanımlanmıştır (**Tablo 2-4**): Üç aydan fazla süredir, ayda 15 veya daha fazla gün baş ağrısı vardır ve bu baş ağrısının en az 8 günü migren karakterindedir. Baş ağrısı özellikleri, IHSC-3 sınıflamasındaki diğer tanılara (en sık kronik gerilim tipi baş ağrısı, aşırı ilaç kullanımı baş ağrısı ile karışır) daha fazla uygun olmamalıdır (**IHS, The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, 2018**).

Tablo 2-4. Uluslararası baş ağrısı derneğinin kronik migren tanı kriterleri

-
- A. Üç aydan fazla süre boyunca, ayda 15 veya daha fazla gün baş ağrısı (migrenöz veya gerilim tipi) olmalı ve B-C kriterlerini karşılamalı
 - B. Geçmişte, aurasız migrenin B-D veya auralı migrenin B-C kriterlerini karşılayan en az 5 atağı olan hastada ortaya çıkan
 - C. Üç aydan fazla süre boyunca, ayda 8 gün aşağıdaki herhangi bir kriteri karşılayan,
 - 1. Aurasız migrenin C ve D kriterleri
 - 2. Auralı migrenin B ve C kriterleri
 - 3. Hasta tarafından başlangıçta migren olduğuna inanılması ve triptan veya ergo deriveleri ile geçmesi
 - D. Baş ağrısı ICHD-3'teki başka tanılara daha çok uymamalı
-

Aurasız migrenli hastalarda ilerleyen yaşlarda KM gelişme ihtimali daha yüksek orandadır. KM gelişimi duyarlı bireylerde aylar hatta yıllar içinde olabilir. Hastaların baş ağrıları ilerleyen yaşlarda sıklaştıkça, baş ağrısına eşlik eden diğer belirtilerin (fotofobi, fonofobi ve bulantı-kusma gibi) şiddeti ve sıklığı azalır (**Silberstein SD, 2002**). Zaman içerisinde baş ağrılarının tedaviye cevabı azalır ve hastanın engellilik seviyesi artar. KM tanısına varmadan önce tüm etiyolojik nedenlerin dışlanması gereklidir. KM'nin kronik günlük baş ağrılarından farklı yapıda olup olmadığı veya epizodik migrenden dönüşen migren formu ya da tamamen bunlardan bağımsız patofizyolojik bir tablo mu olduğu konusu bilinmemektedir (**Lipton RB, 2000**).

Migren prevalansı, %2,6 ile %21,7 arasında değişen oranlarda bildirilmiş olup ortalama %12 dolayındadır. Prevalans ülkeden ülkeye; aynı ülkede çalışmadan çalışmaya değişir (**Yeh WZ, 2018**). Kadınlara daha sık görülür. Türkiye'de yapılan toplum bazlı ulusal bir çalışmada 18-65 yaş arası bireylerde 1 yıllık kesin migren prevalansı %16,4 (%24,6 kadın; %8,5 erkek) olarak tespit

edilmiştir. Bu grupta en sık görülen migren tipi aurasız olanı olup %3,5’u auralı migren, %0,4’ü KM, %1,3’ü aşırı ilaç kullanımı sonucu olası kronik migren tanısı alan hastalardan oluşmuştur **(Ertas M, 2012)**.

Kronik migrenin dünya genelinde görülme oranı uygulanan tanı kriterlerine göre değişir; eski baş ağrısı sınıflamaları ile yapılan çalışmalarda %1-5 civarında olmakla birlikte sıkı tanı kriterleri uygulandığında %0,7 dolayında olduğu saptanmıştır **(Natoli JL, 2010)**. Bir başka epidemiyoloji çalışmasında da tedavi edilmeyen migrenlerin %2’sinin KM’ye dönüştüğü bildirilmiştir **(Lipton RB, 2011)**.

2.2. Migren Patofizyolojisi

Migren; etiyojisi kesin bilinmemekle birlikte, genetik ve çevresel faktörlerin beraber rol oynadığı kompleks bir hastalıktır. Çoğu hastada, ailede migren öyküsünün olması ve ikiz çalışmaları bu genetik yatkınlığı desteklemektedir. Familial hemiplejik migren tiplerinde saptanan gen mutasyonları genetik temeli destekleyen en önemli bulgulardandır **(Yeh WZ, 2018; Rasmussen BK, 1991)**

Migrenin patogenezi, henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. 1940’larda ilk olarak trigeminovasküler teori ortaya atılmıştır. Zaman içerisinde nöral ve nörovasküler teoriler geliştirilmiştir. Migren baş ağrısı ve migren aurasının, kemirgenlerde trigeminovasküler afferentlerin kortikal yayılımı ile aktive olması sonucu, kortikal meningeal ile beyin sapı yolakları ve bunlarla bağlantılı nörotransmitterlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir. İntrakranal vazokonstriksiyon sonucu oluşan oligeminin de migren aurasından sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bunu sonrasında vazodilatasyon fazı izler ve perivasküler nosiseptif sinirlerin uyarılması ile baş ağrısı meydana gelir **(Moskowitz MA, 1993, 2002; Chawla J, 2019)**.

Yeni teknolojilerin ortaya çıkmasıyla, intrakraniyal kan akımı paternlerinin vasküler teoriyle tutarsız olduğu anlaşılmıştır. Böylelikle vasküler teoriyi, nörovasküler teori izlemiştir. Nörovasküler teori, migrende bir dizi nöral ve vasküler olayın birarada olduğunu göstermektedir. Bu teoride; atakları başlatan nedenin trigemino-vasküler sistemin uyarılması olduğu yönündedir. Trigeminal sinir, oftalmik dalı aracılığı ile pia, araknoid ve dura materdeki damarları innerve etmektedir. Bu aksonların aktivasyonu ile nöropeptidlerin perivasküler bölgeye salınması ile vazodilatasyon; kan akımı artışı ve protein ekstrasvazasyonu sonucu nörojenik inflamasyon oluşur. 5-HT ve katekolaminin gibi bazı nöromediatörlerin etkisi sonucu intrakranial ve ekstrakranial damar yapılarında birtakım değişiklikler olmakta ve hassas reseptörlerin de aktive olmasıyla enflamatuvar bir yanıt meydana gelmekte ve bu da ağrıyı başlatmaktadır **(Bolay H, 2002; Chawla J, 2019)**.

Migren ağrısı başlamadan önce, özellikle de oksipital kortekste, bir nöronal hipereksitabilite durumu mevcuttur. Bu durum, migrenli beynin baş ağrısına karşı duyarlılığını açıklar. Fonksiyonel magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) çalışmaları, migren atağında kortikal oksipital yapılar kadar beyin sapı yapılarının da aktive olduğunu göstermektedir. Triptanların kullanımından sonra beyin sapı bulgularında değişiklikler olması ya da baş ağrısına neden olan aktivasyonunun ortadan kalkması, migrende bu yapıların etkilendiğinin kanıtıdır. Migrenlilerdeki MRG spektroskopisi çalışmaları yüksek enerjili fosfatların azalmış olduğu, enerji metabolizmasında bir defektin olduğu sonucuna varılmıştır. Migren patogenezindeki ilk çalışmalarda, serotonin olmak üzere birçok nörotransmitterin sorumlu olduğu düşünülürken sonraları dopaminerjik sistem üzerinde de durulmuştur. Farmakolojideki yeni gelişmeler, dopaminerjik nörotransmisyonun migrende major patofizyolojik komponentlerden biri olduğunu göstermiştir **(Nagel-Leiby S, 1990; Hadjikhani N, 2001)**.

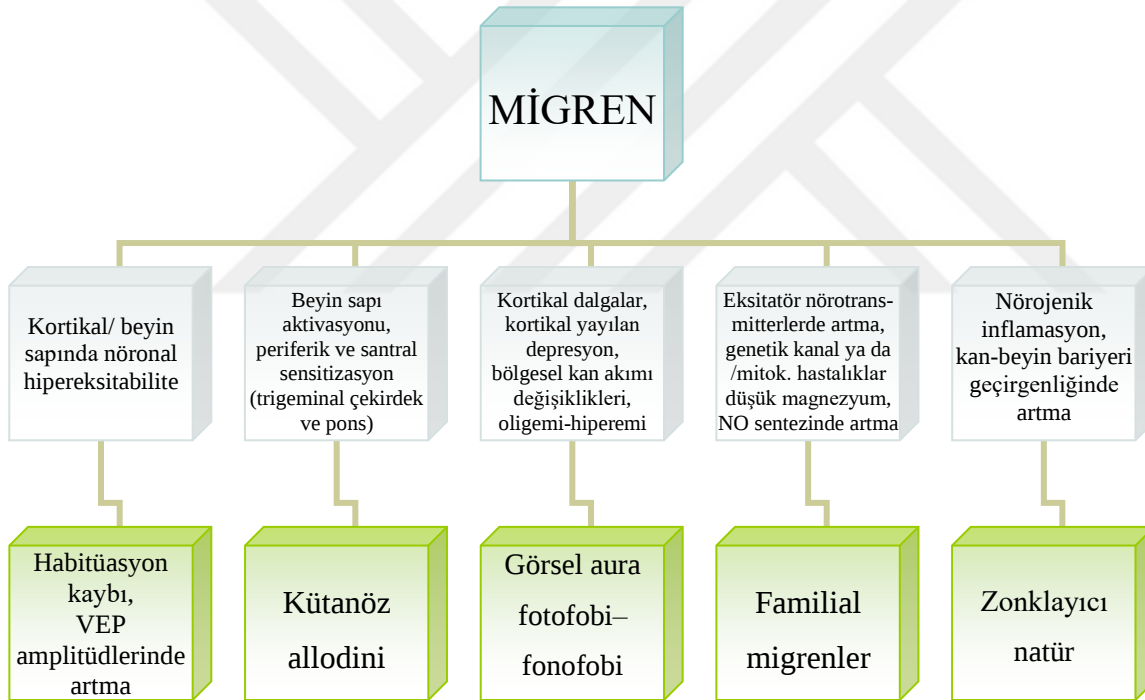
Bir başka migren teorisi olan nöronal teoride; migren ağrılarının neden kronikleştiğini açıklayan farklı bir patogeneze söz edilmektedir. Bu görüşe göre, biyokimyasal düzeyde glutamat, glisin gibi transmitterler ve tirozin metabolizmasındaki değişiklikler kronik migren oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Fonksiyonel açıdan da migren atağı sırasında gelişen santral sensitizasyonun atakların sıklığı ile süreklilik kazanması sonucunda allodini ve kronik migren oluştuğu kabul edilmektedir. Opioid analjeziklerle yapılan yeni çalışmalar, kronik opioid kullanımının glial hücreler üzerindeki reseptörleri aktive ederek ağrıya artışa yol açabileceğini işaret etmektedir. Hiperaljezi, bir başka deyişle yinelenen baş ağrıları ile nosiseptif yolların yinelenen aktivasyonuna bağlı oluşan bir santral sensitizasyon sonucu oluşur **(D'Andrea G, 2013)**.

Kortikal yayılma depresyon teorisi (KYD), migren aurasının mekanizmasını daha iyi açıklamak için ortaya atılmıştır. Hipereksitabl nöronal yapıların, genetik yatkınlık ile etkilenen bazı tetikleyicilerle uyarılması sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Son zamanlardaki migren çalışmaları, migren aurasının bir nöronal disfonksiyona bağlı olduğunu ve iskemiye değil KYD sonucunda oluştuğunu göstermektedir. Bu KYD dalgasının klinik ifadesi "aura fazı"dır. Her ne kadar KYD migren aurasına sebep oluyor gibi görünse de burada oluşan oligemi bazen klinik olarak sessiz kalabilir (aurasız migren). Bu olayda aura semptomları için belli bir eşik gerekiyor olabilir. KYD ile trigeminovasküler sistemin aktivasyonunu izleyerek dural kan damarlarında enflamasyon oluşur, böylece nosiseptif nöronlarda ağrı uyarıcı vazodilatasyonun salınmasına yol açarak vazodilatasyon olur. Vazodilatasyonun periferik ve santral düzeyde trigeminal sistemin sensitizasyonu sonucu oluşan duysal girdiler ikinci sıra nöronlarla talamusa projekte olurlar.

Talamustaki sinapstan sonra kortekse ulaşan uyarılarla ağrı başlar. Bunu ekstrakraniyal arterlerin vazodilatasyonu takip ederek migren atağını başlatır (Bolay H, 2005; Karatas H, 2013; Tfelt-Hansen PC, 2010; Chawla J, 2019).

Nitrik Oksit (NO) teorisinde ise; serbest radikal özelliğinde bir molekül olan ve nöronlarda oksijen taşıma görevi yapan NO'nın, kan damarlarından, perivasküler sinir sonlanmalarından veya beyin dokusundan salınarak migren ataklarını başlattığı düşünülmektedir. Migrende yalnızca trigeminal sistemde değil, beyin sapı, hipotalamik, talamik ve meningeal yapılara ek olarak, subkortikal ve nörovasküler aminojenik sistemlerde de patoloji olduğu yönündedir. Kronik yayılan depresyon, potasyum yükseliği gibi birtakım durumlardan etkilenerek NO salınımını olumsuz yönde etkileyebilmektedir (Obrenovitch TP, 2002; Bolay H, 2002).

Migren patogenezi ile ilgili teoriler ve klinik korelasyonları Şekil 2-1'de özetlenmiştir.



Şekil 2-1. Migren patogenezi ve klinik korelasyonları

2.3. Aura

Migren aurası, genellikle dakikalar süren, tek taraflı, tamamen geri dönüşümlü görsel, duyuşal veya diğer merkezi sinir sistemi semptomlarından oluşan tekrarlayan ataklardır. Çoğu zaman yavaş yavaş gelişir (≥ 5 dk). Aurayı izleyen 60 dk içinde genellikle baş ağrısı ve buna bağlı migren semptomları izler **(IHS, The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, 2018)**.

Auralar, görsel, duyuşal, konuşma ve/veya lisanla ilgili, motor, beyinsapı bulguları şeklinde ve retinal olabilir. Bir aura semptomu 5-60 dk sürer. Bir hastada 3 aura varsa 3x 60 dk sürebilir. Motor auralar 72 saate kadar uzayabilir. Görsel aura en sık görülen aura olup “auralı migren” i olan hastalarda %90’ı aşan oranlarda görülür. Genellikle bir güçlendirme spektrumu olarak ortaya çıkar: odak noktasının yakınında kademeli olarak sağa veya sola yayılabilen ve açılı bir parıldayan kenarı ile yanall olarak dışbükey bir şekle bürünerek mutlak veya değişken derecelerde göreceli skotom bırakan bir zikzak şekildir. Diğer durumlarda, pozitif fenomenin eşlik etmediği skotom oluşabilir; genellikle akut başlar, yavaş yavaş büyür. Çocuklarda ve ergenlerde aura, daha az tipik olmakla beraber iki taraflı görsel belirtiler ile ortaya çıkabilir **(IHS, The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, 2018)**.

2.4. Kütanöz Allodini

Kutanöz allodini (KA); Burstein ve arkadaşları tarafından ilk kez tarif edilen bir fenomen olup, cilt yüzeyini zedelemeyen ve kalıcı bir zarar oluşturmadan, herhangi bir uyarıcı tarafından meydana gelen geçici bir ağrı veya rahatsızlık olarak tanımlanabilir. Trigeminal sistem sekonder ağrı yollarının migren atağı sırasında hassaslaşması ile dura ve periorbital bölgedeki nöronların duyarlılığında artma ve uyarılara karşı hipersensitivite sonucu geliştiği düşünülmektedir. KA, daha önce tarif edilen nörovasküler olaylarla birlikte, beyindeki merkezi yolların duyarlılaştırılmasının migren ağrısına aracılık ettiğini göstermektedir. **(Burstein R, 2000; Schwedt TJ, 2010)**.

Migren hastalarında hem mekanik hem de termal KA bulunabilir. KA’yi daha objektif olarak ortaya koymak ve migrenli hastaların izleminde kullanmak için, kantitatif duyuşal testten (Quantitative Sensory Testing; QST) faydalanılmaktadır. Mekanik allodini, cilde uygulanan hafif fırça (dinamik) ve sabit basınç (statik) uyarıları ile saptanabilir. Termal allodini için sıcak ve soğuk algılama ve ağrı eşikleri test edilir. **(Burstein R, 2000; Lopinto C, 2004; Ashkenazi A, 2007)**.

Baş bölgesindeki KA, akut migren ataklarının %60-80'ine eşlik eder (**Ashkenazi A, 2007; Lipton RB, 2008**). KA'nin migrenli hastalarda görülmesi diğer birçok parametre gibi migren hastalığının kronikleştiğinin göstergesi olabilir. Migren hastalarında KA, baş ağrılarının uzaması ve sıklaşması ile eş zamanlı olarak ineriktal dönemde daha belirgin olarak görülmektedir (**Yalın Ö, 2017**).

KA'nin triptan (5HT1B/1D agonistleri) tedavisine dirençli olduğu bildirilmiştir. Allodinili hastalarda triptanların, KA başlamadan önce verilmesinin başladıktan sonra verilmesine göre, baş ağrısını geçirmede daha etkili olduğu gösterilmiştir (**Burstein R, 2004**).

2.5. Migrende Tedavi

2.5.1. Migrende genel tedavi ilkeleri

Migren tedavisi akut atak ve profilaktik tedavi olarak ikiye ayrılır. Seçilen ilacın en önemli özelliği etkinliğidir. Akut tedavide amaç hızlı ve atağa uygun tedavi iken profilaktik tedavide amaç, atakların sıklığını en azından %50 azaltmak ve günlük yaşam aktivitesini bozan atak süresini en aza indirmektir (**Bıçakcı S, 2018**).

Akut tedavide, streoid olmayan anti-inflamatuar (NSAID), ergo türevi ve triptan grubu ilaçlar kullanılır. Tedaviye antiemetik ya da kortikosteroid eklenebilir. Aylık atak sıklığı üç veya daha fazla olan hastalarda profilaktik tedavi önerilir. Migren profilaksisine geçişte atak sıklığının yanı sıra, akut tedavinin etkisiz olması ve akut tedaviye engel olan komorbid hastalıkların varlığı, analjezik aşırı kullanımı ve atağın kalıcı nörolojik sekel bırakması olasılığı bulunması gibi diğer faktörler de göz önünde tutulur. Profilakside monoterapi esastır. Migren profilaksisinde beta-blokerler, antidepresanlar ve antiepileptikler kullanılır. Bu tedavilere ilaveten riboflavin, Koenzim Q10 ve Magnezyumda kullanımı da etkili olabilir (**Silberstein SD, 2015**). KM tedavisinde; özellikle en az iki farmasotik ajanla yapılan profilaktik tedaviye cevap vermeyen şiddetli komplike migrenlerde OnabotulinumtoxinA tedavisi endikedir (**Silberstein S, 2000**)

2.5.2. Migrenin önleyici tedavisinde A tipi botulinum toksini

2.5.2.1. A tipi botulinum toksininin etki mekanizması ve migrendeki etkisi

Clostridium botulinum tarafından sentezlenen botulinum toksini nöromüsküler kavşakta presinaptik keseciklerden asetil kolin salınımını engeller. Bakteri, 9 tip toksin salgılar. A ve B tipleri tedavide kullanılır. Türkiye'de A tipi botulinum toksini (BoNT/A) içeren iki preparat bulunmaktadır: Botox® (OnabotulinumtoxinA) ve Dysport® (AbobotulinumtoxinA). BoNT/A

nöromusküler bileşkede, presinaptik sinir terminalinde bulunan asetil kolin içeren kesecikleri membrana taşıyan proteinlerden sinaptozomal sinirle ilişkili protein 25 (synaptosomal nerve-associated protein 25; SNAP-25) inhibe eder. Bu şekilde kaslarda geri dönüşümlü bir felç meydana gelir. Uygulamadan 2-4 hafta sonra etkisi en yüksek düzeye gelir, 3-4 ay sonra oluşan aksonal filizlenme etkiyi sonlandırır ve nöromusküler ileti düzelir. BoNT/A'nın, ekzokrin bezler ve düz kaslarla ilişkili eferent otonomik sinirleri de bloke ettiği gösterilmiştir. Sadece kas felci BoNT/A'nın ağrı giderici özelliğini açıklayamamaktadır. BoNT/A'nın aynı zamanda periferik ve santral sensitizasyonu azalttığı bilinmektedir. Birçok çalışmada BoNT/A'nın aktif hale gelen duysal sinir uçlarından salınan, inflamatuvar ağrının önemli mediyatörlerini inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu inhibisyon ile nörojenik inflamasyon ve periferik sensitizasyon önlenmektedir. Böylece periferden santral sinir sistemine ulaşan ağrı sinyalleri azalır **(Dolly O ve ark., 2003)**. Periferik sensitizasyonunun inhibe edilmesinin santral sensitizasyonu da azalttığı düşünülmektedir **(Ramachandran R ve ark., 2014)**. BoNT/A'nın lokal sinir sonlanmalarında blokaj yaptığı ve aksonal transportla trigeminal ganglion ve dural afferentlere de etki ettiği sanılmaktadır **(Lacković Z ve ark., 2016)**.

2.5.2.2. Migrenin önleyici tedavisinde A tipi botulinum toksini ile yapılan çalışmalar

Migrenin önleyici tedavisinde BoNT/A'nın kullanımı 1990'lı yılların sonuna dayanır. İlk çift-kör, randomize, plasebo kontrollü çalışma Silberstein ve ark. tarafından 2000 yılında bildirilmiştir **(Silberstein ve ark., 2000)**. Ayda 2 ile 8 arasında değişen sayıda auralı veya aurasız migren atağı olan 123 hasta plasebo, 25 Ü OnabotulinumtoxinA ve 75 Ü OnabotulinumtoxinA gruplarına rastgele seçilerek alınmıştır. 25 Ü OnabotulinumtoxinA'nın perikranyal enjeksiyonunun, migren sıklığını ve şiddetini, ilaç kullanımını ve kusmayı belirgin şekilde azaltan güvenli bir tedavi olduğu bulunmuştur. **Tablo 2-5**'te 2000-2019 tarihleri arasında epizodik veya kronik migren önleyici tedavisinde OnabotulinumtoxinA kullanımı ile yapılan başlıca randomize, kontrollü çalışmalar özetlenmiştir. Bu çalışmaların çoğunda OnabotulinumtoxinA'nın baş ağrısı şiddetini, sıklığını ve süresini azalttığı bulunmuştur.

Tablo 2-5. Migren önleyici tedavisinde onabotulinumtoxinA ile yapılan çalışmalar

YAZARLAR VE YIL	DENEK SAYISI	OnabotulinumtoxinA DOZU	YÖNTEM	ANA BULGULAR	MİGREN TİPİ
Silberstein ve ark. 2000	123 (12 Amerika Baş Ağrısı Merkezi)	25 Ü/ 75 Ü	Plasebo kontrollü	Migren şiddetinde belirgin azalma bulundu	Epizodik
Evers ve ark. 2004	60 (Alman Baş Ağrısı Merkezi)	16 Ü/ 100 Ü	Plasebo kontrollü	Ağrıda etkili, eşlik eden semptomlara etkili bulunmadı	Epizodik
Mathew ve ark. 2005	571 (13 Kuzey Amerika Çalışma Merkezi)	105 Ü/ 260 Ü	Plasebo kontrollü	BoNT/A enjeksiyonu sonrası baş ağrısı gün sıklığında %50'den fazla azalma bulundu	Kronik
Elkind ve ark. 2006	182 (12 Kuzey Amerika çalışma merkezi)	7.5 Ü/ 25Ü/ 50 Ü	Plasebo kontrollü	Herhangi bir etkide bulunmadı	Epizodik
Anand ve ark. 2006	90	50 Ü	Plasebo kontrollü	Orta dereceli baş ağrıların %75'inde faydalı bulundu	Epizodik
Relja ve ark. 2007	515 (20 Avrupa çalışma merkezi)	75 Ü/ 150 Ü /225 Ü	Plasebo kontrollü	Hem plasebo hem de BoNT/A ile düzelme gözlemlendi	Epizodik
Saper ve ark. 2007	232 (7 Kuzey Amerika çalışma merkezi)	25 Ü	Plasebo kontrollü	OnabotulinumtoxinA'nın belirgin etkisi gözlenmedi	Epizodik
Vo ve ark. 2007	32 (Amerika baş ağrısı merkezi)	205 Ü	Plasebo kontrollü	BoNT/A baş ağrısı şiddetine karşı koruyucu etkili bulundu	Kronik
Freitag ve ark. 2008	86 (Amerika baş ağrısı merkezi)	100 Ü	Plasebo kontrollü	Baş ağrısında BoNT/A plaseboya göre üstün bulundu	Kronik
Petri ve ark. 2009	127 (Alman nöroloji kliniği)	80 Ü /210 Ü	Plasebo kontrollü	Baş ağrısında azalma gözlemlendi	Epizodik
Aurora 2010 (PREEMPT 1)	679 (56 Kuzey Amerika çalışma merkezi)	155 Ü/195 Ü	Plasebo kontrollü	Plaseboya kıyasla etkin bulundu	Kronik
Diener 2010 (PREEMPT 2)	679 (50 Kuzey Amerika and 16 Avrupa çalışma merkezi)	155 Ü/195 Ü	Plasebo kontrollü	BoNT/A kronik migrende etkili bulundu	Kronik
Cady ve ark. 2011	59 (Amerika baş ağrısı merkezi)	300 Ü	Topiramate karşılaştırmalı	Topiramate ve BoNT benzer etki gösterdi	Epizodik
Sandrini ve ark. 2011	68 (Italian baş ağrısı merkezi)	100 Ü	Plasebo kontrollü	Migren hastalarında etkili bulundu	Kronik
Aurora ve ark. 2011	270 (20 Kuzey Amerika çalışma merkezi)	155 U/ 195 U	Plasebo kontrollü	Baş ağrılı gün sayısında belirgin düşme saptandı	Kronik
Becker ve ark., 2012	60	155 U/ 195 U	Randomize kontrollü	Baş ağrılı gün sayısında %50 azalma saptandı	Kronik

Silberstein ve ark. 2013	904 (28 Kuzey America çalışma merkezi)	155 U/ 195 U	Plasebo kontrollü	Baş ağrısı sıklığındaki değişme belirgin değildi.	Kronik
Khalil ve ark. 2014	254	155 U/ 195 U	Plasebo kontrollü	Baş ağrılı gün sayısında %50 ile %75 oranında azalma, BoNT/A enjeksiyonu, oral profilaksi ve oksipital blokaja göre daha etkili bulundu	Kronik
Aydınlar ve ark. 2017	28'i kadın, 2'si erkek	155 U/ 195 U	Randomize kontrollü	MIDAS skorunda, migren sıklığında ve triptan kullanımında anlamlı düşme saptandı	Kronik
Stark ve ark. 2019	112	155 U	Plasebo kontrollü	Baş ağrılı gün sayısında %50 azalma saptandı	Kronik

BoNT: A tipi botulinum toksini, PREEMPT: Migren Profilaksi Tedavisi III. Faz Çalışması, MIDAS: Migren engellilik değerlendirme ölçeği

2.5.3. Migrende depresyon ve anksiyeteye onabotulinumtoxinA'nın etkisi

Kronik migrenin baş ağrısı hayat kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Sadece fiziksel açıdan değil psikososyal yönden de hastayı etkileyen bir durum olduğundan KM'li hastalar oldukça depresif ve anksiyözdürler. Bu konudaki çalışmaların çoğu Beck depresyon ölçeği (BDÖ) ve Beck anksiyete ölçeği (BAÖ) kullanılarak değerlendirilmiştir. Çalışmalarda BDÖ ve BAÖ puanları sağlıklı kontrollere kıyasla yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak KM'li hastalarda; depresyonda ve anksiyete daha yüksek orandadır. **(Kim ve Park. 2014).**

2017'de Dindo N. ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, ergenlik döneminde depresyon sıklığı migreni olanlarda, olmayanlara göre yüksek bulunmuştur **(Dindo N. ve ark. 2017)**. Bunun yanı sıra, KM'lerde aylık baş ağrısı sayısı ile depresyonun ağırlığı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur **(Chu HT ve ark. 2018)**. **Tablo 2-6'**da bu konuda 2012-2018 tarihleri arasında yapılan çalışmalar özetlenmiştir.

Tablo 2-6. Migrende depresyon ve anksiyetenin sıklığı ve OnabotulinumtoxinA'nın etkisi

YAZARLAR VE YIL	DENEKLER	YÖNTEM	SONUÇLAR
Ashina ve ark. 2012	160 KM (2006)* 144 KM (2007)*	BDÖ, sosyodemografik özellikler baş ağrısı sıklığı, migren şiddeti, kütanöz allodini, anksiyete ölçekleri ile sorgulandı	Depresyonu olmayan veya hafif depresyonu olan katılımcılara göre, orta şiddette ve ağır depresyonu olanlar KM için daha yüksek riskliydi
Kim ve ark. 2014	183 EM ve 68 KM	MIDAS, BDÖ ve BAÖ Migrene Özel Yaşam Kalitesi	KM'lilerde BDÖ puanı yüksek, EM'lilerde BAÖ yüksek
Kim ve Park 2015	254 migren	Migrenli (auralı veya aurasız) hastalara atakta fotofobi, fonofobi, ozmofobi ve allodini soruldu.	KM'de baş ağrısı sıklığı ve şiddeti, ozmofobi ve allodini olanlarda olmayanlara göre daha yüksekti
Ornello ve ark. 2015	39 migren	Farklı BoNT/A dozları ile tedavi	BoNT/A tedavisine olumlu bir cevap yok. BoNT/A sonuçları doza bağlı olarak farklılık göstermedi.
Demiryurek ve ark. 2016	60 KM PREEMPT çalışması	Başlangıçta ve BoNT/A enjeksiyonundan sonraki birinci ve üçüncü ayda BDÖ	Tedavinin birinci ayında sonuç olumlu iken, üçüncü ayında olumsuzdu.
Dindo ve ark. 2017	227 (15 - 20 yaş arası)	BDÖ	Depresyon ölçekleri migreni olanlarda, olmayanlardan daha yüksek bulundu
Chu ve ark. 2018	588 KM	BDÖ, BAÖ, baş ağrısı sıklığı	BDÖ puanı ile migren sıklığı arasında pozitif korelasyon bulundu

EM: Epizodik migren, KM: Kronik migren, BAÖ: Beck anksiyete ölçeği, BDÖ: Beck depresyon ölçeği, MIDAS: Migren engellilik değerlendirme ölçeği, BoNT/A: A tipi botulinum toksini. * Çalışma sırasında 2006 da ve 2007 de KM' e dönen hasta sayısı

2.5.4. Migren Profilaksi Tedavisi III. Faz Çalışması Protokolü

OnabotulinumtoxinA (Botox®), KM tedavisinde Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'nin (Food and Drug Administration; FDA) onayını 10.03.2010'da almıştır. Bu onay 1384 yetişkin hastanın katıldığı, çok merkezli iki klinik çalışma (The Phase III Research Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy 1 ve 2; PREEMPT 1 ve 2) ile alınmıştır. İki OnabotulinumtoxinA tedavi oturumunu içeren, 24 hafta süren çift-kör, plasebo kontrollü PREEMPT 1 çalışmasını izleyerek; 3 OnabotulinumtoxinA tedavi oturumunu içeren, 32 hafta süren açık etiketli, plasebo kontrollü PREEMPT 2 çalışması yapılmıştır. OnabotulinumtoxinA ile tedavi gören hastaların, plasebo tedavisi alan hastalara göre anlamlı ölçüde (%50'den fazla) daha az baş ağrılı gün yaşadıklarını bildirilmiştir. Yan etkiler açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (**Aurora SK ve ark., 2010; Diener HC ve ark. 2010**). Bu çalışmalarda kullanılan enjeksiyon yöntemi, KM tedavisinde önerilir. Bir tedavi oturumunda 155-195 Ü OnabotulinumtoxinA kullanılır. OnabotulinumtoxinA, Türkiye'de KM tedavisinde kullanım onayını Temmuz 2011'de almıştır.

2.6. Migrenli Hastalarda Elektrofizyolojik Çalışmalar

2.6.1. Genel Bilgiler

Migrenli hastalarda elektroensefalografi (EEG), VEP, olaya ilişkin potansiyeller (OİP), beyinsapı işitsel uyandırılmış potansiyeller (BAEP) ve motor uyandırılmış potansiyeller (MEP) incelemeleri ile yapılmış birçok elektrofizyolojik çalışma mevcuttur. Migren atağı sırasında auralı migrende belirgin olmak üzere kompleks nörolojik veya uzamış bir aura sırasında ipsilateral alfa attenüasyonu ve ipsilateral yavaş dalgalar gözlenmiştir (**Schoenen J ve ark; 1997**).

Auralı ve aurasız migrenlilerde interiktal dönemde yapılan VEP çalışmalarında P100 latansında uzama ve amplitüd artışı bildirilmiştir (**Schoenen J ve ark; 1998, Schoenen J ve ark; 1997**). VEP'de tekrarlayan stimülasyonlar sonucu sağlıklı bireylerde N1P1 ve P1N2 amplitüplerinde azalma saptanırken; auralı ve aurasız migrenlilerde amplitüd artışı saptanmış ve migrenlilerde habitüasyon eksikliği olarak yorumlanmıştır (**Schoenen J ve ark; 1995, Sand T ve ark; 2000**).

İşitsel uyarılmış potansiyel incelemelerinde, migrenli hastalarda 70 dB şiddetindeki duysal uyarımla elde edilen N1P2 amplitüdü, 40 dB ile elde edilen değerle karşılaştırıldığında belirgin derecede yüksek bulunmuş iken kontrol grubunda ise küçük bir amplitüd değişikliği saptanmıştır (**Wang W ve ark; 1996**). Diğer nörotransmitter bozukluklarının yanında serebral kortekste bu azalmış serotonin transmisyonunun yüksek kortikal reaktiviteye ve düşük uyarılma eşiğine yol açarak habitüasyon kaybını ortaya çıkardığı bildirilmiştir (**Wang W ve ark; 1998**).

Migrende MEP çalışmalarında hipereksitabilitenin varlığı bildirilmiştir (**Schoenen J ve ark; 1998**). Auralı migrenlilerle yapılan bir diğer çalışmada sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında fosfen oluşturma prevelansı yüksek, oksipital korteksin uyarılma eşiği de düşük bulunmuştur (**Aurora SK ve ark; 1998**).

2.6.2. Migrenli Hastalarda Görsel Uyandırılmış Potansiyeller

Migren hastalarında yapılan elektrofizyolojik incelemelerin, migrenin fizyopatolojik temeline ve takibine ilişkin birtakım ip uçları sağlayabileceğinden söz edilmiştir. Bu çalışmalarda sıkça elde edilen bulgu, tekrarlayan stimuluslar sonrası oluşan habitüasyon kaybıdır. Tüm duysal modalitelerde olduğu gibi görsel uyarana da merkezi sinir sisteminde adaptasyon gelişir (habitüasyon). Bu adaptasyon, görsel uyandırılmış potansiyeller (visual evoked potentials; VEP) incelemesi sırasında, kortikal P100 amplitüdünün lineer olarak düşmesi ile kendini gösterir. Migrenli hastalarda, ataklar arası dönemde (interiktal), VEP habitüasyonunun azaldığı ya da

kaybolduğu gösterilmiştir (**Coppola ve ark. 2010**). Habitüasyon kaybı duysal ve otonomik bulgularla giden migren hastalarında en önemli ve tekrarlanabilirliği en yüksek olan *interiktal* anormalliktir (**Ambrosini A ve ark., 2015**).

Migrenli hastalarda interiktal dönemde yapılmış olan vizüel evoked potansiyel (VEP) çalışmalarında P100 latansında uzama ve amplitüd artışı, migren tedavisi sonrasında P100 latansında kısalma bildirilmiştir. Bu bulgular, migrenli hastalarda uyarınları algılayan mekanizmalarda bir fonksiyon bozukluğunun varlığını düşündürmüştür. Nörotransmitterlerdeki bozukluklara ilaveten serebral korteksteki azalmış serotonin düzeylerinin yüksek kortikal reaktiviteye ve uyarılma eşiğinde düşüşe yol açtığı anlaşılmıştır. Bunun sonucu olarak migrenli hastalarda uyarılma potansiyellerinde latansta uzama ve amplitüdde artma (*habitüasyon kaybı*) saptanmıştır (**Kropp P ve ark. 1993**).

Nöronal aktivitedeki habitüasyonun patofizyolojisi tam anlaşılamamakla beraber, tekrarlayan stimuluslar sonrasında korteksteki laktat birikimine karşı gelişmiş olan kompensatuar bir mekanizma olduğu düşünülmektedir. Bu stimuluslar, proteinkinazların azalmasına sebep olarak reaksiyonun azalmasına ve habitüasyonun meydana gelmesini sağlamaktadır. Habitüasyon, uyarılma ile canlılarda aşırı ya da zararlı stimuluslardan korunma refleksi olup, beyinde birçok nörotransmitterlerle, özellikle de serotonerjik yapılarla ilişkili olduğu düşünülmüştür. Yapılan çalışmalarda özellikle beyin sapındaki serotonin, dopamin, noradrenalin, asetilkolin, nitrik oksit, histamin, aminobütirik asit gibi nörotransmitterleri kullanan yapılarla ilişkisi olduğu ortaya atılmıştır (**Maertens de Noodhout A ve ark; 1995**).

Bu konuda yapılan ilk çalışmalar 1978 lere dayanmaktadır. Kennard ve ark. nın atak sonrası çalışmasında, P1 amplitüdünde artma ve latansda uzama saptamışlardır (**Kennard ve ark. 1978**). Sonraki çalışmaların çoğunda latansda uzama ve amplitüdde artma saptanmış, bununla beraber bazı çalışmalarda latans ve amplitüd asimetrisine rastlanmıştır. 1978-2018 tarihleri arasında yapılan pek çok çalışmada birbirinden farklı sonuçlar alınmış, bazı çalışmalarda da amplitüd farkına rastlanmamış hatta bazılarında amplitüdde düşme görülmüştür. Bazı çalışmalar, bu amplitüd değişikliklerinin bloklar arasında farklılıklar gösterdiğini söylerken, diğer çalışmalar bunları desteklememektedir.

Tablo 2-7'de 1978-2018 yılları arasında migrenli hastalarda patern reversal VEP ile ilgili çalışmalar özetlenmiştir:

Tablo 2-7. Migrenli hastalarda görsel uyandırılmış potansiyeller

Yazarlar ve yıl	Denekler	Yöntem	Ana bulgular	Zaman
Kennard ve ark. 1978	28 MA'lı	N1, P1, N2	Kontrollere kıyasla P1 amplitüdünde artış ve latansda uzama	Atak sonrası
Benna ve ark. 1985	10 MA'sız	N80, P100	Spesifik olmayan latans ve amplitüd asimetrisi	Ataktan 8 gün sonra
Brinciotti ve ark. 1985	24 MA'sız, 19 MA'lı	P2	Sağlıklı kontrollere kıyasla fark yok	Ataktan 7 gün sonra
Polich ve ark. 1986	20 MA'lı	N75, P100, N145	P100 amplitüdünde düşme	Interiktal
Mariani ve ark. 1988	22 MA'sız	P100	Sağlıklı kontrollere kıyasla fark yok	Ataktan 2 gün sonra
Diener ve ark. 1989	54 MA'sız, 4 MA'lı	P100	P100 latansında uzama ve amplitüdde artma	Interiktal
Lai ve ark. 1989	25 MA'lı, 13 MA'sız	N1, P1	Latans ve amplitüdlere fark yok	Interiktal
Drake ve ark. 1990	50 MA'sız	N1, P1, N2	Sağlıklı kontrollere kıyasla fark yok	Interiktal
Mariani ve ark. 1990	20 MA'lı	N75, P100	P100 latansında uzama	Ataktan 2 gün sonra
Tsounis ve ark. 1993	22 MA'sız, 22 MA'lı	P100	P100 latansı semptomatik tarafta daha kısa	Ataktan 2 hafta sonra
Tagliati ve ark. 1995	7 MA'sız, 8 MA'lı	N70, P100	Ipsilateral visüel aura tarafında amplitüd düşmesi. Sağlıklı kontrollere kıyasla fark yok	Ataktan 7 gün sonra
Schoenen ve ark., 1995	16 kontrol, 27 MA'sız, 9 MA'lı	50 yanıt/blok, 5 blok, 3.1 Hz	Sağlıklılarda N1-P1, P1-N2 amplitüdlere, N2 alanında 3 ve 4. bloklarda daha fazla olmak üzere düşme, migrenlilerde 2 ve 4. bloklarda artma	Ataktan 1 hafta sonra
Lahat et al. 1997	44 MA'sız	P1, N2	Amplitude düşme	Interiktal
Shibata ve ark. 1997	15 MA'sız, 19 MA'lı	N75, P100, N145	Sağlıklı kontrollere kıyasla MA'lı hastalarda P100 amplitüdünde düşme	Ataktan 2–20 gün sonra
Afra J. ve ark. 1998	25 sağlıklı kontrol, 25 MA'sız, 15 MA'lı	100 yanıt/blok, 15 dk HV, 3.1 Hz, N1, P1, N2	1.bloktaki N1-P1 ve P1-N2 amplitüdlere migrenlilerde sağlıklılara göre düşük; 15 dk hiperventilasyon sonrasında sağlıklı kontrollerde önce artarak sonra düşme, migrenlilerde sabit kalma eğilimi	Interiktal
Shibata ve ark. 1998	19 MEM (14 MA'sız, 15 MA'lı)	N75, P100	P100 amplitüdünde ataktan hemen sonra düşme. Amplitüd asimetrisi hastalığın süresi ile korele idi. P100 amplitüdü MA'lı hastalarda visüel auranın kontralateral tarafında daha yüksek	Ataktan 5 gün sonra
Aloisi ve ark. 2002	16 MA'sız, 4 MA'lı	P100, N140	P100 latansında kısalma amplitüdünde artma.	Ataktan 5 gün sonra

Wang ve ark. 1999	22 MA'sız, 13 epizodik gerilim Baş ağrısı, 20 kronik gerilim Baş ağrısı,	N1, P1, N2	Latans ve amplitüdde fark yok	Ataktan 1 hafta sonra
Lahat ve ark. 1999	53 MA'sız	N1, P1, N2	P1/N2 amplitüdünde artma	Ataktan 1 hafta sonra
Afra ve ark. 2000	12 MA'lı	N1, P1, N2	Kırmızı ışıkla VEP amplitüdünde artma yok (fakat sağlıklı kontrollerde artmış)	Ataktan 3 gün önce ve 3 gün sonra
Afra J. ve ark. 2000	23 sağlıklı 37 MA'sız 22 MA'lı	50 yanıt/blok, 5 blok, 3.1 Hz N1, P1, N2	Migrenlilerde, kontrollerin tersine VEP baskılanması yerine VEP artışı; 1.blokta amplitüd düşük; 1.bloktaki amplitüd ile ortalama VEP amplitüd artışı uyumsuz	Bir ataktan sonra ve ataktan en az 3 gün önce
Yucesan ve ark. 2000	49 MA'sız	N70, P100	Atak sırasında VEP amplitüdları arasında korelasyon yok	Ataktan 1 hafta sonra
Khalil ve ark. 2000	47 MA'lı, 37 MA'sız, 8 MA'lı +MA'sız	P1	P1 amplitüdünde artma (atak uzun sürerse azalır)	İnteriktal
Sand ve ark. 2000	6 MA'lı	N1, P1, N2	VEP amplitüdları arasında fark yok. Preatak grubu: Testten sonraki 24 saat içinde baş ağrısı. İnteriktal grup: testten sonra baş ağrısı yok	Ataktan en az 3 gün sonra.
Logi ve ark. 2001	MA'sız, MA'lı	N70, P100	Migrenlerde asimetrik VEP	İnteriktal
Bohotin ve ark. 2002	24 sağlıklı kontrol 20 MA sız 10 MA lı	1 veya 10 Hz 6 blok, 100 yanıt 3.1 Hz stimulasyon	VEP amplitüdlarında önemli bir değişiklik yok	İnteriktal
Shibata ve ark. 2005	11 MA'lı, 14 MA'sız	N75, P100, P135	Yüksek kontrastlı ve yüksek uzamsal frekans uyarımlı artmış VEP amplitüdları	İnteriktal
Ambrosini ve ark. 2006	13 MA'sız 15 sağlıklı kontrol	P1, N1	First blok VEP amplitüdü sağlıklı kontrollere kıyasla MA sızlarda daha düşük	İnteriktal
Magis ve ark. 2007	24 MA'sız 28 MA'lı	3.5 Hz, N1P1	Amplitüd farkı yok	İnteriktal
Sand ve ark. 2008	31 Sağlıklı kontrol 33 MA'sız 8 MA'lı	4 blok 50 uyarım	Ataktan birkaç gün önce, P1-N2 amplitüdünde artış. MASız hastalarda kontrollere kıyasla amplitüdde artma.	İnteriktal
Coppola ve ark. 2010	18 sağlıklı kontrol 18 migrenli	P100 amplitüd 6 Blok	Sağlıklı deneklerde, blok 1 VEP amplitüdünde azalma, migrenlerde VEP amplitüdlarında artma	İnteriktal
Boylu ve ark. 2010	31 kadın 10 erkek Migrenli	VEP latansı ve amplitüdü monoküler and binoküler uyarım	N75 ve P100 latansları migren grubunda kontrol grubundan daha uzun, migren grubundaki amplitüdlar ise daha düşük.	İnteriktal
Omland ve ark. 2013	27 Migrenli 34 sağlıklı kontrol	100 yanıt oluşan 6 blok	1. Blok amplitüdları veya N70, P100, and N145 latansları sağlıklı kontroller ve migrenliler	İnteriktal

			arasında fark yok	
Bednár ve ark. 2014	39 migrenli (19 interiktal) 36 sağlıklı kontrol	Pattern - reversal VEP (Binoküler uyarım)	Sağlıklı gönüllülerde N75- P100 amplitüdünde artma ve P100-N145 amplitüdünde düşme. Migrenlilerde kontrollere kıyasla N75- P100 ve P100-N145 de yüksek amplitüdlere	Interiktal
Omland ve ark. 2016	41 migrenli 30 sağlıklı kontrol	100 yanıtta oluşan 6 blok	Her iki grupta da bloklar üzerinde amplitüd düşüşü	Interiktal
Coppola ve ark. 2015	27 MA'sız 20 MA'lı 30 sağlıklı kontrol	15 dak, 3.1 Hz, 100 yanıtta oluşan bloklar	Bloklardaki VEP N1-P1 amplitüdlere MASız hastalarında normalken, MA'lı hastalarda sağlıklılara göre anlamlı olarak daha yüksekti.	Interiktal
Kalita ve ark. 2018	65 migrenli 30 sağlıklı	5 blok 100 yanıt, 3 Hz	Migrenlilerde P100'e amplitüdünde artma	İktal

MA'lı: Auralı migren, MA'sız= Aurasız migren.

Migrenlilerde P100 amplitüdü kontrollere göre yüksek bulunmuştur. Patern VEP çalışmalarında 1989-2003 tarihleri arasında oldukça az sayıda iken bu tarihten sonraki çalışmalarda daha fazla ilgi odağı olmuştur. 2003 Yılına kadar habitüasyon çalışmaları oldukça az sayıdadır. Sonrasında özellikle Coppola olmak üzere birçok yazar bu konudan söz eder olmuşlardır. Bu çalışmalarda migrenli hastalarda ve sağlıklı bireylerde VEP habitüasyonları 1. Blokta belirgin olmak üzere karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlarda migrenli hastalarda habitüasyonda defekti olduğu tespit edilmiştir. (Coppola G, 2010, 2012, 2013, 2015, 2016) Bununla beraber bazı çalışmalarda migrenlilerde habitüasyon defektini desteklerken birçok çalışmada habitüasyon olduğu yönünde sonuçlar bildirmişlerdir. Tablo 2-8'de 1995-2018 yılları arasında yapılan VEP habitüasyon çalışmaları özetlenmiştir.

Tablo 2-8. Migrenli hastalarda VEP habitüasyonu ile ilgili çalışmalar

Yazarlar-Yıl	Kayıt	Komponent	Bulgular
Schoenen ve ark. 1995	16 kontrol, 27 MA'sız, 9 MA'lı	N1, P1, N2	Migrenlerde N1-P1 ve P1-N2 amplitüdlere artış, sağlıklı kontrollerde habitüasyon.
Afra ve ark. 1998	25 sağlıklı 25 MA'sız 15 MA'lı	N1, P1, N2	N1-P1 amplitüdlere: MA'da habitüasyon kaybı MASız 'da habitüasyonda güçlenme.
Wang ve ark. 1999	22 MA'sız, 13 EG, 20 KG	N1, P1, N2	Migrende P1-N2 amplitüdlere habitüasyon kaybı ancak kronik veya epizodik gerilim tipi baş ağrısında yok
Oelkers ve ark. 1999	MA'sız, MA'lı	N1, P1, N2	Gruplar arasında fark yok
Sandor ve ark. 1999	MA'sız	N1, P1	Migrenlilerde habitüasyon defekti var
Afra ve ark. 2000	12 MA'lı	N1, P1	MA da etkisi yok
Afra ve ark. 2000	23 sağlıklı 37 MA'sız, 22 MA'lı	N1,P1	1. Blok amplitüd ile habitüasyon arasında negatif korelasyon mevcut

Sand, Vingen ve ark. 2000	6 MA'lı	N1, P1, N2	Sağlıklı kontrollerde habitüasyon belirgin (ataktan hemen öncesindeki hastalar hariç) Migrenlerde belirgin değil.	
Ozkul, Bozlar, ve ark. 2002	MA'sız, MA'lı	N1, P1	Fluoksetin tedavisi sonrasında migrenlerde VEP habitüasyon defisiti normale döner.	
Coppola ve ark.	N1-P1, P1-N2 N1-P1		N1-P1 Habitüasyon defekti	2010
			N1-P1 Habitüasyon defekti	2012
			N1-P1 Habitüasyon defekti	2013
			N1-P1 Habitüasyon defekti	2015
			Vep habitüasyon iktal defisit interiktal defisit yok	2016
Judit A.ve ark. 2000	27 MASız 11 MA'lı	5. ve 1. blok 100 yanıtta oluşan bloklar	VEP habitüasyonu belirgin değildi. Atağı takip eden 2 gün boyunca VEP habitüasyonunun güçlenmesi	
Sand T. ve ark. 2000	22 sağlıklı 15 MA'sız 6 MA'lı	VEP	VEP amplitüdüleri ve habitüasyonda Gruplar arasında fark yok	
Judit A. ve ark. 2000	20 Migrenli 20 çocukları	5. ve 1. blok 100 averaj	Migrenli grupta VEP habitüasyon defekti	
Logi et al., 2001	MASız, MAlı	N70, P100	Migrenlilerde asimetrik VEP bulguları	
BohotinV. ve ark. 2002	24 sağlıklı 20 MA'sız 10 MA'lı	6 blok, 100 yanıt 3.1 Hz	PR-VEP amplitüdlerinde önemli bir değişiklik yok	
Shibata et al., 2005	MA'sız, MA'lı	N75, P100, P135	Yüksek kontrastlı ve yüksek uzamsal frekans uyarımlı artmış VEP amplitüdüleri	
Magis D. Ve ark. 2007	24 MA'sız, 28 MA'lı	3.5 Hz. PR-VEP N1P1	MTHFR geni homozigot bireylerde habitüasyon defisiti belirgin	
Sand T. Ve ark. 2008	31 SAĞLIKLI 33 MA'sız, 8 MA'lı	4 blok 50 uyarı	Ataktan birkaç gün önce VEP P1N2 amplitüdünde artış gözlemlendi. Görsel korteks uyarılabilirliği, MO hastalarında kontrollere kıyasla MA'da genlikte artma görülmektedir.	
DiClemente L.ve ark. 2009	129 migrenli	6 Blok 100 averaj VEP	5. VEP bloğunda önemli bir genlik artışı VEP habitüasyonu potansiyalizasyonu. Plasebo grubunda anlamlı VEP değişikliği yoktu.	
Shibata K.ve ark. 2011	12 sağlıklı 12 MA'lı 12 MA'sız	4 farklı frekans: 0.5, 1.0, 2.0, ve 4.0.	VEP amplitüdüleri migrenlerde daha yüksekti. Bununla birlikte, kontrollerde habitüasyon gösterilmemiştir ve migren hastaları habitüasyon defisiti belirgin değildi. MA'lar, yüksek genlikli VEP'ler sergiledi. MA'larda kontrollere kıyasla anlamlı derecede farklıydı.	
Coppola G.ve ark. 2011	17 sağlıklı 17 MA'sız	6 Blok 100 averaj VEP 3.1 Hz	HV'de 1. blok VEP genliği ve habitüasyon defisitinde azalma vardı. Aksine, MO hastalarında interiktal habitüasyon defisiti değişmedi,	
Viganò A. Ve ark. 2013	11 sağlıklı 13 MA'lı 10 MA'sız	6 blok İnteriktal	Sağlıklı kontrollerde N1P1 componentinde habitüasyon artmış, migrenli hastalarda interiktal dönemde habitüasyon kaybı.	
Azimova JE. Ve ark. 2013	83 MA'lı, 19 MA'sız	PR-VEP, Interiktal, N75/P100 amplitüdü	Migrenli hastalarda N75/P100 amplitudlerinde azalma ve habitüasyon saptandı.	

Coppola G. Ve ark. 2015	27 MA'sız, 20 MA'lı, 30 sağlıklı	15 dak , 3.1 600 sweep, 1. den 6.blok 100 sweep N1-P1 ve P1-N2	VEP N1-P1 habitüasyonu, çoğu sağlıklı kontrolde 1. ve 6. bloklar arasındaki amplitüd azalması olarak varken bu aurasız migren hastalarında yoktu.
Ambrosini A.Ve ark. 2016	15 sağlıklı 13 MA'sız EM'li	6 blok 100 yanıt Interiktal	Migrenli hastalarda sağlıklı kontrollere göre VEP -habitüasyon kaybı.
Omland PM. Ve ark. 2016	41 migrenli 30 kontrol	6 blok 100 yanıt	Habitüasyon eğiminde kontroller ve migrenliler arasında anlamli farklılık görülmedi.
Di Lorenzo C.Ve ark. 2016	80 migrenli	6 ve 2 sıralı blok 100 sweeps blok 1- 6- interiktal	1.blok ve diğer blokların yanıtları azalmış interiktal VEP habitüasyonunu normale gelmiştir.1st VEP blok yanıtında değişiklik saptanmamış. Fakat sonraki bloklarda interiktal olarak azalmış VEP habitüasyonunu düzeltmiştir.
Lisicki ve ark. 2017	30 MA'sız 30 sağlıklı 15 migrenli 1. derece yakını olan sağlıklı	6 blok- 100 yanıt, pattern-reversal VEP	Hem MASız hem de migrenli 1. derece yakını olanlarda kontrollere kıyasla VEP habitüasyonunun kaybına benzer şekilde azalmış N1-P1 birinci blok amplitüdüleri. VEP latanslarında gruplar arasında fark yok
Ambrosini A. Ve ark. 2017	25 sağlıklı 78 EM	Tekrarlanabilirlik testi 52 interiktal, 26 iktal	VEP habitüasyonu atakta HV ve Epizodik Migrende normaldi, ancak EM'lerde interiktal dönemde yetersizdi.
Ambrosini A. Ve ark. 2017	624 EM 360 sağlıklı	Blok 1- 6 Interiktal	VEP habitüasyonu epizodik migren hastalarında interiktal dönemde önemli ölçüde azalmıştır.
Lisicki M. Ve ark. 2018	25 migrenli	6 blok- 100 averaj pattern-reversal VEP Interiktal	Habitüasyon eğilimleri, migren tetikleyicisi olarak stres bildiren ve bildirmeyen denekler arasında anlamli farklılık gösterdi. Habitüasyon kaybını vardı ve bu kayıpta subgruplar arasında fark yoktu.
Kalita J. Ve ark. 2018	65 migrenli, 30 sağlıklı	5 blok 100 yanıt 3 Hz stimuli.	Özellikle baş ağrısı sırasında N75'in habitüasyonunda azalma

EG: Epizodik gerilim, KG: Kronik gerilim, MA'lı: Auralı migren, MA'sız: Aurasız migren, EM = Epizodik Migren, pr-VEP: patern reversal-görsel uyandırılmış potansiyeller, MTHFR= 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase (migrenle ciddi korelasyonu mevcuttur)

2.6.3. Migrenli Hastalarda Kantitatif Duyusal Testler

Kantitatif Duyusal Test (QST), çeşitli hastalıklara bağlı kronik ağrı ve periferik sinir sistemi bozukluklarının teşhisi için değerli bir yöntemdir. QST esas olarak cildi uyararak ve sonuçları yazılımda yerleşik normatif değerlerle karşılaştırarak soğuk ve sıcak için duyu ve ağrı eşiklerini ve titreşim duyma eşiğini belirler. Uyarıcılara özgü reseptörleri aktive ettiğinde; reseptörlere zarar veren sinir lifleri, uyarıcıların mesajını, duygunun meydana geldiği merkezi sinir sistemine iletir. Kantitatif duyu test, kronik kompleks bir ağrı olan migrende, 50 yıldan fazla süredir, duysal işlevleri nicelendirme (kantifiye etme) amacıyla kullanılmaktadır. Migrenli hastalarda, basınç algılama ve ağrı eşiği, sıcak-soğuk algılama ve ağrı eşikleri, elektrik algılama ve ağrı eşiği, mekanik algılama ve ağrı eşiği ile duysal eşikler çok sayıda çalışma ile test edilmiştir (Averbuch HN, 2018). Bu çalışmaların bir kısmında migren hastaları ve sağlıklı kontroller arasında test edilen duyu türleri

açısından fark bulunmamıştır. Bir kısmında ise genellikle son migren atağındaki allodinili tarafla uyumlu baş bölgesinde (çok azında ise elde) basınç algılama ve ağrı eşiği, sıcak-soğuk algılama ve ağrı eşiklerinde azalma veya sıcak algılama ve ağrı eşiğinde artış bulunmuştur. (**Averbuch HN, 2018**).

Migrenli hastalarda QST ile yapılmış pek çok çalışma vardır. Allodiniyi objektif olarak göstereceğini düşündüren QST, gelecekteki çalışmalarda migrenin tanısı ve tedavisinde biyolojik bir marker rolü oynayacağı düşünülmektedir. Bu bulgular öncelikle hasta ve sağlıklı kontroller karşılaştırılmış ve migrenli hastalar QST de daha hipersensitif bulunmuştur (**Grossi DB, 2011**). Jakubowski M ve ark. nın 2005 de yaptıkları çalışma bu çalışmalarından ilklerindendir. Bu çalışmada migren atağı sırasında hastaların %75,3 ünde ciltte hipersensitivite saptandı. Hastaların %84,8'ü QST'de allodinik olarak, % 15,2'si nonallodinik olarak değerlendirildi (**Jakubowski M, 2005**) Sonrasında Guy ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, sefalik ve ekstrasfalik allodini arasında anlamlı fark bulundu (**Guy N, 2010**). Bu konuda yapılan çalışmalarda allodini ile migrenin korele olduğu birçok çalışma varken allodinide ilişkili olmadığını söyleyen birçok çalışma vardır. Tablo 2-9'da 2005- 2019 yılları arasında yapılmış birçok allodini ve QST çalışması özetlenmiştir:

Tablo 2-9. Migrende allodini ve kantitatif duyuşal test incelemesi ile ilgili çalışmalar

Yazarlar ve yıl	Denekler	Yöntem	Ana bulgular
Schoenen ve ark; 1991	10 aurasız migrenli 20 kontrol	PPT	migren $\leq$ kontrol Migrain = kontrol
Bovim ve ark; 1992	18 MA'sız/ 8 MA'lı, 20 kontrol	PPT	migren = kontrol
Göbel ve ark; 1992	MA'sız= 23 Kontrol= 29	PPT	migren = kontrol
Jensen ve ark; 1993	70 migren 31 kontrol	PPT	migren = kontrol
Sandrini ve ark; 1994-2002-2006	MA'sız=22 Kontrol= 50	PPT	migren = kontrol
Drummond ve ark; 1997	Migren= 20 Kontrol = 21	PPT	migren = kontrol
Fusco ve ark,, 1997	MA sız= 10 Kontrol =20	EP	migren = kontrol
Becser ve ark; 1998	Migraine:17 Kontrol 56	HDT ve CDT	migren = kontrol
Hassinger ve ark; 1999	Migren = 26 Kontrol =26	CPT	Migren= kontrol Migren > kontrol
Bishop ve ark; 2001	Migren 27 Kontrol 27	CPT	migren = kontrol
Kowacs ve ark; 2001	Migren =33 Kontrol =23	PPT	migren = kontrol

De Marinis ve ark; 2003-2007	MAsız =30 Kontrol= 30	EDT	migraine =controls
Drummond and Granston ve ark,, 2002-2003-2004-2005- 2006	Migrenli=23	CP	Migren < kontrol
Avnon ve ark; 2003	Migrenli= 39 Kontrol =16	Kimyasal uyarım	Migren = kontrol
Jakubowski M ve ark; 2005	66 Migrenli hasta 89 QST	PPT mekanik ve termal uyarım	Hastaların %75, 3 ünde hipersensitivite mevcut Bunların % 84. 8 ü QST de allodinik olarak, % 15. 2 si nonallodinik
Landy SH ve ark. 2007	18 Migrenli hasta	48 migren atağı sırasında allodini şikayetleri sorgulandı.	Hastaların 44% ünde baş ağrısı allodini ile ilişkili değildi. Allodinik durum, tedavi sonrasında baş ağrısız dönemde daha belirgin. Baş ağrısız migrenlerde daha belirgin.
Lipton RB. Ve ark; 2008	11.388 Migrenli	Hastalarda 3 durum incelendi: termal, mekanik, statik,	Allodini migrenli hastaların 63. 2% sinde varken şiddetli allodini 20. 4% ünde vardı.
Lovati C. ve ark; 2009	221 Migrenli (114 MAsız, 63 MA lı) 44 KM	Allodini sorgulaması	Ma sızlara oranla MA ve CMli hastalarda allodyni frekansı daha yüksek bulunuştur. (40%)
Guy N ve ark; 2010	67 epizodik migren 49 (73%) 1 defa veya daha fazla allodini bulgusu	Sefalik Allodini (skalp, boyun, kulaklar) ve/veya Ekstrasefalik (kollar ve bacaklar, gövde) Allodini	-Ekstrasefalik allodini termaldi. -Termal allodini tek başına ya da mekanik allodini ile beraber. -Sefalik allodini daha çok mekanikti. Sefalik ve ekstrasefalik allodini arasında anlamli fark bulundu.
Débora Bevilaqua Grossi ve ark; 2011	Epizodik (15) KMli(14) Sağlıklı kontroller(15)	Kranioservikal kaslarda bilateral Pressure pain threshold (PPT) incelendi	PPT (Pressure pain threshold) değerleri kontroller ve hastalar arasında farklılık göstermedi. (frontal, temporal, masseter, trapezius, sternocleidomastoid).
Nahman-Averbuch H. ve ark; 2013-2018	65 hasta	PPT (Pressure pain threshold)	Migrenli hastaların allodinili bölgede düşük iken allodinisiz bölgede sağlıklı kontrollerle aynı. Ayrıca hastalarda lokal olmayan alanlarda soğuk ve elektriksel eşikte artma .
Baldacci F. ve ark; 2013	120 Migrenli	Migren atağı sırasında Allodini Semptomları incelemesi.	Orta veya şiddetli allodinik hastalarda eşik 2 iken (allodini le uyumlu) allodini olmayanda 7 inin üstündedir.
Hollanda L. ve ark; 2014	38 hasta Plasebo (18) Onabotulinum toxinA (20)	İki grup hastada kutanöz allodini sorgulandı	Kutanöz allodini le ilişkili migren atakları OnabotulinumtoxinA sonrası iyileşme gösterdi ancak 12 hafta sonra eski seviyelerine ulaştı.
Baron ve ark; 2017	Episodik: 86 Kronik: 76 kontrol : 42	PPT	migren < kontrol
Russo ve ark; 2017	Migren : 20 Kontrol: 20	HP	migren = kontrol

Nahman-Averbuch H. ve ark; 2018	65 hasta	PPT (Pressure pain threshold)	migrenli hastaların allodinili bölgede düşük iken allodinisiz bölgede sağlıklı kontrollerle aynı. Ayrıca hastalarda lokal olmayan alanlarda soğuk ve elektriksel eşikte artma.
Young WB. Ve ark; 2019	78 Migrenli 61 Transforme migren (TM)	Deneklerin baş ağrılarının belirti ve semptomları sorgulandı.	Tek taraflı baş ağrıları, (brush allodynia) BA ile ilişkili olma ihtimalleri daha yüksekti. Baş ağrısı tek taraflı iken, BA baş ağrısı aynı taraftaydı. Baş ağrısı şiddetindeki azalma ve allodini skoru korele .

MA sıız = Aurasız; **MA lı** = Auralı; **DT**= Soğuk algılama eşiği (cold detection threshold); **CP**= Soğuk ağrısı (eşik üstü) [cold pain (suprathreshold)]; **CPM**= şartlı ağrı modülasyonu; **CPT**= soğuk ağrı eşiği; **EDT**=elektriksel algılama eşiği; **EP**= elektriksel ağrı (üst eşik); **EPT**= elektriksel ağrı eşiği; **HDT**= ısı algılama eşiği; **HP**= ısı ağrısı (üst eşik);**HPT**= ısı ağrısı eşiği; **MDT**= mekanik algılama eşiği; **MP**= mekanik ağrı; **MPT**= mekanik ağrı eşiği, **PP**= basınç ağrısı (üst eşik);**PPT** = basınç ağrısı eşiği, **QST**= nicel duyuşal testler

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Haziran 2017- Haziran 2018 tarihleri arasında; İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı, EMG-UP Laboratuvarı ve Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü (DETAE) Sinirbilim Anabilim Dalı QST Laboratuvarında yürütüldü. Çalışmaya İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Etik kurul onayı (Dosya no: 2017/375, Tarih: 07/ 04/ 2017; 07 sayılı toplantı) alındıktan sonra başlandı. Tüm katılımcılar, çalışma hakkında bilgilendirildikten, sözlü ve yazılı onamları alındıktan sonra çalışmaya dâhil edildiler.

3.1. Denekler

Nöroloji polikliniğinden takip edilen, IHSC-3'e göre KM tanısı alan, 18 yaşından büyük 53 kadın hasta ile görüşüldü. Yirmi dört hasta çalışmaya katılmayı kabul etti. Bunlardan, "çalışmaya dahil edilme kriterleri"ni karşılayan 22'si alındı. Kontrol grubu, hastalarla benzer yaş dağılımı gösteren, migreni olmayan, ailesinde migren öyküsü bulunmayan ve herhangi bir ilaç kullanmayan sağlıklı 22 kadın bireyden oluşturuldu. Tüm katılımcılarda son dokuz ay içinde botulinum toksini enjeksiyonu yapılmamış olması ön koşulu arandı. Baş ağrısı günlüğünü ve anket formlarını doldurabilecek kapasitede hastalar çalışmaya dâhil edildi. Görme bozukluğu veya migren dışında periferik veya merkezi sinir sistemini etkileyebilecek herhangi bir hastalığı olanlar ile testlerin yapılacağı beden bölgelerinde herhangi bir nedene bağlı duyu kusuru bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Migrenli hastalarda klinik olarak aşağıda yer alan bilgiler sorgulandı:

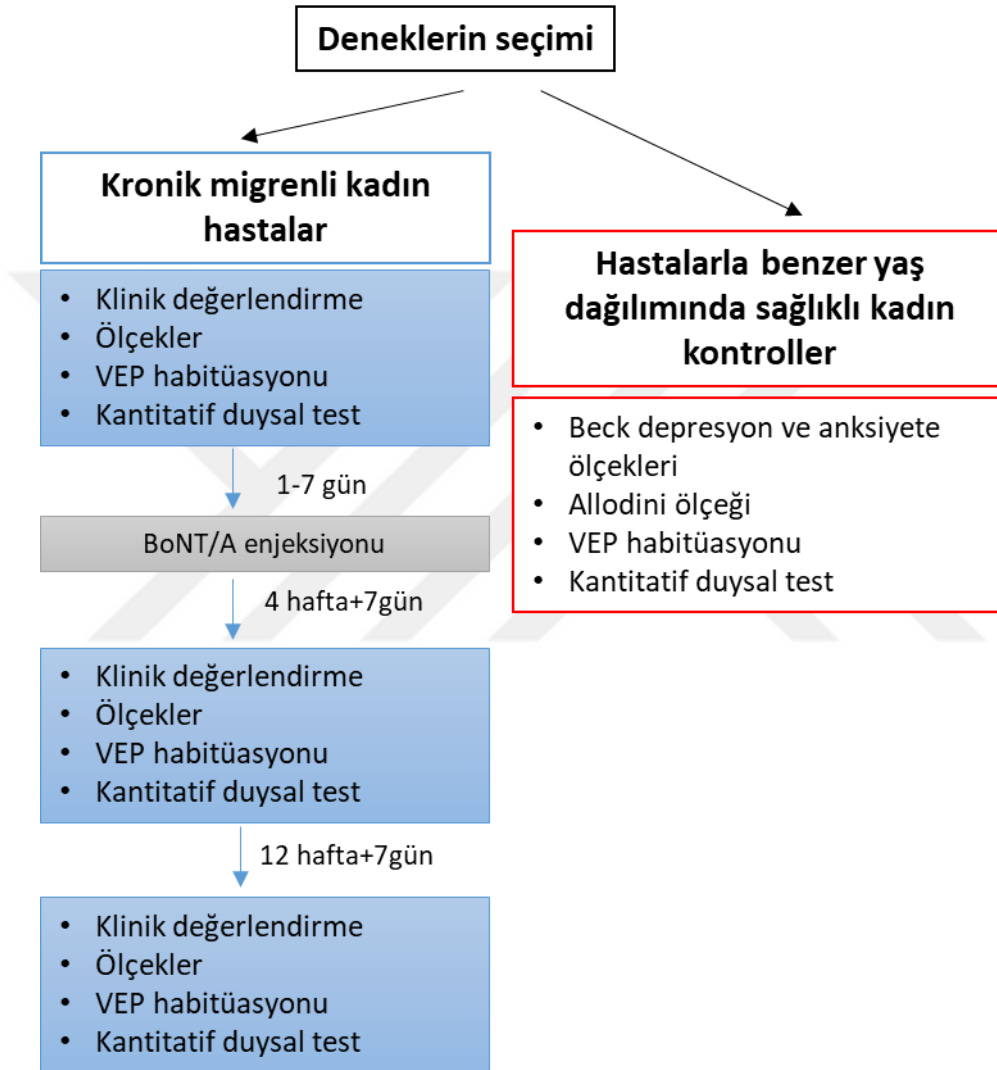
- Migren başlangıç yaşı
- Migrenli olma süresi
- Son 3 aydaki aylık ortalama baş ağrılı gün sayısı
- Görsel aura varlığı ve aylık ortalama görsel auralı migren atağı sayısı
- Kütanöz allodini varlığı ve aylık kütanöz allodinili migren atağı sayısı
- Migren profilaksisi için halen almakta oldukları ilaçlar
- Son 3 ayda, aylık olarak atak tedavisinde alınan ilaçlar ve sayıları (non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar, triptanlar)

Migrenli hastalarda tedavi amacıyla PREEMPT prokolüne uygun şekilde 1 kez OnabotulinumtoxinA enjeksiyonu yapıldı. Hastalar, enjeksiyondan önceki 1 hafta içinde, enjeksiyondan 4 hafta (+7 gün) ve 12 hafta (+7 gün) sonra klinik ve elektrofizyolojik olarak

değerlendirildi. Kontrol grubu ise 1 kez incelendi.

3.2. Çalışmanın Zaman Çizelgesi

Önce KMli kadın hastalar; sonra bu hastalarla benzer yaş dağılımı gösteren sağlıklı kadın bireyler çalışmaya alındı. Çalışmanın akışı aşağıdaki şemada (Şekil 3-1) özetlendi:



Şekil 3-1. Çalışmanın akış şeması.

3.3. Uygulanan Yöntemler

3.3.1. Migren Değerlendirme Ölçekleri

3.3.1.1. Baş Ağrısı Günlüğü

Hasta grubundaki denekler, çalışmaya girmeden önceki 1 aylık döneme ait “baş ağrısı günlükleri” doldurdular. Bu günlüklerde ağrının zamanını, süresini, şiddetini ve eşlik eden görsel aura, allodini bulguları kaydetttiler. Çalışmaya alındıktan sonraki 3 ay boyunca baş ağrısı günlüğü tutmaya devam ettiler.

3.3.1.2. Migren Engellilik Değerlendirme Ölçeği

Migren engellilik değerlendirme ölçeği (Migraine Disability Assessment Questionnaire; MIDAS) migrenin hastanın hayatında yaptığı etkiyi ölçmek amacıyla kullanıldı. 5 sorudan oluşan, I’den IV’e kadar (engel yok veya az, orta, ağır engellilik) 4 engellilik seviyesi olan bu ölçek (Ek 1) hastalara, enjeksiyondan önceki 1 hafta içinde, enjeksiyondan 4 hafta (+7 gün) ve 12 hafta (+7 gün) sonraki değerlendirmeler sırasında doldurtuldu. Hastalara iş/ okuldaki aktiviteleri ile ilgili sorular soruldu. Toplam puan 0 ile 27 arasında değişti. 0–5 arası I., 6-10 arası II., 11-20 arası III. 21’den fazlası IV. Derece olarak belirlendi (Stewart WF ve ark., 1999; Ertas M ve ark., 2004).

3.3.1.3. Görsel Analog Ağrı Ölçeği

Görsel analog ağrı ölçeği (visual analog scale, VAS), ağrının şiddetini değerlendirmek amacıyla kullanıldı. Ağrı için 1’den 10’a kadar değişen şiddet puanları (ağrı yok-dayanılmaz ağrı) (Ek 2) verildi. Hasta bu ölçeği en şiddetli ve en hafif ağrısını tanımlamak için ayrı ayrı doldurdu. Bu ölçek hastalara, enjeksiyondan önceki 1 hafta içinde, enjeksiyondan 4 hafta (+7 gün) ve 12 hafta (+7 gün) sonraki değerlendirmeler sırasında doldurtuldu (Fredy M ve ark., 1923; Küçükdeveci AA ve ark., 2004).

3.3.1.4. Allodini Değerlendirme Ölçeği

Allodini varlığını ve şiddetini araştırmak amacıyla 12 sorudan oluşan 0 ile 24 puan arasında değişen bu ölçek (Ek 3) hastalara, enjeksiyondan önceki 1 hafta içinde, enjeksiyondan 4 hafta (+7 gün) ve 12 hafta (+7 gün) sonraki değerlendirmeler sırasında doldurtuldu. Kontrol grubu da bu ölçeği 1 kez doldurdu. Kütanöz Allodini seviyesi, 0 - 2: Yok, 3 - 5: Hafif, 6 - 8: Orta, 9 veya üstü: Ağır olarak belirlendi (Lipton RB ve ark., 2008; Yalın Ö ve ark., 2017).

3.3.2. Duygudurum Değerlendirme Ölçekleri

3.3.2.1. Beck Depresyon Ölçeği

Beck depresyon ölçeği (BDÖ), depresyon için en sık kullanılan değerlendirme ölçeğidir. Hastaların karakteristik tutum ve depresyon belirtilerini ölçmek amacıyla 21 maddeden oluşan, sonucu 0 ile 63 puan arasında değişen (yüksek puan şiddetli depresyonu gösterir) bu ölçek (Ek 4) hastalara, enjeksiyondan önceki 1 hafta içinde, enjeksiyondan 4 hafta (± 7 gün) ve 12 hafta (± 7 gün) sonraki değerlendirmeler sırasında doldurtuldu. Kontrol grubu bu ölçeği 1 kez doldurdu. Depresyon şiddeti 4 gruba ayrıldı: 0 - 9 puan arası “normal“, 10 - 18 puan arası “hafif düzeyde“, 19- 29 puan arası “orta düzeyde“, 30-63 puan arası “şiddetli düzeyde depresyon” olarak değerlendirildi (**Beck AT ve ark., 1961; Hisli ve ark., 1989**).

3.3.2.2. Beck Anksiyete Ölçeği

Beck anksiyete ölçeği (BAÖ) hastaların karakteristik kaygı ve endişe belirtilerini ölçmek amacıyla geliştirilmiştir. 21 maddeden oluşan, sonucu 0 ile 63 puan arasında değişen (yüksek puan şiddetli anksiyeteyi gösterir) bu ölçek (Ek 5) hastalara, enjeksiyondan önceki 1 hafta içinde, enjeksiyondan 4 hafta (+7 gün) ve 12 hafta (+7 gün) sonraki değerlendirmeler sırasında doldurtuldu. Kontrol grubu bu ölçeği 1 kez doldurdu. Her madde için 0= hiç, 1= hafif derece, 2= orta derece ve 3= ciddi derece seçeneklerinden biri işaretlenerek 0-63 arasında değişen toplam puan elde edilmektedir. 0-7 puan normal, 8- 15 puan hafif, 16-25 puan orta, 26-63 puan şiddetli düzeyde anksiyete belirtileri olarak değerlendirildi (**Beck AT ve ark., 1988; Ulusoy M ve ark., 1998**).

3.3.3. Görsel Uyandırılmış Potansiyellerin Habitüasyonunun Değerlendirilmesi

Görsel uyandırılmış potansiyeller incelemesi 5 kanallı EMG-UP cihazı (Synergy; Natus Neurology Incorporated, Middleton, USA) ile yapıldı. Loş ve sessiz odada kayıtlar alındı. Deneğin pupillalarının ortamın ışığına uyum göstermesi için 10 dakika beklendikten sonra VEP kaydına geçildi. 17 inçlik analog TV monitörü kullanıldı. Sırayla sağ ve sol gözler bir aparat tarafından kapatılarak diğer göz mono-oküler olarak uyarıldı. Ekranla hastanın gözü arasındaki mesafe 115 cm olarak ayarlandı. Kontrastı %100, ortalama lüminansı 250 cd/m² olan 15 dakika büyüklükte karelerden oluşan siyah beyaz dama tahtası şeklinde, tam alan patern uyarımı yapıldı. Siyah-beyaz karelerin tersine dönme frekansı 3,1 olarak ayarlandı (**Şekil 3-2**).

10-20 sistemine uygun olarak Oz-Fz pozisyonlarına yerleştirilen disk elektrodlardan kayıt yapıldı. Birbirini izleyen toplam 600 kayıt, 100'erlik bloklar (6 blok-100 kayıt) halinde ortalamaları alınarak kaydedildi (**Şekil 3-3**). Otomatik artefakt reddetme seçeneği kullanılarak, amplitüdü 50

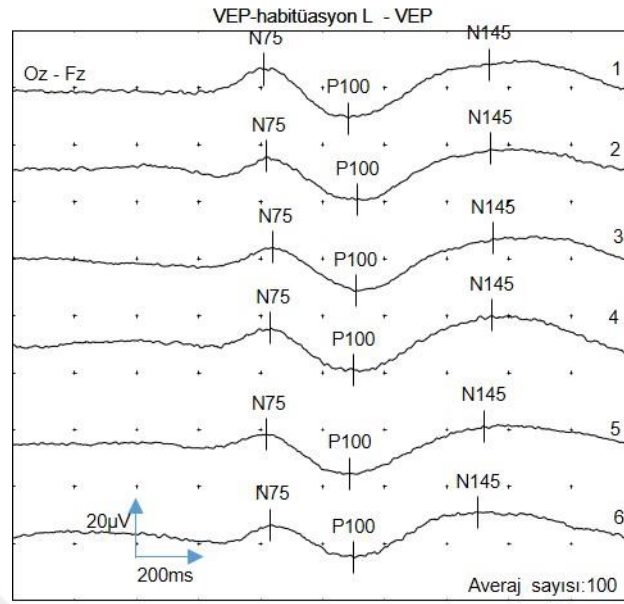
μV 'tan büyük olan bir dalga içeren traseler ortalama dışında tutuldu. Her blokta reddedilen en fazla 5 kayıt olmasına özen gösterildi. Artefakt oranı yüksek olduğunda 15 dakika beklendikten sonra inceleme tekrarlandı. Filtre aralığı 0,05–2000 Hz, ekran süpürme hızı 200 ms, duyarlılığı 10 μV olarak ayarlandı.

Averajlanmış kortikal N75, P100 ve N145 dalgaları kaydedildi. N75, 60 ile 90 ms arasında kaydedilen en belirgin negatif tepe; P100, 80 ile 120 ms arasındaki en belirgin pozitif tepe ve N145, 125 ile 150 ms arasındaki en belirgin negatif tepe olarak alındı. N75-P100 ve P100-N145 tepeden tepeye amplitüdüleri ölçülerek bu iki amplitüdün ortalaması alındı. Habitüasyon, ilk bloğu izleyen 2-6. blokların amplitüdlerinin birinci blok amplitüdüne oranlanması ve amplitüdlerdeki düşüşe göre tanımlandı. Amplitüdde düşme olup olmadığı ve amplitüd azalması varsa bunun yüzdesi hesaplandı (Coppola G ve ark., 2010).

Son baş ağrısı tarafına göre VEP amplitüdüleri gruplandırıldı: Ağrılı taraftaki gözün uyarımı ile kaydedilen VEP amplitüdüleri (migren-baş ağrısı olan taraf), ağrılı olmayan tarafın uyarılması ile kaydedilen VEP amplitüdüleri (migren-baş ağrısı olmayan taraf), kontrol grubunun sağ ve sol gözlerin uyarımı ile kaydedilen VEP amplitüdüleri (kontrol). Gruplar 1. Ve 6.bloklarının amplitüdüleri, 570-600 yanıtın tümünün ortalamasının amplitüdüleri (büyük ortalama) açısından karşılaştırıldı.



Şekil 3-2. VEP kaydı.



Şekil 3-3. VEP incelemesi. Her biri 100 ardışık kaydın ortalamasından oluşan 6 trase kaydedildi. Birinci traseyi izleyen 2-6. traseler, birinci trase ile oranlanarak amplitüdde düşme olup olmadığı ve amplitüd azalması varsa bunun yüzdesi hesaplandı.

3.3.5. Kantitatif duyuşal test incelemesi

Kantitatif duyuşal test incelemesi, Case IV cihazı (WR Medical Electronics Co. Maplewood, USA) ile yapıldı. CASE IV Sistemi, duyuşal reseptörler, sinir lifleri, merkezi sinir sistemi traktusları ve serebral asosiyasyon alanları tarafından değıştirilen duyuşal eşikleri saptamak ve karakterize etmek için kullanılan otomatik bir teşhis cihazıdır.

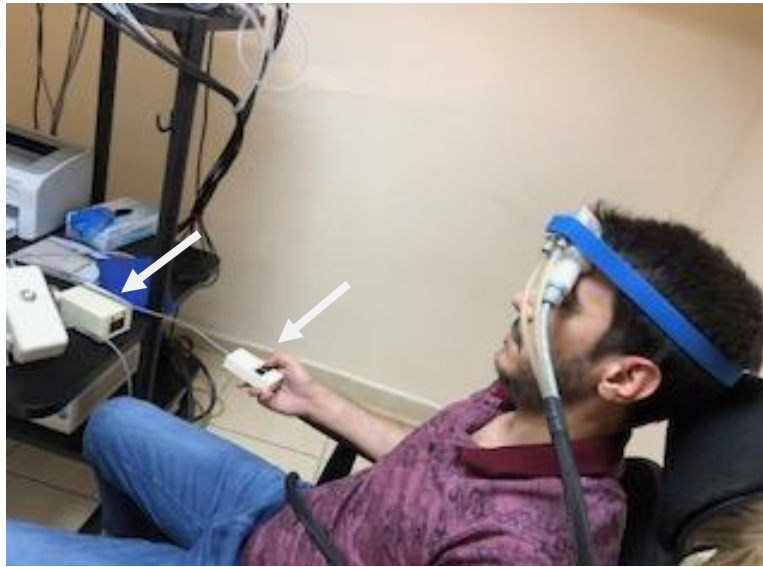
Sağ ve sol el sırtında, alnın sağ ve solunda sıcak ve soğuk algılama eşikleri belirlendi. Bu testten önceki 48 saat içinde deneğin, sedatif veya transkilizan bir madde almamış olmasına dikkat edildi. Deneğin sıkı çorap, kemer veya kıyafet giymemesi istendi. Alın ve elde ölçüm yapılacak cilt yüzeyinin temiz ve sağlam olmasına dikkat edildi. Cilt ısısının 32-34°C olması sağlandı. Test sessiz bir odada, denek rahat bir koltukta otururken yapıldı. Cihazının 25 uyarı seviyesi içeren “4-2-1 Basamaklı Algoritma” sı kullanıldı. Bu algoritmada önce başlangıç cilt ısı 32 °C’ye getirildi. Sonra 25 adımdan oluşan fark edilebilen en küçük ısı değışimleri [Just Noticeable Differences (JNDs)]” basamakları cihaz tarafından otomatik olarak verildi.

Cihazın 9 cm² seramik yüzeyli uyarıcı parçası aynı seansta ayrı testler halinde el sırtı ve alın derisi üzerine arada boşluk olmayacak şekilde Velcro® şeritle yerleştirildi (Şekil 3-4, Şekil 3-5). Başlangıçta JND basamağı 13 olarak seçildi. 20 uyarı verildi ve hastadan her uyarıdan sonra aletin

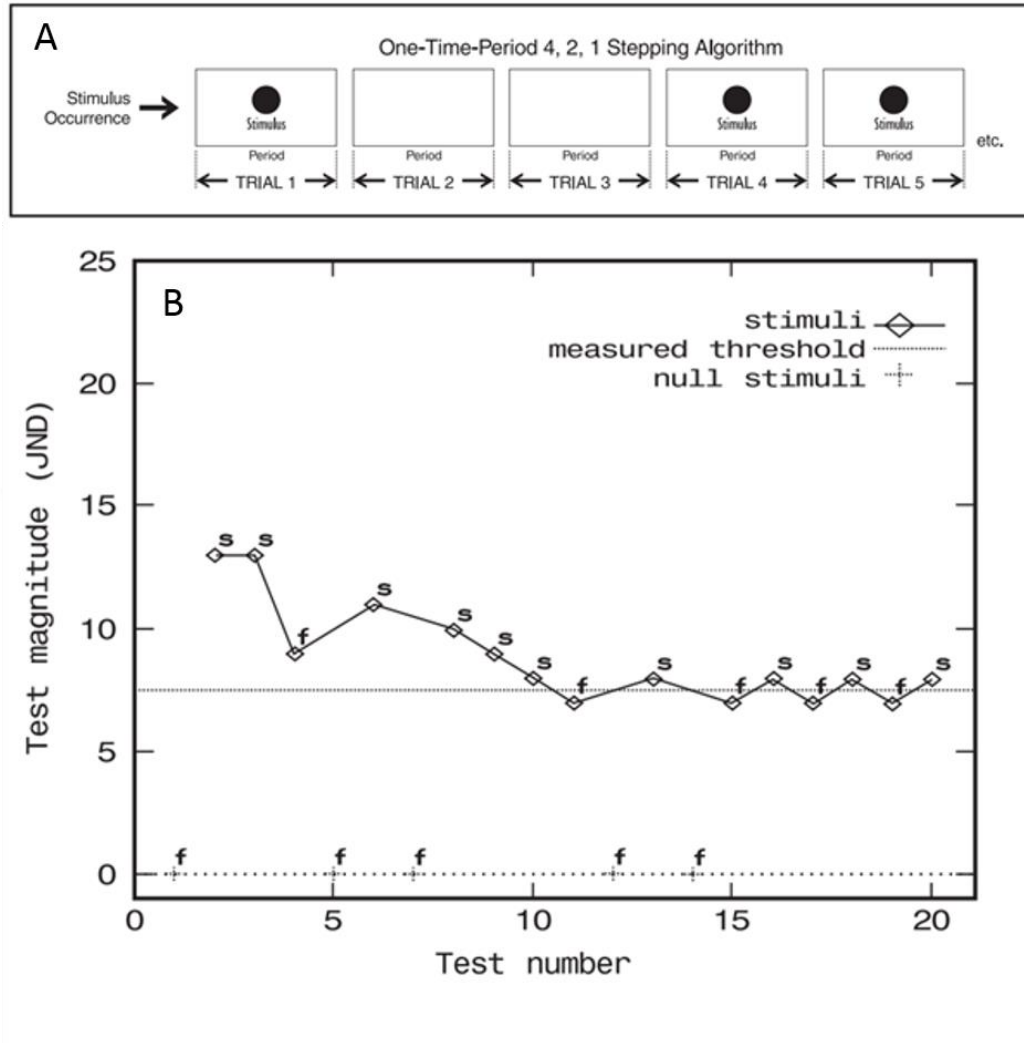
ipucu parçasının yanarak belirtilen sürede aletin yanıt parçası ile “var” ya da “yok” seçeneğini tuşlaması istendi. Verilen cevaplar sonucunda cihaz tarafından hastanın farkedebildiği en düşük soğuk (soğuk algılama eşiği) ve sıcak ısı farkı (sıcak algılama eşiği) belirlendi (Şekil 3-6, Şekil 3-7).



Şekil 3-4. Kantitatif duyu test. Termal Uyarıcı (sol el sırtı), cihazın hasta ipucu (hastanın sağında-masa üstünde – okla gösterilmiş) ve cevap parçası (sağ elde - okla gösterilmiş) (Resimde yapılan işlem ve bağlama şekli, teknisyenimiz üzerinde gösterilmiştir)



Şekil 3-5. Kantitatif duyu test. Termal Uyarıcı (alın solunda), cihazın hasta ipucu (hastanın sağında-masa üstünde – okla gösterilmiş) ve cevap parçası (sağ elde - okla gösterilmiş) (Resimde yapılan işlem ve bağlama şekli, teknisyenimiz üzerinde gösterilmiştir)



Şekil 3-6. 4-2-1 algoritması (A) ve termal eşiklerin belirlenmesi (B) (www.wrmed.com adresinden alınmıştır).

WR-TestWorks Test Results

Patient ID: HASTA 23		Name: [REDACTED]	Phone:
Gender: Female		Birth Date: 31/10/1973	Fax:
Height: 1.60 m		Referring Physician:	
Visit Remarks:		Referring Institution:	
		Physician:	

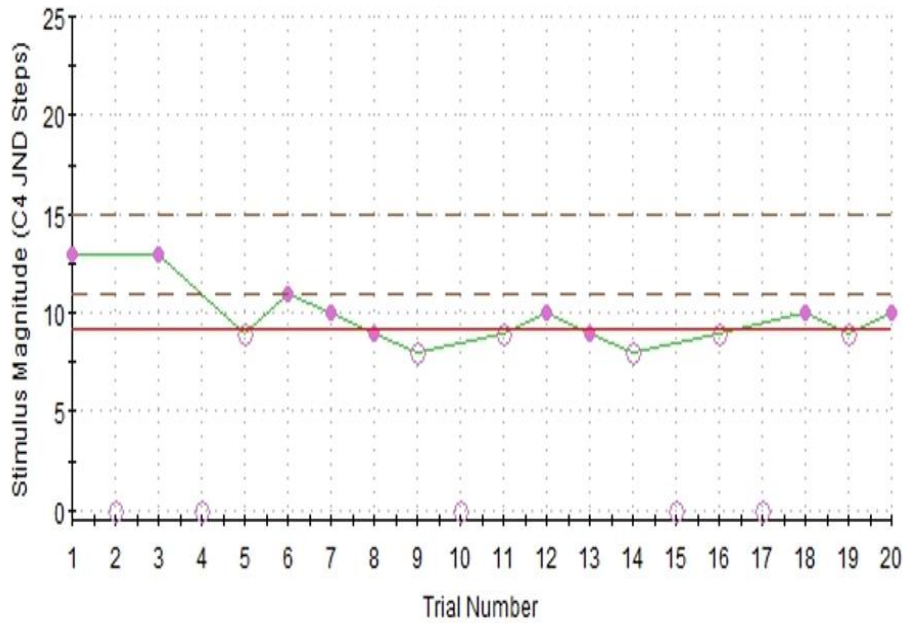
Interpretation:

Cooling - 4,2,1 with NS Test

Test ID: 1046	Date: 27/12/2017 12:23	Technician: Administrator
Remarks:		
Test Data		
Test Site: Sağ alın r	Step Table: C4 JND	Test Duration: 3.21 (mm:ss)
Starting Temperature: 30.0 °C	Ramp Rate: 4.0 °C	
Starting Step:	Right Shoulder	
Stimulus:	13 0 13 0 9 11 10 9 8 0 9 10 9 8 0 9 0 10 9 10	
Response:	Y N Y N N Y Y Y N N N Y Y N N N Y N Y	
Algorithm: 4, 2, and 1 stepping algorithm with null stimuli (Dyck PJ, O'Brien PC, et al. Neurol 43:1508-1518, 1993)		

Analysis Summary

Analysis ID: 1353	Date: 27/12/2017 12:29	Analyst: Administrator
Practice Threshold:	Step 13 ±2	Percentile: 73.00
Computed Threshold:	Step 9.2*	Normal Deviate: 0.61
Displacement:	-0.665 °C	Comparison Range: 5.0 11.9 JND
* Computed threshold differs from estimated threshold by more than 2 JND.		Norm Table: Shoulder CDT - Sep 2004
		Normative data: O'Brien PC and Dyck PJ; Neurol 45:17-23, 1995; Dyck PJ, Litchy WJ, et al. Neurol 45:1115-1121, 1995
		●=Yes ○=No

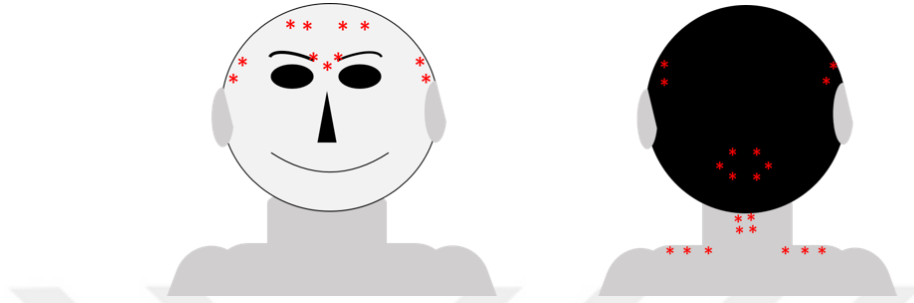


Şekil 3-7. Migren hastalarımızdan birinin alnın sağ tarafından yapılan soğuk algılama eşiği ölçümü.

Hastalarda son baş ağrısı sırasında alın ve ellerinde allodini olup olmadığı ve tarafı sorgulandı. Allodi varlığı ile QST parametreleri arasındaki korelasyon araştırıldı.

3.3.6. A Tipi Botulinum Toksin Enjeksiyonu

Bir flakon OnabotulinumtoksinA, 0,1 ml'de 5 Ü toksin olacak şekilde 2 ml serum fizyolojik ile sulandırıldı. PREEMPT protokolüne göre, her bir noktaya 5 Ü olmak üzere 31 noktadan enjeksiyon yapıldı (Şekil 3-8, Tablo 3-1). Her bir hastaya toplam 155 Ü OnabotulinumtoksinA yapıldı.



Şekil 3-8. Kronik migren proflaksisinde PREEMPT protokolünde yer alan OnabotulinumtoksinA enjeksiyon noktaları

Tablo 3-1. Kronik migren proflaksisinde OnabotulinumtoksinA enjeksiyon bölgeleri ve dozları

ENJEKSİYON ŞEMASI	
Kaslar	OnabotulinumtoksinA dozları
Korrugator	Her iki tarafa 5 ünite
Proserus	5 ünite
Frontal	Her iki tarafa 10 ünite (2 noktaya bölerek)
Temporal	Her iki tarafa 20 ünite (4 noktaya bölerek)
Oksipital	Her iki tarafa 15 ünite (3 noktaya bölerek)
Servikal paraspinal	Her iki tarafa 10 ünite (2 noktaya bölerek)
Trapez	Her iki tarafa 15 ünite (3 noktaya bölerek)

3.3.7. İstatistik

Sürekli sayısal veriler ortalama $\pm$ standard sapma (en düşük-en yüksek değer) olarak ifade edildi. Sürekli olmayan sayısal veriler ortanca ve en düşük-en yüksek değerler olarak sunuldu. Karegorik veriler sayı (yüzde) olarak belirtildi.

Gruplar arasında kategorik veriler ki-kare testi, sayısal veriler bağımsız gruplar t-testi (Independent Samples t-Test) ile karşılaştırıldı. Hasta grubu içindeki tekrarlayan birden fazla

ölçümler (OnabotulinumtoxinA enjeksiyonu öncesi, enjeksiyondan 1 ve 3 ay sonra) tekrarlayan ölçümler için varyans analizi (repeated measures ANOVA, Analysis of Variance) testi ile analiz edildi. Post-hoc analizde iki karşılaştırmalar için bağımlı gruplar t-testi (Dependent Samples t-Test) kullanıldı. Post-hoc Bonferroni düzeltmesi uygulandı.

Son baş ağrısı sırasında el ve yüzde allodini varlığı ve QST’de ölçülen sıcak ve soğuk eşikleri arasındaki ilişki “korelasyon analizi” ile araştırıldı. Spearman testi kullanıldı. Anlamlılık seviyesi $<0,05$ olarak belirlendi.



4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

Grupların demografik özellikleri **Tablo 4-1**'de verildi. KM'si olan 22 kadın hastanın yaş ortalaması $38,1 \pm 7,2$ yıl (yaş aralığı 22-49); kontrol grubunun yaş ortalaması ise $36,6 \pm 7,6$ yıl (yaş aralığı 21-47) idi. Migren hastalarının boy ortalaması 162,2 cm ve ortalama ağırlıkları 65,7 kg; kontrol grubunun boy ortalaması 164,3 cm ve ağırlık ortalaması 65,3 kg olup grupların boy ve ağırlık ortalamaları benzerdi. Eğitim süreleri 11 yıl civarında olup benzerdi (migren grubu: 11,1 yıl; kontrol grubu: 11,5 yıl). Hasta grubunda ailesinde migren öyküsü olan 17 kişi vardı (% 77,3), kontrol grubunda ise migren için aile öyküsü yoktu ($p < 0,001$).

Tablo 4-1. Grupların demografik özellikleri

	Migren Hastaları (22 kadın)	Kontrol grubu (22 kadın)	P*
Yaş, yıl	$38,1 \pm 7,2$ (22-49)	$36,6 \pm 7,6$ (21-47)	0,505
Boy, cm	$162,2 \pm 5,5$ (152-174)	$164,3 \pm 4,3$ (155-178)	0,230
Ağırlık, kg	$65,7 \pm 11,3$ (49-80)	$65,3 \pm 3,5$ (53-82)	0,878
Eğitim süresi, yıl	$11,1 \pm 4,5$ (5-17)	$11,5 \pm 4,4$ (5-17)	0,740
Meslek			
Ev hanımı	16	7	
Doktor	2	5	
Hemşire	2	0	
Öğretmen	1	0	
Teknisyen	0	4	
Öğrenci	1	2	
Sekreter	0	1	
Temizlik personeli	0	1	
Güvenlik	0	1	
Tıbbi mümessil	0	1	
Ailede migren öyküsü varlığı	17	0	<0,001

*bağımsız gruplar t-testi. Veriler ortalama±standart sapma (en az-en çok) olarak ya da sayı olarak verilmiştir.

4.2. Hasta Grubunda Migren Tipi Baş Ağrılarının Özellikleri ve OnabotulinumtoxinA Enjeksiyonunun Etkisi

Hastaların migren karakterinde baş ağrılarının başlama yaşı ortalama $22,5 \pm 6,1$ yıl (yaş aralığı: 10-35) olup, ortalama $15,4 \pm 4,0$ yıl (aralık: 9-20) yıldan beri migren tipi baş ağrıları vardı. Ortalama $6,1 \pm 3,2$ (aralık: 3-10) yıldır KM'leri vardı.

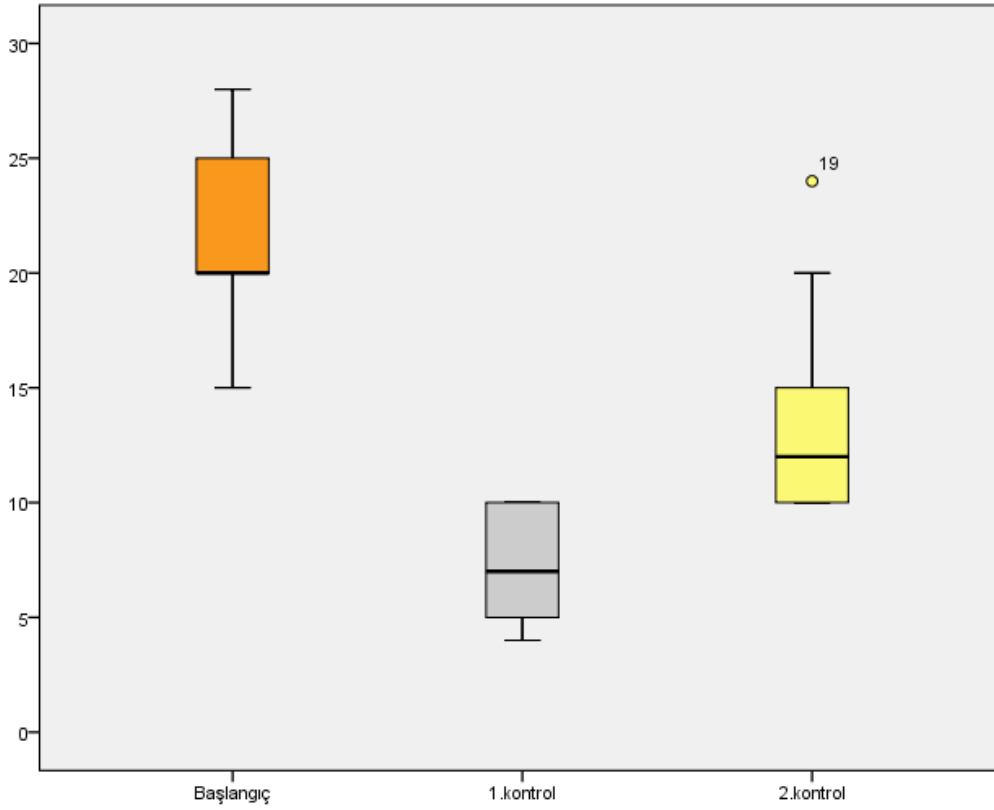
Çalışmaya alınmadan önceki son 3 aydır tuttıkları baş ağrısı günlüklerinden son 1 aydaki ortalama baş ağrılı gün sayılarının $22,1 \pm 4,0$ gün olduğu hesaplandı (**Tablo 4-2**). İki hastanın görsel auralı atağı yoktu. Yirmi hastanın son 1 ayda görsel auralı en az 4 migren atağı olmuştu (aralık 4-18, ortanca 10) (**Tablo 4-3, Şekil 4-2**). Hastaların tümünde, son 1 ayda, en az 1 atağa allodini eşlik etmişti (aralık 1-10, ortanca 6 atak) (**Şekil 4-3**). Hastaların çalışmaya alındıkları zaman geçirdikleri son migren atağı tarafı 11'inde (%50) sağ, 9'unda (%40) sol, 2'sinde (%10) ise bilateralidi.

Tedavi öncesi son 1 aylık MIDAS ölçeği engellilik seviyesi 3 ile 4 arasında değişti (**Şekil 4-4**). Görsel ağrı ölçeğinde hastaların son 1 ay içinde yaşadıkları ağrılardan en düşük ve en yüksek derecede olanları şöyleydi: VAS-min 2 ile 8 arasında (ortanca 4) iken VAS-maks 8 ile 10 arasında (ortanca 9,5) değişiyordu (**Şekil 4-5**).

Hastaların çalışmaya alınmadan önceki son 1 aylık ilaç kullanımı şöyleydi: 10 kişi profilaktik ilaç almıyordu; 9 kişi 1, 3 kişi birden fazla profilaktik ilaç kullanıyordu. NSAID ilaç kullanım adeti 12 ile 25 arasındaydı (ortanca 20). Triptan grubu ilaç kullanım adeti 3 ile 12 arasındaydı (ortanca 6) (**Tablo 4-8**).

Son ataktaki ağrı tarafı, 1 ay ve 3 ay sonraki kontrollerde de değişmedi.

OnabotulinumtoxinA enjeksiyonu baş ağrılı gün sayısına anlamlı derecede etki yaptı ($F_{2,36} = 114,754$; $p < 0,001$). 22 hastanın 21'i 1 ay sonraki kontrolüne geldi. Tümünde baş ağrılı gün sayısı belirgin olarak azalmış olup ortalama $22,1$ günden $7,9 \pm 2,7$ (aralık: 4-12 gün, ortanca 8; $p < 0,001$) güne düşmüştü (**Şekil 4-1, Tablo 4-2**). Baş ağrılı gün sayısındaki düşme oranı %44 ile %82 arasında (ortalama %64) değişmekteydi. Hastaların 19'u 3 ay sonraki kontrollerine geldi. OnabotulinumtoxinA'un etkisi 17 hastada azalarak devam etmekte idi, 2 hastada etki geçmişti. 3 ay sonraki kontrolde ortalama baş ağrılı gün sayısı $13,3 \pm 3,9$ (aralık: 10-24 gün, ortanca 12) idi. OnabotulinumtoxinA enjeksiyonundan 3 ay sonra, aylık ortalama baş ağrılı gün sayısı, başlangıca göre belirgin düşüktü ($p < 0,001$); ancak enjeksiyondan 1 ay sonra yapılan ilk kontrole göre ise belirgin derecede artmıştı ($p < 0,001$) (**Tablo 4-2**).



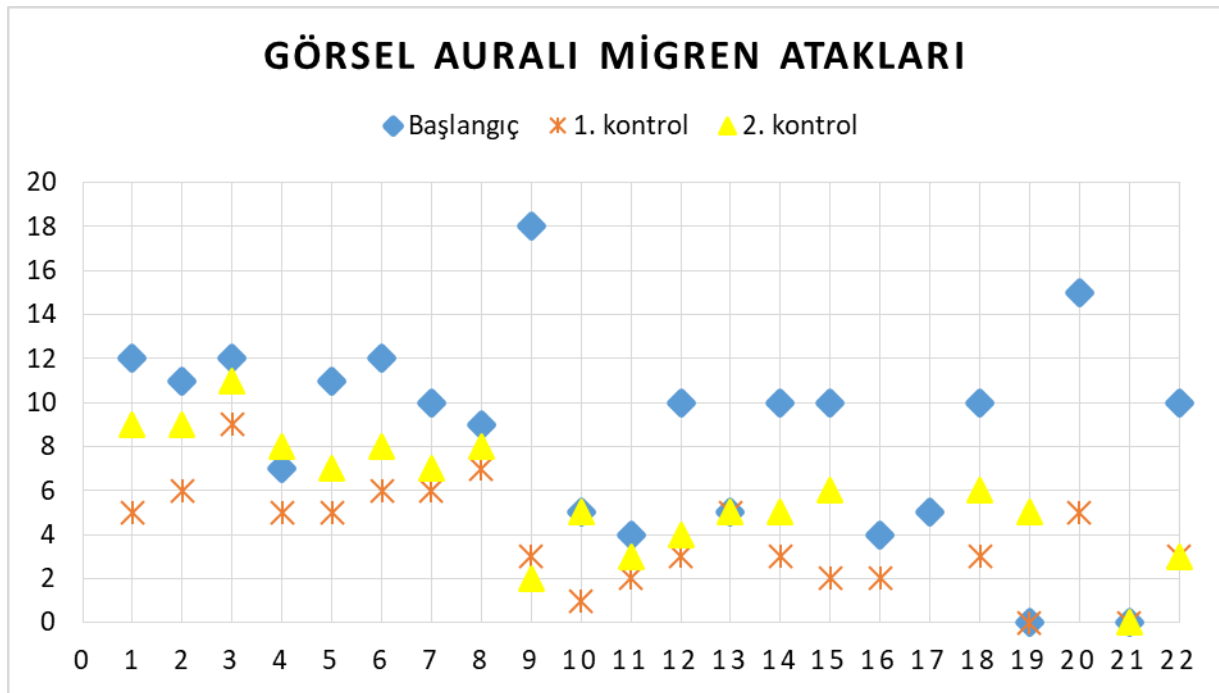
Şekil 4-1. Migren hastalarında baş ağrılı gün sayısı ve OnabotulinumtoxinA enjeksiyonunun etkisi. OnabotulinumtoxinA enjeksiyonundan 1 ay sonra aylık baş ağrılı gün sayısı ortalaması belirgin olarak düştü. 3 ay sonra aylık baş ağrılı gün sayısı ortalaması biraz artmakla birlikte başlangıca göre belirgin azaldı.

Tablo 4-2. Migren hastalarında baş ağrılı gün sayısı ve OnabotulinumtoxinA enjeksiyonunun etkisi

Zaman	Hasta sayısı	Ağrılı gün sayısı/ay					bağımlı gruplar t-testi	t	P*
		Min.	Maks.	Ortanca	Ortalama	SS			
Başlangıç	22	15	28	20,5	22,1	4,0	Başlangıç-1.kontrol	16,239	<0,001
1.kontrol	21	4	12	8	7,9	2,7	1.kontrol-2.kontrol	-6,799	<0,001
2.kontrol	19	10	24	12	13,3	3,9	Başlangıç-2.kontrol	8,462	<0,001

Min.: Minimum, Maks.: Maksimum, SS: Standart sapma. *Bonferroni düzeltmesi yapılmış değerler

OnabotulinumtoxinA enjeksiyonu ile görsel auralı atak sayısı da anlamlı derecede azaldı ($F_{1,22} = 13,993$, $p < 0,001$). Başlangıca göre 1 ay sonraki kontrolde ortalama görsel auralı atak sayısı 5,6'dan 2,6'ya düştü ($p < 0,001$). 3 ay sonraki kontrolde ise ortalama görsel auralı atak sayısı 3,8 olup biraz artmakla birlikte başlangıca hâlâ göre düşüktü ($p = 0,024$). Başlangıçta görsel auralı atağı olmayan 2 hastadan 1'inin takipler sırasında da görsel auralı atağı hiç olmadı (21 no.lu hasta); diğerinin ise (19 no.lu hasta) 1 ay sonra yapılan kontrolünde 5 görsel auralı atağı oldu; 3 ay sonraki kontrolünde ise görsel auralı atağı yoktu (Tablo 4-3, Şekil 4-2).



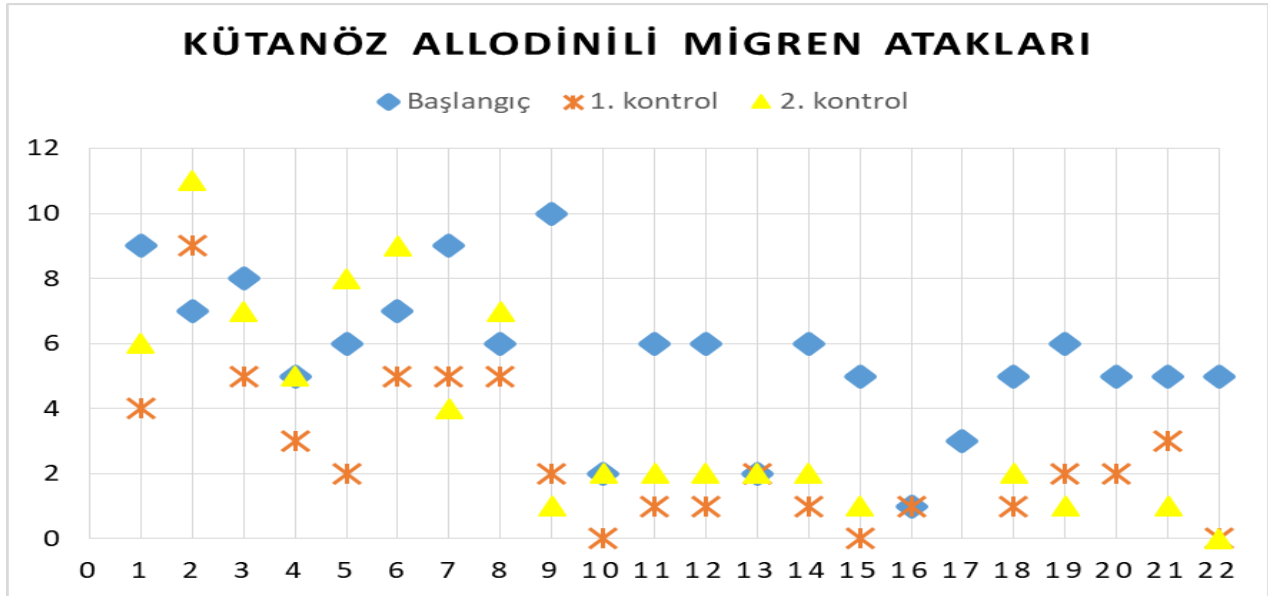
Şekil 4-2. Migren hastalarında görsel auralı atak sayısı ve OnabotulinumtoxinA enjeksiyonunun etkisi. Yatay eksen hastalar, dikey eksen atak sayıları verilmiştir.

Tablo 4-3. Migren hastalarında görsel auralı atak sayısı ve OnabotulinumtoxinA enjeksiyonunun etkisi

Zaman	Hasta sayısı	Görsel auralı atak sayısı/ay					bağımlı gruplar t-testi	t	P*
		Min.	Maks.	Ortanca	Ortalama	SS			
Başlangıç	22	0	18	10	8,6	4,5	Başlangıç-1.kontrol	6,145	<0,001
1.kontrol	21	0	9	3	3,9	2,3	1.kontrol-2.kontrol	-5,148	<0,001
2.kontrol	19	0	11	6	5,8	2,7	Başlangıç-2.kontrol	2,984	0,024

Min.: Minimum, Maks.: Maksimum, SS: Standart sapma. *Bonferroni düzeltmesi yapılmış değerler

Kütanöz allodinin eşlik ettiği atak sayısı OnabotulinumtoxinA enjeksiyonundan 1 ay sonraki kontrolde düştü (**Tablo4-4**). Bu düşme 3 ay sonraki kontrolde azalarak devam etti. KA'lı atak sayısındaki zamana göre düşüş istatistiksel olarak anlamlı idi ($F_{1,25}=17,568$; $p<0,001$). KA'lı atak sayısı başlangıca göre 1.kontrol ($p<0,001$) ve 2.kontrolde ($p=0,024$) belirgin düşüktü. 2. kontrolde 1.kontrole göre KA'lı atak sayısında hafif bir atış görüldü ($p=0,043$) (**Şekil 4-3, Tablo 4-4**).



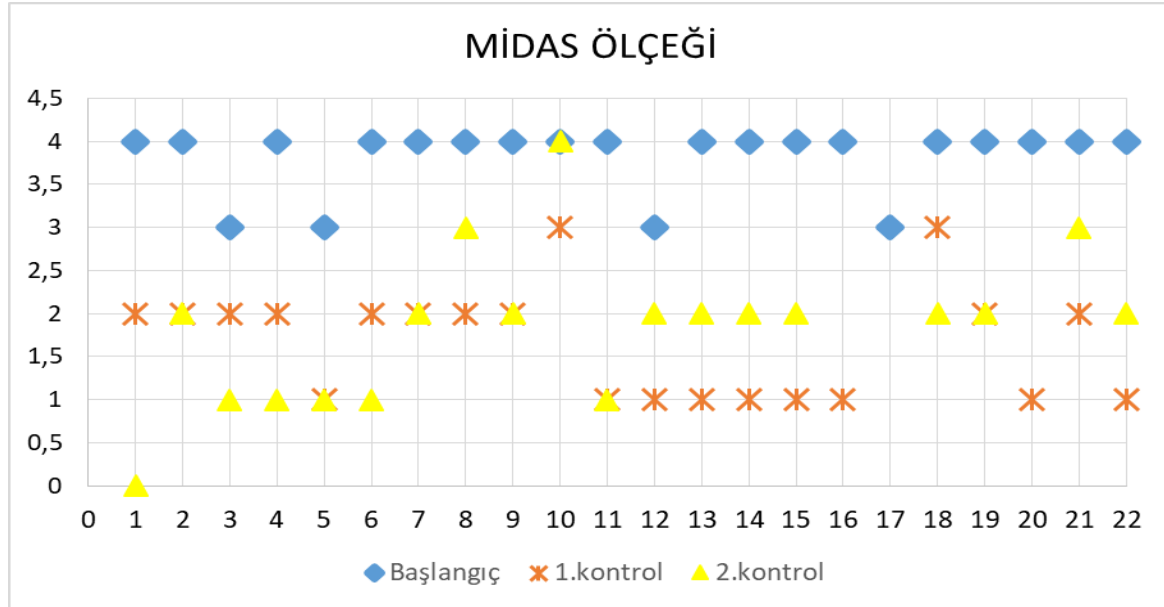
Şekil 4-3. Migren hastalarında kütanöz allodinin eşlik ettiği atak sayısı ve OnabotulinumtoxinA enjeksiyonunun etkisi. Yatay ekseninde hasta numaraları, dikey ekseninde kütanöz allodinin eşlik ettiği atak sayıları verilmiştir.

Tablo 4-4. Migren hastalarında kütanöz allodinili atak sayısı ve OnabotulinumtoxinA enjeksiyonunun etkisi

Zaman	Hasta sayısı	Kütanöz allodinili atak sayısı/ay					bağımlı gruplar t-testi	t	P*
		Min.	Maks.	Ortanca	Ortalama	SS			
Başlangıç	22	1	10	6	5,6	2,3	Başlangıç-1.kontrol	3,368	<0,001
1.kontrol	21	0	9	2	2,6	2,2	1.kontrol-2.kontrol	-1,158	0,043
2.kontrol	19	0	11	2	3,8	3,2	Başlangıç-2.kontrol	2,211	0,024

Min.: Minimum, Maks.: Maksimum, SS: Standart sapma. *Bonferroni düzeltmesi yapılmış değerler

MIDAS ölçeğinde saptanan migrene bağlı engellilik seviyesi OnabotulinumtoxinA enjeksiyonu sonrasında belirgin olarak azaldı ve 3 ay sonraki kontrolde de düşük olmaya devam etti (Şekil 4-4, Tablo 4-5). OnabotulinumtoxinA enjeksiyonu ile MIDAS ölçeği engellilik seviyesindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı idi ($F_{2,36}=76,840$; $p<0,001$).



Şekil 4-4. MIDAS ölçeği engellilik seviyesi ve OnabotulinumtoxinA enjeksiyonunun etkisi. Yatay ekseninde hasta numaraları, dikey ekseninde MIDAS ölçeği engellilik seviyesi verilmiştir.

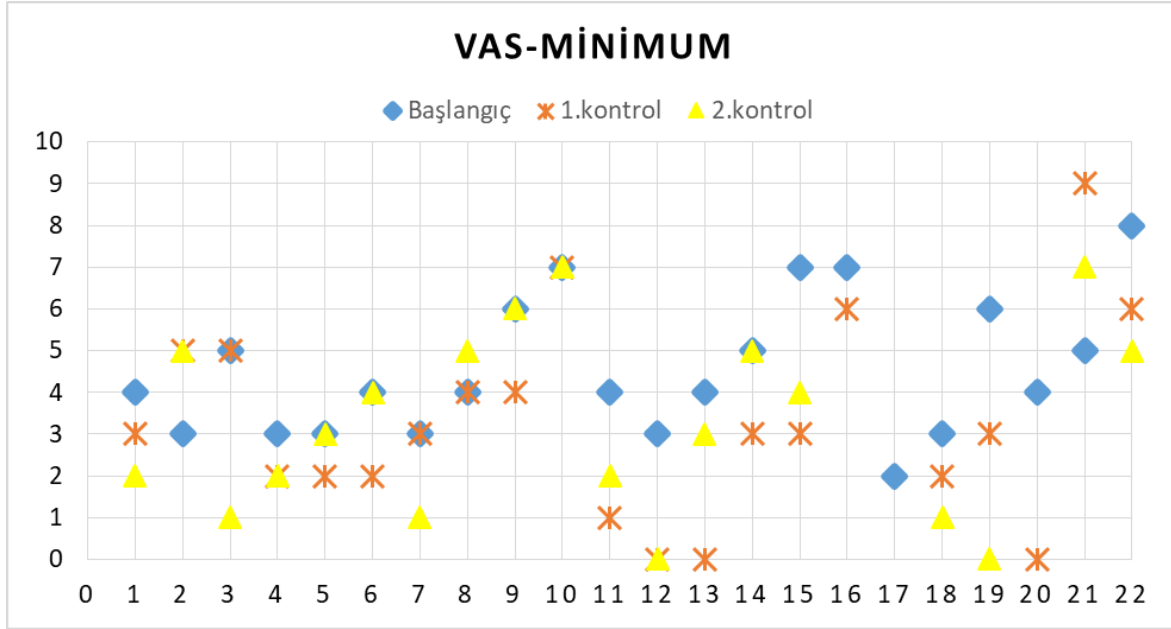
Tablo 4-5. Migren hastalarında MIDAS engellilik dereceleri ve OnabotulinumtoxinA enjeksiyonunun etkisi

Zaman	Hasta sayısı	MIDAS engellilik derecesi					bağımlı gruplar t-testi	t	P*
		Min.	Maks.	Ortanca	Ortalama	SS			
Başlangıç	22	3	4	4	3,8	0,4	Başlangıç-1.kontrol	2,105	<0,001
1.kontrol	21	1	3	2	1,7	0,7	1.kontrol-2.kontrol	-0,105	1
2.kontrol	19	0	4	2	1,8	0,9	Başlangıç-2.kontrol	2,000	<0,001

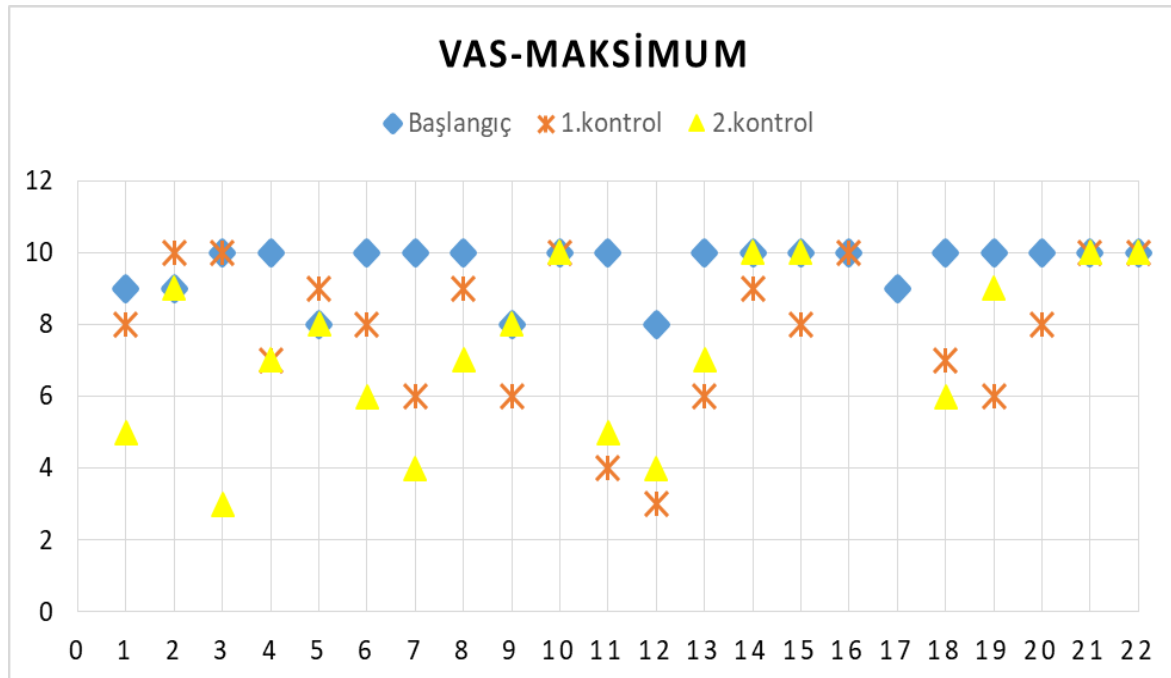
Min.: Minimum, Maks.: Maksimum, SS: Standart sapma. *Bonferroni düzeltmesi yapılmış değerler.

Görsel ağrı ölçeğinde en düşük (VAS-min) ve en yüksek ağrı derecelerinin (VAS-maks) ortalamaları OnabotulinumtoxinA enjeksiyonundan 1 ay sonraki kontrolde düştü (Şekil 4-5, 4-6; Tablo 4-6, 4-7); bu düşüşler 3 ay sonraki kontrolde de devam etti. OnabotulinumtoxinA

eneksiyonu ile VAS-min ($F_{2,36}=5,043$; $p<0,012$) ve VAS-maks ($F_{2,36}=11,716$; $p<0,001$) derecesindeki düşüşler istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo 4-6, 4-7).



Şekil 4-5. Görsel ağrı ölçeğinde en düşük (VAS-minimum) ağrı dereceleri ve OnabotulinumtoxinA eneksiyonunun etkisi. Yatay eksen de hasta numaraları, dikey eksen de VAS derecesi verilmiştir.



Şekil 4-6. Görsel ağrı ölçeğinde en yüksek ağrı (VAS-maksimum) dereceleri ve OnabotulinumtoxinA eneksiyonunun etkisi. Yatay eksen de hasta numaraları, dikey eksen de VAS derecesi verilmiştir.

Tablo 4-6. Migren hastalarında görsel analog ağrı ölçeğine göre en hafif ağrı dereceleri (VAS-minimum) ve OnabotulinumtoxinA enjeksiyonunun etkisi

Zaman	Hasta sayısı	VAS-minimum					bağımlı gruplar t-testi	t	P*
		Min.	Maks.	Ortanca	Ortalama	SS			
Başlangıç	22	2	8	4	4,6	1,7	Başlangıç-1.kontrol	1,211	0,048
1.kontrol	21	0	9	3	3,3	2,4	1.kontrol-2.kontrol	0,053	1
2.kontrol	19	0	7	3	3,3	2,2	Başlangıç-2.kontrol	1,263	0,045

Min.: Minimum, Maks.: Maksimum, SS: Standart sapma. *Bonferroni düzeltmesi yapılmış değerler

Tablo 4-7. Migren hastalarında görsel analog ağrı ölçeğine göre en şiddetli ağrı dereceleri (VAS-maksimum) ve OnabotulinumtoxinA enjeksiyonunun etkisi

Zaman	Hasta sayısı	VAS-minimum					bağımlı gruplar t-testi	t	P*
		Min.	Maks.	Ortanca	Ortalama	SS			
Başlangıç	22	8	10	10	9,6	0,7	Başlangıç-1.kontrol	1,895	0,01
1.kontrol	21	3	10	8	7,8	2,1	1.kontrol-2.kontrol	0,421	1
2.kontrol	19	3	10	7	7,3	2,3	Başlangıç-2.kontrol	2,316	0,02

Min.: Minimum, Maks.: Maksimum, SS: Standart sapma. *Bonferroni düzeltmesi yapılmış değerler

OnabotulinumtoxinA enjeksiyonu sonrası hastaların ilaç kullanımı azaldı. 2’li profilaksi alan 1 hastanın ilacı 1 ilaca düşürüldü. Diğer hastalarının profilaktik ilaç kullanımlarında değişim olmadı. Ancak NSAID ve triptan kullanımı belirgin olarak azaldı (**Tablo 4-8**). OnabotulinumtoxinA enjeksiyonu ile NSAID ($F_{2,34}=70,457$; $p<0,001$) ve triptan ($F_{2,34}=48,203$; $p<0,001$) kullanımı sayısındaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı idi (**Tablo 4-9**).

Tablo 4-8. Hastaların NSAID ve triptan kullanım sayısı

Hasta no	NSAID*			Triptan*		
	Başlangıç	1.kontrol	2.kontrol	Başlangıç	1.kontrol	2.kontrol
1	20	8	9	6	1	3
2	15	10	15	12	3	3
3	20	10	15	6	2	3
4	15	7	10	6	2	1
5	16	5	15	5	1	5
6	18	10	5	3	2	1
7	20	5	15	6	1	2
8	20	7	10	6	1	5
9	15	6	5	10	0	2
10	20	10	20	6	3	3
11	20	3	8	5	2	2
12	15	5	8	7	2	4
13	20	10	10	10	5	3
14	20	5	15	5	2	3
15	20	5	10	5	1	2
16	12	10	HKG	5	HKG	HKG
17	20	HKG	HKG	7	HKG	HKG
18	15	5	10	5	2	2
19	20	10	10	6	3	3
20	25	10	HKG	5	5	HKG
21	20	7	12	5	1	4
22	20	4	3	5	0	3
Ortanca	20	7	10	6	2	3
Ortalama	18,5	7,2	10,8	6,2	2,0	2,8
SS	2,9	2,5	4,3	2,0	1,4	1,1

SS: Standart sapma, HKG: Hasta kontrole gelmedi, *1 aylık ortalama sayı verilmiştir.

Tablo 4-9. NSAID ve triptan kullanımına OnabotulinumtoxinA enjeksiyonunun etkisi

Non-steroid anti-inflamatuvar kullanımı			Triptan kullanımı		
Bağımlı gruplar t-testi	t	P*	Bağımlı gruplar t-testi	t	P*
Başlangıç-1.kontrol	11,333	<0,001	Başlangıç-1.kontrol	4,444	<0,001
1.kontrol-2.kontrol	-3,889	0,04	1.kontrol-2.kontrol	-0,889	0,083
Başlangıç-2.kontrol	7,444	<0,001	Başlangıç-2.kontrol	3,556	<0,001

*Bonferroni düzeltmesi yapılmış değerler

4.3. Depresyon ve Anksiyete Ölçeği Bulguları

Beck depresyon ölçeği puanı hastalarda ortalama $24,1 \pm 11,5$ (ortanca 27), kontrol grubunda $9,5 \pm 6,3$ (ortanca 9) idi. BDÖ puanı hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksekti ($p < 0,001$) (**Tablo 4-10**).

Beck anksiyete ölçeği puanı hastalarda ortalama $23,3 \pm 14,7$ (ortanca 24), kontrol grubunda $6,4 \pm 8,3$ (ortanca 3,5) idi. BAÖ puanı migrenlilerde kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksekti ($p < 0,001$) (**Tablo 4-11**).

Tablo 4-10. Migren ve kontrol gruplarında Beck depresyon ve anksiyete ölçeği puanları

	Migren Grubu (22 kişi)	Kontrol Grubu (22 kişi)	t	P*
Beck depresyon ölçeği	$24,1 \pm 11,5$ (5-43)	$9,5 \pm 6,3$ (0-25)	5,249	<0,001
Beck anksiyete ölçeği	$23,3 \pm 14,7$ (0-52)	$6,4 \pm 8,3$ (0-33)	4,698	<0,001

*Bağımsız gruplar t-testi. Veriler ortalama $\pm$ standart sapma (en az-en çok) olarak verilmiştir.

OnabotulinumtoxinA enjeksiyonundan 1 ay sonra hastalarda ortalama BDÖ puanı $19 \pm 10,6$ 'ya düştü. 3 ay sonra yapılan değerlendirmede de düşüş devam etti ($16,8 \pm 7,0$). BDÖ puanlarındaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı seviyedeydi ($F_{2,36} = 9,039$; $p = 0,001$) (**Tablo 4-11**).

Tablo 4-11. Migren grubunda Beck depresyon ölçeği puanları ve OnabotulinumtoxinA tedavisi ile değişimi

Zaman	Hasta sayısı	Beck depresyon ölçeği					bağımlı gruplar t-testi	t	P*
		Min.	Maks.	Ortanca	Ortalama	SS			
Başlangıç	22	5	43	27	24,1	11,5	Başlangıç-1.kontrol	6,263	0,035
1.kontrol	21	3	41	19	19,0	10,6	1.kontrol-2.kontrol	2,632	0,705
2.kontrol	19	3	28	18	16,8	7,0	Başlangıç-2.kontrol	8,895	0,001

Min.: Minimum, Maks.: Maksimum, SS: Standart sapma. *Bonferroni düzeltmesi yapılmış değerler

OnabotulinumtoxinA enjeksiyonundan 1 ay sonra ortalama BAÖ puanı $19,7 \pm 11,7$ 'ye (ortanca 21) düştü. 3 ay sonra yapılan değerlendirmede de düşüş devam etti ($17,6 \pm 9,6$; ortanca 17). OnabotulinumtoxinA enjeksiyonu sonrası BAÖ puanlarındaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı seviyede idi ($F_{1,27} = 6,425$; $p = 0,009$) (**Tablo 4-12**).

Tablo 4-12. Migren grubunda Beck anksiyete ölçeği puanları ve OnabotulinumtoxinA tedavisi ile değişimi

Zaman	Hasta sayısı	Beck anksiyete ölçeği					bağımlı gruplar t-testi	t	P*
		Min.	Maks.	Ortanca	Ortalama	SS			
Başlangıç	22	0	52	24	23,3	14,7	Başlangıç-1.kontrol	5,579	0,013
1.kontrol	21	1	40	21	19,7	11,7	1.kontrol-2.kontrol	2,684	0,749
2.kontrol	19	2	39	17	17,6	9,6	Başlangıç-2.kontrol	8,263	0,034

*Min.: Minimum, Maks.: Maksimum, SS: Standart sapma. *Bonferroni düzeltmesi yapılmış değerler*

4.4. Allodini Sorgulaması ve Allodini Ölçeği Bulguları

Hastaların el ve yüzlerinde QST öncesi *son baş ağrısı sırasındaki* allodini varlığı sorgulandı. Başlangıçta hastalardan 7'sinin yalnız sağ, 5'inin yalnız sol, 3'ünün her iki elinde; 10'unun yalnız sağ, 6'sının yalnız sol, 2'sinin her iki yüz yarısında allodini mevcuttu. OnabotulinumtoxinA enjeksiyonundan 1 ve 3 ay sonraki incelemelerde QST öncesi yapılan sorgulamada hem el hem de yüzünde allodini bulunan hasta sayısı azaldı (**Tablo 4-13**).

Tablo 4-13. Hastalarda son baş ağrısı sırasındaki allodini sorgulaması ve OnabotulinumtoxinA tedavisi ile değişimi

Taraf	Sorgulanan Bölge	Başlangıç	1.kontrol	2.kontrol
Sağ	el	10	5	6
	yüz	11	7	5
Sol	el	9	3	1
	yüz	10	5	4

Allodini ölçeği hem kontrol hem de hasta grubunda QST öncesi uygulandı. Allodini ölçeği ortanca değeri kontrol grubunda (ortanca 0, aralık 0-6), hastalara göre (ortanca 6,5; aralık 1-21) belirgin düşüktü ($p<0,001$) (**Tablo 4-14**). Hasta grubunda allodini ölçeği puanı OnabotulinumtoxinA enjeksiyonu sonrası belirgin olarak düştü ($F_{2,28}= 6,279$; $p=0,010$); 1. kontrolde ortanca 4 (aralık 0-12), 2. kontrolde ise ortanca 4 (aralık 0-16) bulundu (**Tablo 4-15**).

Tablo 4-14. Migren hastaları ve kontrol grubunda allodini ölçeği puanları

	Migren Grubu (22 kişi)	Kontrol Grubu (22 kişi)	t	P*
Allodini ölçeği puanı	7,8±6,2 (1-21)	1,3±1,8 (0-6)	4,715	<0,001

*Bağımsız gruplar t-testi. Veriler ortalama ± standart sapma (en az-en çok) olarak verilmiştir.

Tablo 4-15. Migren grubunda allodini ölçeği puanları ve OnabotulinumtoxinA tedavisi ile değişimi

Zaman	Hasta sayısı	Allodini ölçeği					bağımlı gruplar t-testi	t	P*
		Min.	Maks.	Ortanca	Ortalama	SS			
Başlangıç	22	1	21	6,5	7,8	6,2	Başlangıç-1.kontrol	3,579	0,030
1.kontrol	20	0	12	4	4,2	3,8	1.kontrol-2.kontrol	0,000	1,000
2.kontrol	19	0	16	4	4,2	3,9	Başlangıç-2.kontrol	3,579	0,054

Min.: Minimum, Maks.: Maksimum, SS: Standart sapma. *Bonferroni düzeltmesi yapılmış değerler.

4.5. Kantitatif Duyusal Test Bulguları

Migren hastaları ve kontrol grubunda sağ ve sol el sırtı, alnın sağ ve solu üzerinden ölçülen sıcak ve soğuk algılama eşiklerinin verileri **Tablo 4-16**'da özetlendi. Migren hastaları ve kontrol grubu arasında ölçülen sıcak ve soğuk algılama eşikleri açısından anlamlı bir fark bulunmadı.

Migren hastalarında başlangıçta el sırtından ölçülen sıcak eşik değerleri açısından sağ ve sol taraf arasında fark vardı (**Tablo 4-17**); alında ölçülen sıcak eşik değerleri, el ve alında ölçülen soğuk

eşik değerleri açısından sağ ve sol taraf arasında fark yoktu. Kontrol grubunda hem el hem de alında sağ ve sol taraflar arasında sıcak ve soğuk eşik değerleri benzerdi.

Tablo 4-16. Kantitatif duyusal test bulguları

<i>Grup</i>		<i>El</i>		<i>Alın</i>	
		<i>Sağ</i>	<i>Sol</i>	<i>Sağ</i>	<i>Sol</i>
Kontrol grubu	Sıcak	6,1±4,3 (6,1 / 1-14,3)	7,0±5,2 (7,3 / 1-14,9)	8,5±6,6 (8,3 / 1-19,3)	8,7±5,3 (9,7 / 1-17,2)
	Soğuk	6,1±3,7 (5,8 / 1-16,5)	6,9±4,5 (7,4 / 1-16,4)	7,2±4,3 (7,5 / 1-16,6)	7,5±4,3 (6,9 / 1-14,6)
Hasta grubu	Başlangıç	5,2±4,7 (4,0 / 1-16,4)	8,9±4,5 (8,5 / 1-20,2)	8,5±6,9 (8,5 / 1- 20,3)	9,2±5,6 (10,8 / 1-16,7)
	Soğuk	6,8±3,04 (6,8 / 1-13,3)	6,5±3,3 (5,4 / 1-13,6)	7,1±3,3 (7,0 / 1-12,5)	8,1±4,6 (7,9 / 1-16,5)
	1.kontrol	5,1±3,4 (4,5 / 1-12,8)	7,3±4,3 (7,8 / 1-15,5)	9,8±5,9 (11,2 / 1-19,5)	8,1±6,5 (8,5 / 1-19,4)
	Soğuk	7,0±4,4 (5,8 / 1-14,8)	7,4±3,7 (7,0 / 1-15,5)	8,9±4,4 (8,6 / 1-19,3)	8,6±4,1 (8,4 / 1-16,5)
	2.kontrol	3,5±3,4 (1,4 / 1-11,3)	6,5±4,8 (6,0 / 1-13,8)	8,3±6,7 (5,8 / 1-19,5)	8,6±5,6 (8,9 / 1-17,7)
	Soğuk	6,6±4,1 (6,8 / 1-12,9)	6,9±3,8 (6,2 / 1-14,5)	7,0±3,8 (7,4 / 1-13,6)	6,7±4,2 (7,4 / 1-13,0)

Fark edilebilen en küçük ısı değişimleri (JND) değerleri ortalama ± standart sapma (ortanca / en az – en çok) olarak verildi.

Tablo 4-17. Sıcak ve soğuk eşik algılama eşik değerleri açısından sağ ve sol taraf farkı

Grup	Bağımlı gruplar t- testi	El - sıcak	El - soğuk	Alın - sıcak	Alın - soğuk
Migren	t	-2,659	-,987	-,616	-1,112
	p	,008	,324	,538	,266
Kontrol	t	-,523	-1,006	,000	-,348
	p	,601	,314	1,000	,728

Migren grubunda, sağ ve sol el sırtı, alnın sağ ve sol yarısından ölçülen sıcak ve soğuk algılama eşik değerleri OnabotulinumtoxinA tedavisi ile anlamlı bir değişim göstermedi (**Tablo 4-18**).

Tablo 4-18. Migren grubunda OnabotulinumtoxinA tedavisinin kantitatif test bulgularına etkisi

Zaman	Grup	Bölge	Modalite	F	P*
Başlangıç, 1.kontrol, 2.kontrol	Migren	Sağ el	Sıcak	(2,36) 1,458	0,246
			Soğuk	(2,25) 0,498	0,555
		Sol el	Sıcak	(2,25) 2,273	0,137
			Soğuk	(2,36) 1,032	0,366
		Alın-sağ	Sıcak	(2,36) 1,166	0,323
			Soğuk	(2,36) 3,142	0,056
		Alın-sol	Sıcak	(2,36) 0,078	0,925
			Soğuk	(2,36) 1,934	0,159

* tekrarlayan ölçümler için varyans analizi

Migren grubunda incelenen bölgedeki allodini varlığı ile QST bulguları arasındaki korelasyon araştırıldı. Allodini, başlangıçta 44 elden 19'unda mevcuttu. Bu değer birinci kontrolde 8, ikinci kontrolde 7'ye düştü. Allodini varlığı ile el sırtından ölçülen sıcak ve soğuk algılama eşik değerleri arasında korelasyon saptanmadı. Başlangıçta 44 alın tarafından (sağ ve sol) 21'inde allodini mevcuttu. Bu değer birinci kontrolde 12, ikinci kontrolde 9'a düştü. Allodini varlığı ile alından ölçülen sıcak ve soğuk algılama eşik değerleri arasında da korelasyon yoktu (**Tablo 4-19**).

Tablo 4-19. Allodini ile sıcak ve soğuk algılama eşik değerleri arasındaki korelasyon

Bölge	Duyu türü	Başlangıç		1. Kontrol		2. Kontrol	
		Rho*	p	Rho*	p	Rho*	p
El	Sıcak	-0,252	0,099	-0,279	0,081	-0,140	0,401
	Soğuk	-0,257	0,092	0,011	0,947	0,006	0,970
Alın	Sıcak	0,086	0,578	0,303	0,058	-0,048	0,773
	Soğuk	0,016	0,917	0,151	0,351	0,063	0,709

*Spearman testi korelasyon değeri

4.6. Görsel Uyandırılmış Potansiyeller Bulguları

22 KM'li ve 19 sağlıklı kontrole VEP incelemesi yapıldı. Birinci kontrolde 20, ikinci kontrolde 19 KM'li VEP incelemesi yapıldı.

Sağ ve sol göz uyarımıyla kaydedilen toplam 570-600 cevabın ortalaması alınarak elde edilen VEP yanıtı N75, P100 ve N145 latansları **Tablo 4-20** ve **Şekil 4-6**'da verildi. KM grubunda sağda ve solda VEP latansı ortalamaları benzerdi: Sağda ortalama N75 latansı 81 ms, P100 latansı 110 ms ve N145 latansı 146 ms; solda ortalama N75 latansı 80 ms, P100 latansı 109 ms ve N145 latansı 145 ms. Kontrol grubunda da sağda ve solda VEP latansı ortalamaları simetrik olup sağda ortalama

N75 latansı 80 ms, P100 latansı 108 ms ve N145 latansı 141 ms; solda ortalama N75 latansı 81 ms, P100 latansı 108 ms ve N141 latansı 140 ms idi. Gerek migren gerekse kontrol grubunda sağ ve sol ortalama VEP latansları açısından fark yoktu.

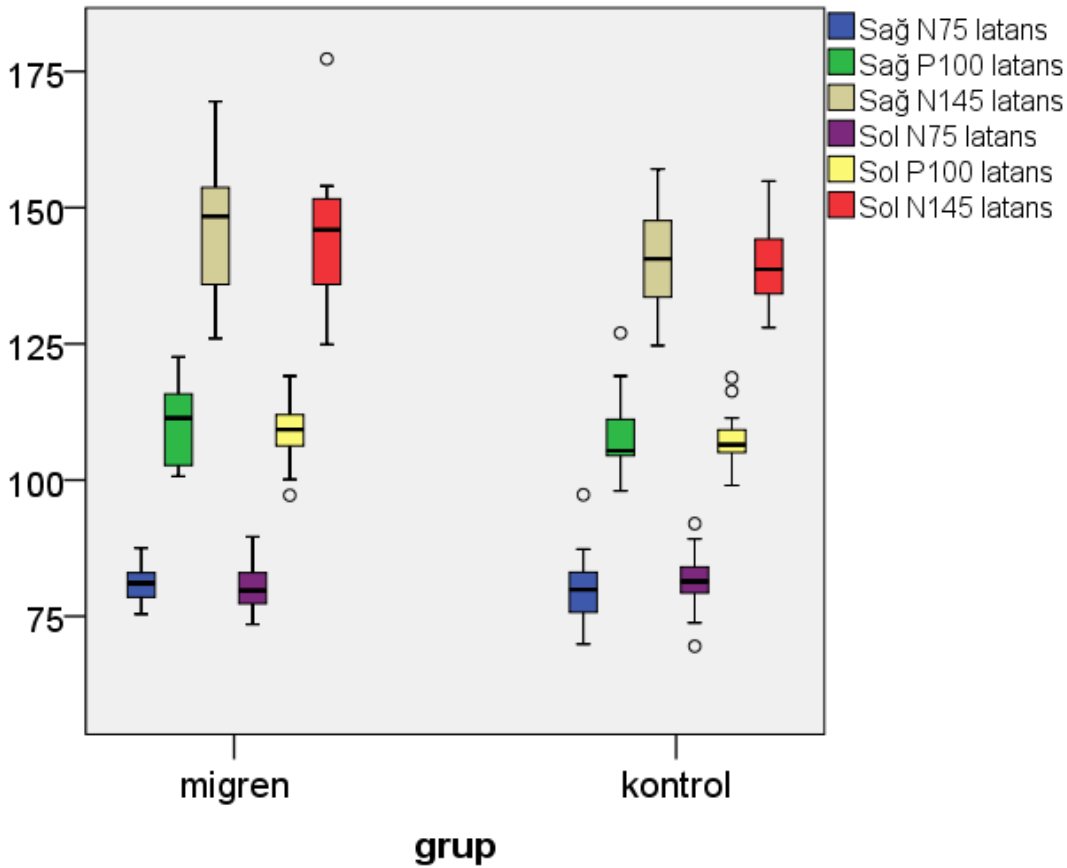
Kontrol grubunda ortalama N145 latansı migren grubuna göre hafif kısa olmakla birlikte ortalama N75, P100 ve N145 latans değerleri açısından migren ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Migren hastalarında onabotulinumtoxinA tedavisinden 1 ve 3 ay sonra yapılan incelemelerde ortalama VEP latansları açısından anlamlı bir fark olmadı.

Tablo 4-20. Sağ ve sol VEP latansları

Grup	Zaman	Sağ /latanslar*			Sol /latanslar*		
		N75 (ms)	P100 (ms)	N145 (ms)	N75 (ms)	P100 (ms)	N145 (ms)
Migren grubu	Başlangıç	81,0±3,7	110, 4±7,3	146,4±12,1	80,2±4,2	109,2±5,3	144,6±11,5
	1 ay sonra	80,6±3,9	108,3±7,6	145,3±13,3	80,0±4,6	107,2±5,7	144,1±12,5
	3 ay sonra	80,8±3,7	109,7±11,3	145,3±16,9	82,1±3,1	111,2±6,5	148,4±12,1
Kontrol grubu	Başlangıç	80,0±6,3	108,0±6,8	140,9±8,8	81,4±5,5	107,6±4,6	139,9±7,6
Migren* kontrol	Bağımsız gruplar t-testi, p değeri	0,530	0,303	0,108	0,436	0,292	0,136

*570-600 yanıtın ortalaması alınarak elde edilen ortalama değerlerdir. Değerler ortalama ±standart sapma olarak verilmiştir.



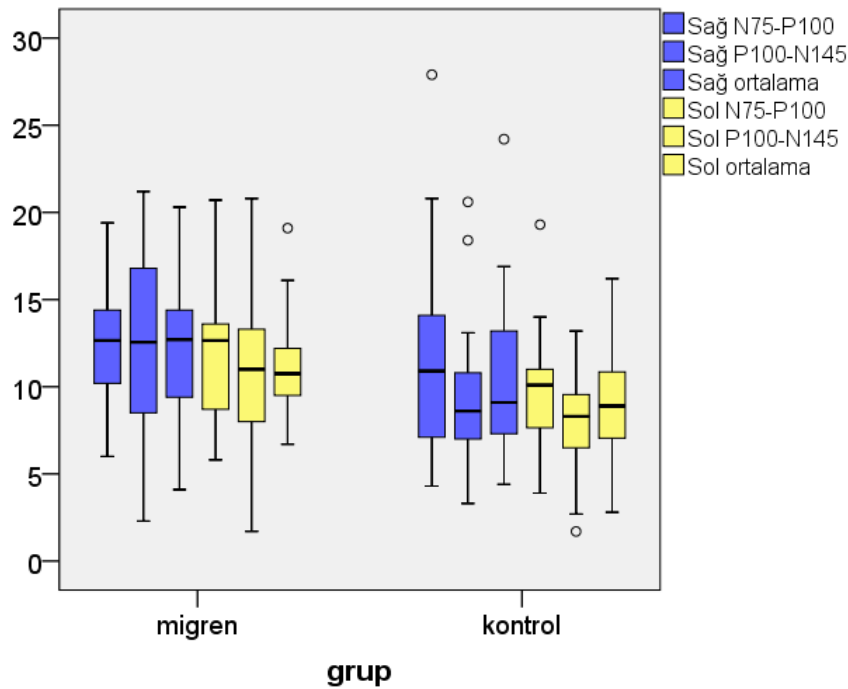
Şekil 4-7. Sağ ve sol VEP latansları. 570-600 yanıtın ortalaması alınarak elde edilen ortalama değerlerdir. Dikey ekseninde latans değerleri ms olarak verilmiştir.

Sağ ve sol göz uyarımıyla kaydedilen toplam 570-600 cevabın ortalaması alınarak elde edilen VEP amplitüdleri **Tablo 4-21** ve **Şekil 4-7**'de verildi. N75-P100, P100-N145 ve bu iki amplitüdün ortalaması alınarak elde edilen “ortalama” amplitüd değerleri hesaplandı. Buna göre migren grubunda sağda ortalama N75-P100 amplitüdü 12,3 μ V, P100-N145 amplitüdü 12,5 μ V, ortalama VEP amplitüdü 12,4 μ V; solda ortalama N75-P100 amplitüdü 12,0 μ V, P100-N145 amplitüdü 10,6 μ V, ortalama VEP amplitüdü 11,3 μ V idi. Kontrol grubunda sağda ortalama N75-P100 amplitüdü 11,5 μ V, P100-N145 amplitüdü 9,6 μ V, ortalama VEP amplitüdü 10,6 μ V; solda ortalama N75-P100 amplitüdü 9,8 μ V, P100-N145 amplitüdü 8,1 μ V, ortalama VEP amplitüdü 8,9 μ V idi. KM’lilerde VEP amplitüdüleri kontrol grubuna daha yüksek bulundu. Bununla birlikte yalnızca sol P100-N145 ve sol ortalama VEP amplitüd değerleri açısından anlamlı bir fark saptandı (sırayla p değerleri 0,039 ve 0,022) (**Tablo 4-21**). Migren hastalarında onabotulinumtoxinA tedavisinden 1 ve 3 ay sonra yapılan incelemelerde sağ ve sol göz uyarımıyla elde edilen ortalama VEP amplitüdleri açısından anlamlı bir fark olmadı.

Tablo 4-21. Sağ ve sol VEP amplitüdleri

Grup	Zaman	Sağ /amplitüdler*			Sol / amplitüdler*		
		N75-P100 (μ V)	P100-N145 (μ V)	Ortalama** (μ V)	N75-P100 (μ V)	P100-N145 (μ V)	Ortalama** (μ V)
Migren grubu	Başlangıç	12,3 $\pm$ 3,4	12,5 $\pm$ 5,1	12,4 $\pm$ 4,0	12,0 $\pm$ 3,6	10,6 $\pm$ 4,1	11,3 $\pm$ 2,9
	1 ay sonra	14,9 $\pm$ 4,9	14,5 $\pm$ 6,3	14,7 $\pm$ 5,1	14,0 $\pm$ 4,2	11,3 $\pm$ 4,5	12,7 $\pm$ 3,7
	3 ay sonra	13,3 $\pm$ 4,8	12,0 $\pm$ 4,7	12,6 $\pm$ 4,2	11,8 $\pm$ 4,2	9, 8 $\pm$ 2,6	10,8 $\pm$ 3,0
Kontrol grubu	Başlangıç	11,5 $\pm$ 5,9	9,6 $\pm$ 4,3	10,6 $\pm$ 4,8	9,8 $\pm$ 3,7	8,1 $\pm$ 3,1	8,9 $\pm$ 3,2
Karşılaştırma		İstatistik					
Başlangıçta Migren ve kontrol grupları		Bağımsız gruplar t-testi, p değeri	0,595	0,057	0,187	0,063	0,039
Migren grubunda tedaviye göre değişim		rmANOVA, p değeri	0,189	0,110	0,154	0,125	0,420

*570-600 yanıtın ortalaması alınarak elde edilen ortalama değerlerdir. **N75-P100 ve P100-N145 amplitüdlerinin ortalaması alınmıştır. Değerler ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir.



Şekil 4-8. Sağ ve sol VEP amplitüdleri. 570-600 yanıtın ortalaması alınarak elde edilen ortalama değerlerdir. Dikey ekseninde amplitüd değerleri μ V olarak verilmiştir.

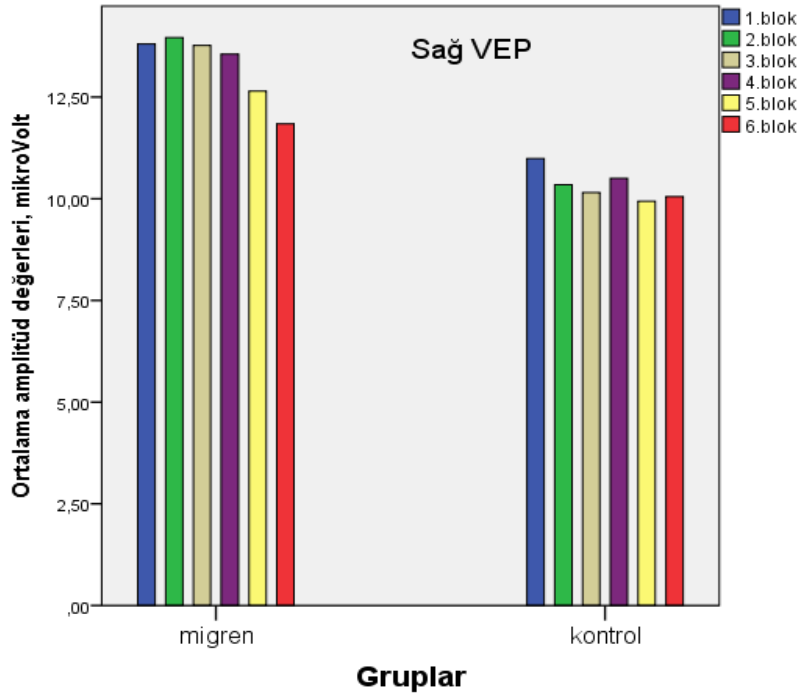
Görsel uyandırılmış potansiyellerin habitüasyonu araştırmak amacıyla sağ ve sol tarafta ard arda alınan 95-100 yanıt içeren altı bloğun ortalama VEP amplitüdü (N75-P100 ve P100-N145 amplitüdlerinin ortalaması) ortalamaları hesaplandı (**Tablo 4-22, Şekil 4-8, Şekil 4-9**). Sağda ikinci, üçüncü ve dördüncü blokların ortalama VEP amplitüd değerleri açısından migren ve kontrol grubu arasında anlamlı farklar bulundu (sırayla p değerleri 0,021; 0,017; 0,042). Solda ise her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (**Tablo 4-22**).

Migren grubunda sağda ikinci blokta birinci bloğa göre amplitüdün arttığı, üçüncü bloktan itibaren giderek düştüğü görüldü. Bu düşüş üçüncü blokta çok hafif, dördüncü blokta hafif; altıncı blokta ise belirgindi. Sol tarafta ise ikinci bloktan itibaren altıncı bloğa doğru doğrusal bir amplitüd düşmesi görüldü. Kontrol grubunda ise hem sağda hem de solda ikinci blokta amplitüd migren grubuna göre daha bariz düştü, bu düşüş altıncı bloğa doğru tam doğrusal olmasa da devam etti. Yani her iki grupta da biraz farklı seyir izlese de VEP habitüasyonu görüldü (**Şekil 4-8, Şekil 4-9**).

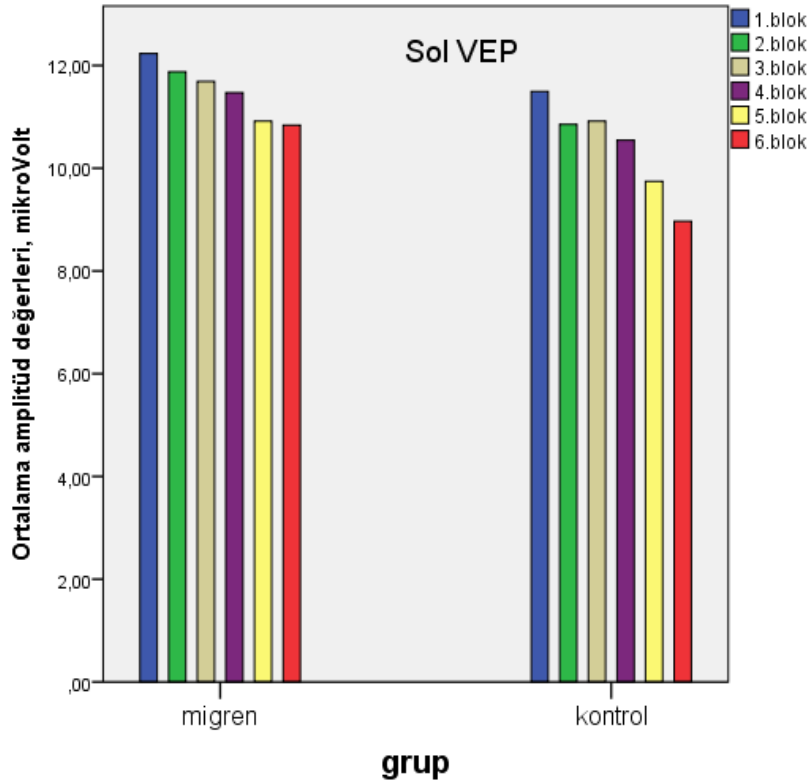
Tablo 4-22. Sağ ve sol VEP habitüasyonu

Taraft	Grup	Amplitüdler (μV)*					
		1.blok	2.blok	3.blok	4.blok	5.blok	6.blok
Sağ	Migren grubu	13,8 $\pm$ 4,4	14,0 $\pm$ 5,0	13,8 $\pm$ 4,5	13,6 $\pm$ 4,6	12,7 $\pm$ 4,9	11,8 $\pm$ 3,7
	Kontrol grubu	11,0 $\pm$ 5,1	10,3 $\pm$ 4,5	10,2 $\pm$ 4,7	10,5 $\pm$ 4,5	9,9 $\pm$ 5,1	10,1 $\pm$ 5,1
	<i>Bağımsız gruplar t-testi, p değeri</i>	0,069	0,021	0,017	0,042	0,093	0,210
Sol	Migren grubu	12,2 $\pm$ 3,3	11,9 $\pm$ 3,6	11,7 $\pm$ 3,0	11,5 $\pm$ 3,8	10,9 $\pm$ 3,2	10,8 $\pm$ 3,6
	Kontrol grubu	11,5 $\pm$ 5,2	10,9 $\pm$ 5,3	10,9 $\pm$ 4,8	10,6 $\pm$ 5,3	9,7 $\pm$ 5,1	9,0 $\pm$ 4,9
	<i>Bağımsız gruplar t-testi, p değeri</i>	0,592	0,475	0,538	0,521	0,383	0,172

*Ard arda kaydedilen 95-100 cevaptan oluşana blokların ortalama amplitüd değerleri verilmiştir. N75-P100 ve P100-N145 amplitüdlerinin ortalaması alınmıştır. Değerler ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir.



Şekil 4-9. Sağ VEP habitüasyonu. Kronik migren ve kontrol gruplarında 6 VEP bloğunun ortalama amplitüd değerleri. N75-P100 ve P100-N145 amplitüdlerinin ortalamaları alınmıştır.



Şekil 4-10. Sol VEP habitüasyonu. Kronik migren ve kontrol gruplarında 6 VEP bloğunun ortalama amplitüd değerleri. N75-P100 ve P100-N145 amplitüdlerini ortalamaları alınmıştır.

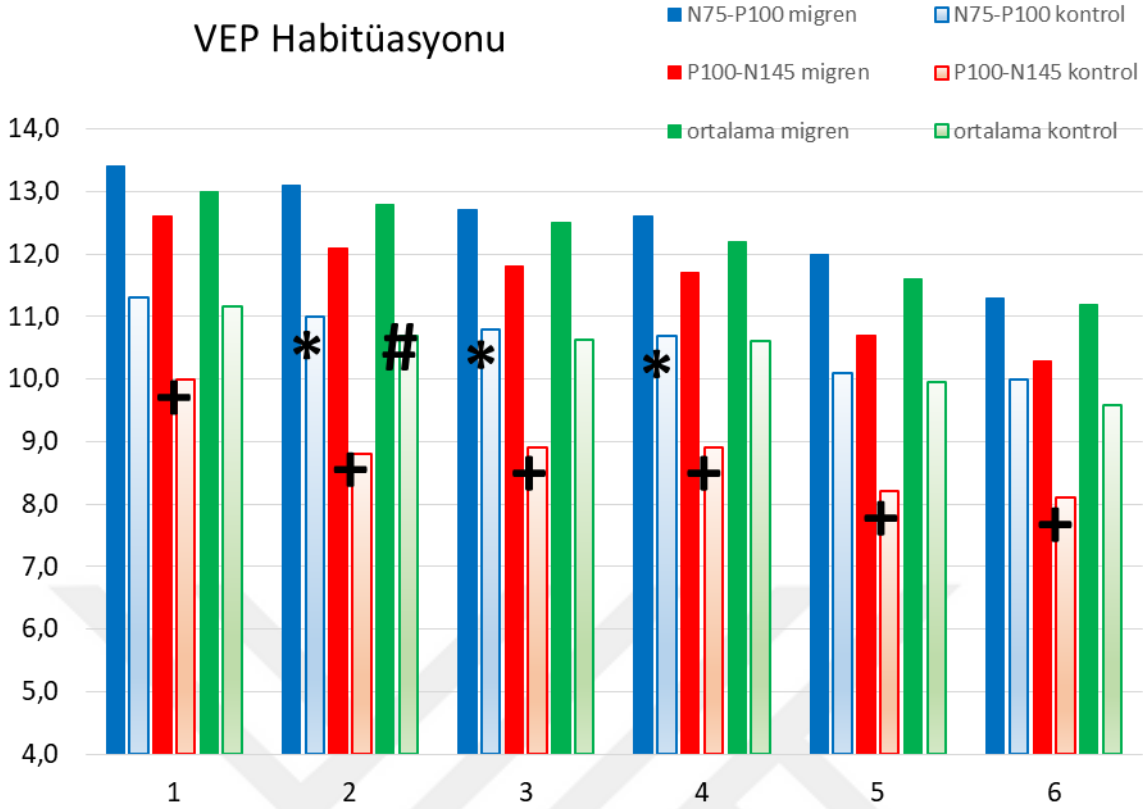
rmANOVA ile tüm deneklerdeki ortalama blok amplitüdleri değerlendirildi. 1'den 6'ya kadar olan VEP blokları tekrarlayan ölçümler olarak alındı. Blokların kendi içinde (blok amplitüdleri “within-subjects factors”) ve gruplara göre (migren ve kontrol grubu “between-subjects factors”) farkı analiz edildi. Sağda bloklar arasında anlamlı farklar vardı (blok, $p=0,002$), ancak bu farklar gruba göre anlamlı değildi (blok*grup, $p=0,132$). Aynı şekilde solda bloklar arasında anlamlı farklar vardı (blok, $p<0,001$), ancak bu farklar gruba göre anlamlı değildi (blok*grup, $p=0,564$).

Migren ve kontrol grubunun sağ ve sol tarafları istatistik gücünü arttırmak amacıyla birlikte değerlendirildi. Buna göre VEP tarafı migren grubunda ilk incelemede 44 (22 hasta), kontrol grubunda 38 (19 sağlıklı kontrol) idi. **Tablo 4-23**'te migren ve kontrol gruplarında N75-P100, P100-N145 ve ortalama amplitüd değerleri (1-6 bloklar ve büyük ortalama) verildi. Tüm amplitüd değerleri migren grubunda, kontrol grubuna göre yüksekti. İki grup arasında N75-P100 amplitüdü açısından 2, 3, ve dördüncü bloklar ile büyük ortalama da anlamlı derecede fark saptandı. P100-N145 amplitüdü açısından ise 1'den 6'ya kadar tüm bloklar ile büyük ortalama da migren ve kontrol grubu arasında anlamlı derecede fark saptandı. Ancak N75-P100 ve P100-N145 amplitüdlerinin ortalamasından oluşan “ortalama amplitüd” yalnızca ikinci blokta migren grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (**Tablo 4-23, Şekil 4-10**). N75-P100, P100-N145 ve ortalama VEP amplitüdlerinin hepsi için ikinci bloğun amplitüdünün birinci bloğun amplitüdüne oranla düşme yüzdesi **kontrol grubunda** daha fazla idi. Altıncı bloğun amplitüdünün birinci bloğun amplitüdüne oranla düşme yüzdesi de P100-N145 ve ortalama VEP amplitüdü için **kontrol grubunda** migren grubuna göre yüksekti; sadece N75-P100 amplitüdü için **migren grubunda** fazlaydı.

Tablo 4-23. Migren ve kontrol grubunda VEP amplitüdleri

		N75-P100 amplitüdü			P100-N145 amplitüdü			Ortalama amplitüd*		
Grup	N	M	K	p**	M	K	p**	M	K	p**
BLOK	1	13,4 3,9	11,3 5,7	0,056	12,6 5,0	10,0 4,4	0,013	13,0 3,8	11,2 5,0	0,065
	2	13,1 4,4	11,0 5,0	0,045	12,1 5,3	8,8 3,7	0,002	12,8 4,3	10,7 4,9	0,045
	3	12,7 3,3	10,8 4,7	0,032	11,8 5,0	8,9 4,0	0,006	12,5 3,8	10,6 4,8	0,057
	4	12,6 4,0	10,7 4,9	0,046	11,7 5,6	8,9 4,0	0,014	12,2 4,3	10,6 5,0	0,134
	5	12,0 3,9	10,1 5,1	0,055	10,7 4,8	8,2 4,1	0,018	11,6 4,1	9,9 5,2	0,119
	6	11,3 3,3	10,0 5,5	0,155	10,3 4,3	8,1 4,2	0,028	11,2 3,6	9,6 5,1	0,109
	BO	12,5 3,4	10,6 5,0	0,043	11,3 4,8	8,6 3,8	0,008	12,2 4,3	10,4 4,8	0,067
1-2.blok DY		%2,2	%2,7		%4	%12		%1,5	%4,5	
1-6.blok DY		%15,6	%11,6		%18,3	%19		%13,8	%14,3	

*Ortalama amplitüd N75-P100 ve P100-N145 amplitüdlerinin ortalaması alınarak hesaplanmıştır. **p değeri bağımsız gruplar t-testi ile elde edilmiştir. Ortalama ve alt satırda daha küçük ve italik yazı tipinde standart sapmalar verilmiştir. N: VEP incelemesi yapılan taraf sayısı, M: Migren, K: Kontrol, BO: Büyük ortalama (570-600 yanıtın ortalaması), 1-2.blok DY: İkinci bloğun amplitüdünün birinci bloğun amplitüdüne oranla düşme yüzdesi, 1-6.blok: Altıncı bloğun amplitüdünün birinci bloğun amplitüdüne oranla düşme yüzdesi.



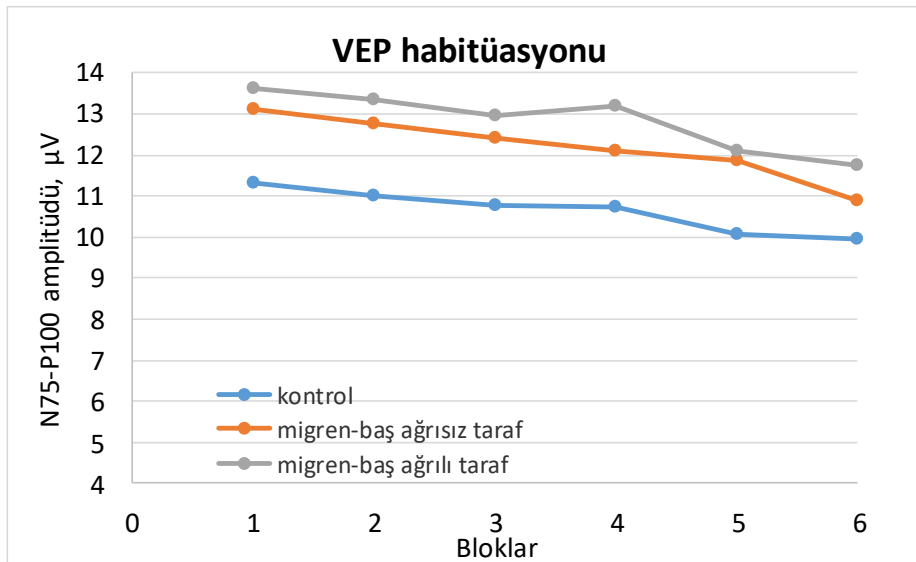
Şekil 4-11. Migren ve kontrol grubunda VEP habitüasyonu. Çubuklar sırayla migren ve kontrol gruplarındaki N75-P100, P100-N145 ve ortalama amplitüdlerin ortalamasını gösterir. Yatay ekseninde bloklar, dikey ekseninde amplitüd değerleri (µV) gösterilmiştir. Migren ve kontrol grupları arasındaki anlamlı farklılıklar N75-P100 için “*”, P100-N145 için “+”, ortalama amplitüd için “#” ile işaretlenmiştir.

İnceleme öncesinde her bir hastaya son baş ağrısı atağının tarafı sorulup son baş ağrısı tarafına göre VEP amplitüdüleri gruplandırıldı: Ağrılı tarafın VEP amplitüdüleri (migren-baş ağrısı olan taraf), ağrılı olmayan tarafın VEP amplitüdüleri (migren-baş ağrısı olmayan taraf), kontrol grubunun sağ ve sol tarafının VEP amplitüdüleri (kontrol) (**Tablo 4-24, Şekil 4-11, Şekil 4-12, Şekil 4-13**). Gruplar 1-6.blokların amplitüdüleri, 570-600 yanıtın tümünün ortalamasının amplitüdüleri (büyük ortalama) açısından ANOVA testi ile karşılaştırıldı. Migren grubunda hem ağrı olan hem de ağrı olmayan tarafların amplitüd değerleri kontrol grubuna göre yüksekti. Ancak N75-P100 ve “ortalama” amplitüd değerleri açısından bu 3 grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı. P100-N145 amplitüd değerlerinden 1, 2, 3 ve dördüncü bloklar ile büyük ortalamalar açısından gruplar arasında anlamlı derecede fark bulundu (sırayla p değerleri: 0,035; 0,004; 0,016; 0,032 ile 0,017). Post Hoc ikili karşılaştırmalarda bu farkların migren-baş ağrısı olmayan taraf ile kontrol grubu arasında olduğu saptandı (sırayla p değerleri: 0,047; 0,004; 0,019; 0,032 ile 0,019; Bonferroni düzeltmesi yapılarak) (**Şekil 4-12**).

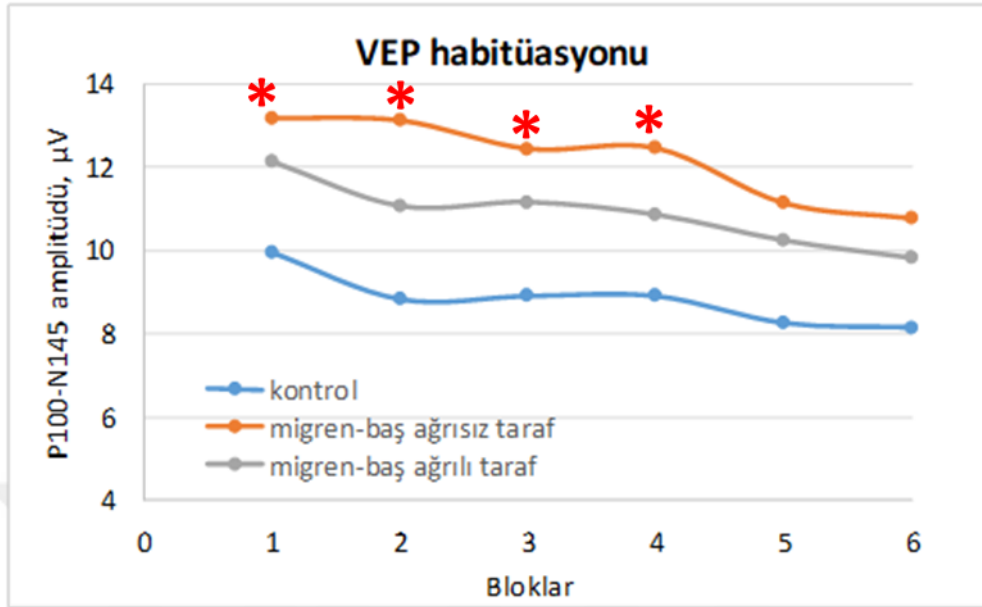
Tablo 4-24. Baş ağrısı tarafına göre VEP amplitüdleri

N75-P100 amplitüdü				P100-N145 amplitüdü			Ortalama amplitüd*			
Grup	M+ağrı	M-ağrı	K	M+ağrı	M-ağrı	K	M+ağrı	M-ağrı	K	
N	24	20	38	24	20	38	24	20	38	
BLOK	1	13,6	13,1	11,3	12,1	13,2	10,0	12,9	13,1	11,2
		4,1	3,7	5,7	4,9	5,0	4,4	3,9	3,7	5,0
	2	13,4	12,8	11,0	11,1	13,1	8,8	12,2	13,4	10,7
		4,2	4,6	5,0	5,2	5,4	3,7	4,1	4,5	4,9
	3	13,0	12,4	10,8	11,2	12,4	8,9	12,1	12,9	10,6
		3,4	3,2	4,7	5,1	4,8	4,0	3,8	3,8	4,8
	4	13,2	12,1	10,7	10,9	12,5	8,9	12,0	12,3	10,6
		3,8	4,1	4,9	5,6	5,7	4,0	4,1	4,5	5,0
	5	12,1	11,9	10,1	10,2	11,2	8,2	11,2	12,0	9,9
		4,0	3,7	5,1	4,8	4,9	4,1	3,9	4,2	5,2
	6	11,7	10,9	10,0	9,8	10,8	8,1	11,0	11,3	9,6
		3,5	3,2	5,5	4,5	4,1	4,2	4,0	3,2	5,1
1-2.blok DY	%1,5	%2,3	%2,7	%8	%0,8	%12	%5,4	%2,3	%4,5	
1-6.blok DY	%14	%16,8	%11,6	%19	%18,2	%19	%14,7	%13,7	%14,3	

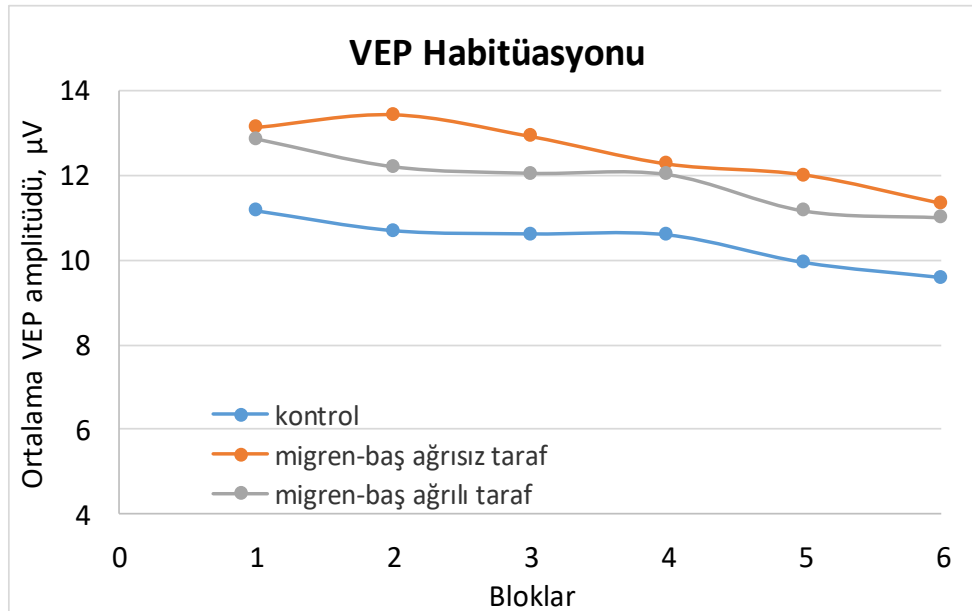
*Ortalama amplitüd N75-P100 ve P100-N145 amplitüdlerinin ortalaması alınarak hesaplanmıştır. Ortalama ve alt satırda daha küçük ve italik yazı tipinde standart sapmalar verilmiştir. N: VEP incelemesi yapılan taraf sayısı, M+ağrı: Migrenli hastalarda son baş ağrısı tarafından elde edilen VEP'ler, M-ağrı: Migrenli hastalarda son baş ağrısında ağrı olmayan taraftan elde edilen VEP'ler, K: Kontrol grubunda sağ ve sol taraftan elde edilen VEP'ler, 1-2.blok DY: İkinci bloğun amplitüdünün birinci bloğun amplitüdüne oranla düşme yüzdesi, 1-6.blok: Altıncı bloğun amplitüdünün birinci bloğun amplitüdüne oranla düşme yüzdesi.



Şekil 4-12. VEP habitüasyonu araştırmasında N75-P100 amplitüdlerinin bloklara göre değişimi. Yatay eksenle bloklar, dikey eksenle amplitüd değerleri (µV) gösterilmiştir



Şekil 4-13. VEP habitüasyonu araştırmasında P100-N145 amplitüdlerinin bloklara göre değişimi. Yatay ekseninde bloklar, dikey ekseninde amplitüd değerleri (μV) gösterilmiştir. *: migren-baş ağrısız taraf ve kontrol arasındaki anlamlı farkları gösterir.



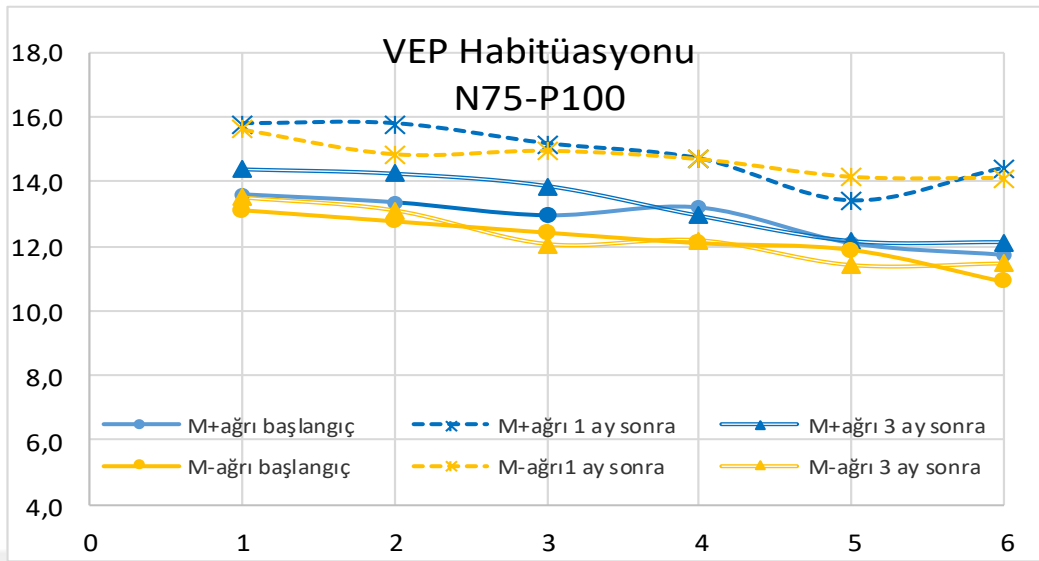
Şekil 4-14. VEP habitüasyonu araştırmasında “ortalama” VEP amplitüdlerinin bloklara göre değişimi. Yatay ekseninde bloklar, dikey ekseninde amplitüd değerleri (μV) gösterilmiştir.

Migren grubunda başlangıç, BoNT/A tedavisinden 1 ve 3 ay sonra yapılan kontrollerdeki N75-P100, P100-N145 ve “ortalama” VEP amplitüdleri hesaplandı (**Tablo 4-25**). **Şekil 4-14**’te N75-P100, **Şekil 4-15**’te P100-N145 ve **Şekil 4-16**’da ortalama VEP amplitüdlerinin ağrı tarafı ve inceleme zamanına göre seyri gösterildi. Buna göre N75-P100 amplitüdleri için her iki grupta da üçüncü bloktan itibaren habitüasyonun başladığı dikkati çekti. P100-N145, ortalama VEP amplitüdleri için ise ikinci bloktan itibaren habitüasyon başladı. Ağrılı ve ağrısız taraflar arasında anlamlı farklar yoktu. Zamana göre seyir ise her iki taraf için de tüm amplitüd değerlerinde benzerdi: BoNT/A uygulamasından 1 ay sonra yapılan incelemelerde tüm amplitüd değerleri arttı, 3 ay sonra tekrar başlangıç değerlerine döndü.

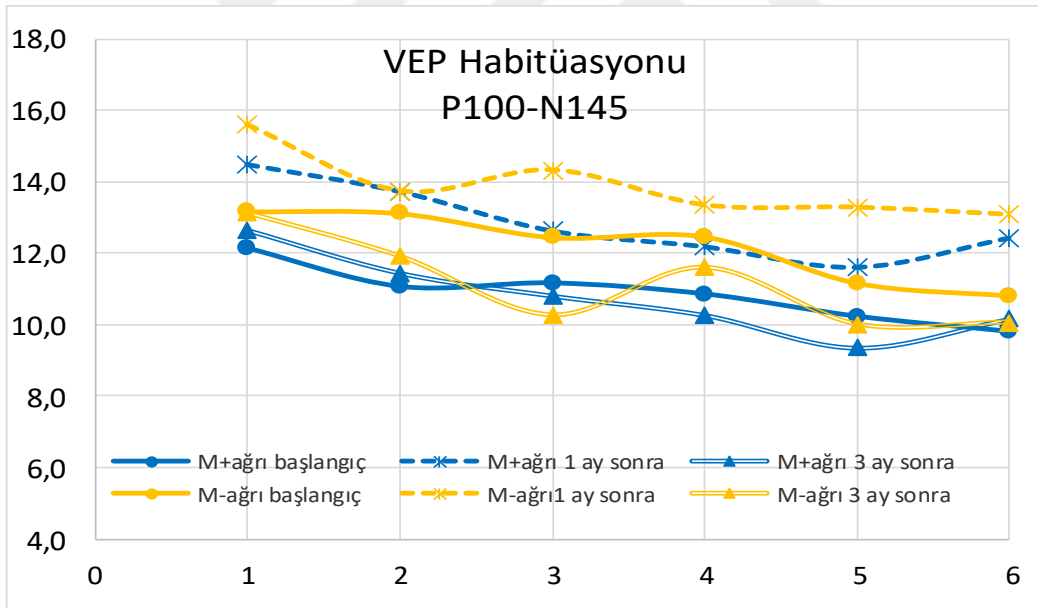
Tablo 4-25. Migren hastalarında VEP habitüasyonu incelemesinde amplitüdlerin ağrı tarafı ve inceleme zamanına göre değişimi

Amp.	Grup	Zaman	Taraf sayısı	Bloklar					
				1	2	3	4	5	6
N75-P100	M+ağrı	B	24	13,6±4,1	13,4±4,2	13,0±3,3	13,2±3,8	12,1±3,5	11,7±3,4
		1 ay	22	15,8±5,8	15,8±5,7	15,2±5,6	14,7±5,0	13,4±4,5	14,4±4,4
		3 ay	21	14,4±6,4	14,2±6,9	13,9±5,0	12,9±4,7	12,2±3,8	12,1±3,7
	M-ağrı	B	20	13,1±3,7	12,8±4,5	12,4±3,1	12,1±4,1	11,9±3,7	10,9±2,3
		1 ay	18	15,6±5,2	14,9±4,5	15,0±5,0	14,7±4,5	14,1±5,0	14,1±4,8
		3 ay	17	13,5±6,3	13,1±5,9	12,1±4,2	12,2±4,1	11,4±4,5	11,5±3,9
P100-N145	M+ağrı	B	24	12,1±4,9	11,1±5,2	11,2±5,0	10,9±5,6	10,2±4,8	9,8±4,5
		1 ay	22	14,5±5,4	13,7±5,1	12,6±5,1	12,2±5,3	11,6±5,6	12,4±5,3
		3 ay	21	12,6±5,0	11,4±5,0	10,8±3,5	10,3±3,1	9,4±3,6	10,2±5,0
	M-ağrı	B	20	13,2±5,0	13,1±5,4	12,4±4,8	12,5±5,6	11,2±4,9	10,8±4,1
		1 ay	18	15,6±6,7	13,7±6,6	14,3±6,1	13,3±6,5	13,3±6,5	13,1±6,8
		3 ay	17	13,1±5,6	11,9±5,2	10,3±4,2	11,6±4,9	10,0±4,7	10,1±5,1
Ortalama	M+ağrı	B	24	12,9±3,9	12,2±4,1	12,1±3,8	12,0±4,1	11,2±3,9	11,0±4,0
		1 ay	22	15,0±4,8	14,7±4,7	14,1±4,6	13,5±4,5	13,0±4,3	13,4±4,1
		3 ay	21	13,5±5,0	12,8±5,4	12,3±3,8	11,6±3,3	10,8±3,3	11,6±3,4
	M-ağrı	B	20	13,1±3,7	13,4±4,5	12,9±3,8	12,3±4,5	12,0±4,2	11,3±3,2
		1 ay	18	15,5±5,6	14,7±5,1	14,4±5,1	14,0±4,8	13,6±4,9	13,5±5,3
		3 ay	17	13,2±5,5	12,5±5,2	11,2±3,9	11,9±3,8	10,7±4,1	10,8±4,1

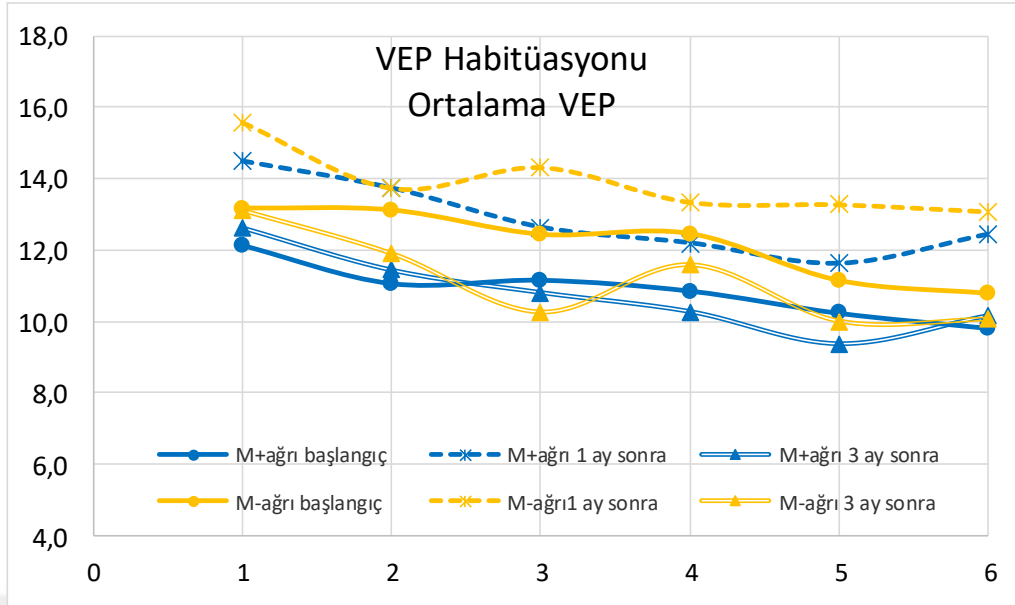
*Ortalama amplitüd N75-P100 ve P100-N145 amplitüdlerinin ortalaması alınarak hesaplanmıştır. Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. M+ağrı: Migrenli hastalarda son baş ağrısı tarafından elde edilen VEP’ler, M-ağrı: Migrenli hastalarda son baş ağrısında ağrı olmayan taraftan elde edilen VEP’ler, Amp.: amplitüd.



Şekil 4-15. Baş ağrısı tarafı ve inceleme zamanına göre N75-P100 amplitüd değeri için habitüasyon. M+agrı: Migrenli hastalarda son baş ağrısı tarafından elde edilen VEP'ler, M-agrı: Migrenli hastalarda son baş ağrısında ağrı olmayan taraftan elde edilen VEP'ler. Yatay ekseninde bloklar, dikey ekseninde amplitüd değerleri (μV) gösterilmiştir.



Şekil 4-16. Baş ağrısı tarafı ve inceleme zamanına göre P100-N145 amplitüd değeri için habitüasyon. M+agrı: Migrenli hastalarda son baş ağrısı tarafından elde edilen VEP'ler, M-agrı: Migrenli hastalarda son baş ağrısında ağrı olmayan taraftan elde edilen VEP'ler. Yatay ekseninde bloklar, dikey ekseninde amplitüd değerleri (μV) gösterilmiştir.



Şekil 4-17. Baş ağrısı tarafı ve inceleme zamanına göre ortalama VEP amplitüd değeri için habitüasyon. M+ağrı: Migrenli hastalarda son baş ağrısı tarafından elde edilen VEP’ler, M-ağrı: Migrenli hastalarda son baş ağrısında ağrı olmayan taraftan elde edilen VEP’ler. Yatay ekseninde bloklar, dikey ekseninde amplitüd değerleri (µV) gösterilmiştir.

Migren grubunda başlangıç, BoNT/A tedavisinden 1 ve 3 ay sonra yapılan kontrollerdeki N75-P100, P100-N145 ve “ortalama” VEP amplitüdlerinin ortalamaları rmANOVA ile karşılaştırıldı. İnceleme zamanı “within-subjects factors”, baş ağrısı tarafı olup olmaması “between-subjects factors” olarak alındı. N75-P100, P100-N145 ve “ortalama” VEP amplitüdlerinin ortalamaları, zamana göre anlamlı derecede değişim gösterdi (sırayla $F_{2,72}=3,665$; $p=0,031$; $F_{2,72}=4,405$, $p=0,016$; $F_{2,72}=5,086$, $p=0,009$). Bu fark OnabotulinumtoxinA enjeksiyonundan 1 ay ve 3 ay sonra yapılan ölçümler arasında idi (Sırayla p değerleri 0,041; 0,036 ve 0,016, Bonferroni düzeltmesi ile). Zamana göre olan bu anlamlı değişim son baş ağrısı tarafına göre (zaman*ağrı tarafı) anlamlı fark göstermedi (**Tablo 4-26**).

Tablo 4-26. Migren hastalarında son atağın baş ağrısı tarafına göre VEP amplitüdleri

TARAF	N75-P100(μ V)			P100-N145(μ V)			Ortalama (μ V)*		
	Başlangıç	1 ay sonra	3 ay sonra	Başlangıç	1 ay sonra	3 ay sonra	Başlangıç	1 ay sonra	3 ay sonra
Baş ağrısı var	13,6 $\pm$ 2,9	15,0 $\pm$ 4,8	13,3 $\pm$ 4,6	11,3 $\pm$ 4,6	13,0 $\pm$ 5,1	10,8 $\pm$ 3,5	12,7 $\pm$ 3,2	14,2 $\pm$ 4,4	12,1 $\pm$ 3,8
Baş ağrısı yok	12,7 $\pm$ 3,1	1,3 $\pm$ 4,6	12,3 $\pm$ 4,6	12,4 $\pm$ 4,9	13,9 $\pm$ 6,5	11,1 $\pm$ 4,6	13,0 $\pm$ 3,7	14,1 $\pm$ 5,2	11,7 $\pm$ 4,1
İstatistik									
^a <i>p değeri</i>	0,853	0,954	0,615	0,853	0,954	0,615	0,853	0,954	0,615
^b <i>p değeri</i> zaman zaman*ağrı tarafı	0,031 (1-2. Kontrol: 0,041) 0,973			0,016 (1-2. Kontrol: 0,036) 0,903			0,009 (1-2. Kontrol: 0,016) 0,860		

*N75-P100 ve P100-N145 amplitüdlerinin ortalaması. 570-600 yanıtın ortalaması alınarak elde edilen büyük ortalamalar $\pm$ standart sapmalar verilmiştir. rmANOVA: Tekrarlayan ölçümler varyans analizi.

^a Son baş ağrısı sırasında ağrı olan taraf ve olmayan taraftan elde edilen VEP amplitüdleri bağımsız gruplar t-testi ile karşılaştırılmıştır.

^b VEP amplitüdlerine OnabotulinumtoxinA tedavisinin etkisi tekrarlayan ölçümler varyans analizi (rmANOVA) ile analiz edilmiştir: Tedavi zamanına göre (zaman), tedavi zamanı ve ağrı tarafına göre (zaman*ağrı tarafı)

Son baş ağrısı tarafına göre sınıflanan VEP amplitüdlerindeki habitüasyon yüzdeleri hastaların bireysel verileri içinde tek tek analiz edildi. 1'den sonraki 6'ya kadar olan blokların amplitüdleri birinci bloğa oranlanarak her bloktaki amplitüdün başlangıca göre değişimi (düşme veya artma) hesaplandı. Her bir hastada bulunan en yüksek amplitüd düşme yüzdesi (hangi blokta olursa olsun) “düşme yüzdesi” olarak kabul edildi. Buna göre baş ağrısı olan ve olmayan taraflardaki VEP amplitüd düşme yüzdeleri ve OnabotulinumtoxinA tedavisi ile değişimleri **Tablo 4-27**'de sunuldu. Baş ağrısı olan ve olmayan taraflar arasında habitüasyon yüzdeleri açısından anlamlı bir fark bulunmadı.

Tablo 4-27. Baş ağrısı tarafına göre VEP amplitüdlerindeki düşme yüzdeleri

TARAF	Ortalama VEP amplitüdü düşme yüzdeleri		
	Başlangıç	1 ay sonra	3 ay sonra
Baş ağrısı var	19,5 $\pm$ 11,5	17,2 $\pm$ 13,5	25,2 $\pm$ 23,2
Baş ağrısı yok	23,4 $\pm$ 10,5	15,6 $\pm$ 13,0	19,2 $\pm$ 13,7
İstatistik			
<i>Bağımsız gruplar t-testi, p değeri</i>	0,323	0,738	0,405
<i>rmANOVA, p değeri</i>			
zaman		0,281	
zaman*ağrı tarafı		0,433	

rmANOVA: Tekrarlayan ölçümler varyans analizi.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada KM’de bazı QST ve VEP parametrelerinin tek bir BoNT/A enjeksiyonu öncesi ve sonrasındaki değişimi ile bunun klinik bulgularla ilişkisi araştırılmıştır. KM’lilerde allodini ölçeği puanı sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olmakla birlikte KM ve kontrol grubu arasında QST’de saptanan ısı eşikleri arasında fark bulunmamıştır. Son baş ağrısı sırasında allodini varlığı ve QST parametreleri arasında korelasyon bulunmamıştır. VEP amplitüdüleri KM grubunda kontrol grubunda göre yüksektir. Ancak migrenlilerde interiktal dönemde bazı yazarlarca bildirilmiş olan VEP habitüasyon kaybı çalışmamızda bulunmamıştır. VEP habitüasyonu her iki grupta da benzer oranda görülmüştür. BoNT/A, baş ağrısı ve ilişkili belirtilerin giderilmesinde etkili olmuştur. BoNT/A enjeksiyonu ile QST’de ölçülen parameterelerde anlamlı bir değişim olmamıştır. VEP amplitüdüleri enjeksiyon sonrası artmıştır; habitüasyon miktarında değişiklik olmamıştır.

Migren, özellikle sık olduğunda ve kronikleştiğinde önemli derecede engelliliğe neden olan, görece yaygın bir nörolojik hastalıktır. Kadın hastaların oranı hem migren hem de KM’li hastalar arasında daha yüksektir (**Natoli JL, 2010**). VEP ve QST bulgularını etkileyebilecek cins ve yaş değişkenlerinin sınırlandırılması amaçlandığından çalışmamıza 18-50 yaş arası kadınlar alınmıştır. Başlangıçta 20 auralı, 20 aurasız KM hastası alınması planlanmıştır. Ancak bu hedefe, çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan ve katılmayı kabul eden hasta sayısı yetmediğinden ulaşılamamıştır. Hastaların tamamına yakını (21 hasta) görsel auralı atakları olan migrenlilerden oluşmuştur. Bu auralı ve aurasız migren hastalarının VEP bulgularını karşılaştırmamıza imkân vermemiştir.

Kronik migrenli hastalarda tedavi yöntemleri üçlü sacayağından oluşur: Yaşam tarzının düzenlenerek mümkün olduğunca baş ağrılarını tetikleyen faktörlerden kaçınılması, akut ağrı atağının veya kronik ağrının alevlenmesinin tedavisi ve ağrıların olmasını önleyen / azaltan koruyucu tedavilerdir (**Loder E, 2012**). Birinci basamakta yer alan beta blokerler, anjiotensin blokerleri, trisiklik antidepresanlar; ikinci basamakta yer alan antikonvülzanlar, kalsiyum kanal blokerlerinden flunarazinin etkili olmadığı veya kullanılmadığı hastalarda BoNT/A pahalı ama güvenilir ve etkili bir tedavi seçeneğidir (**Weatherall MW, 2015**). KM profilaksisinde BoNT/A enjeksiyonunun etkin bir tedavi seçeneği olduğunu gösteren çok sayıda çift kör, plasebo kontrollü çalışma mevcuttur (**Silberstein SD, 2000; Mathew NT, 2005; Aurora SK., 2010; Diener HC, 2010**). Çalışmamızda, BoNT/A enjeksiyonu, baş ağrısı sıklık ve şiddetini azaltmada etkili bulunmuştur. MIDAS engellilik skorunda, NSAID ve triptan kullanımında da azalma saptanmıştır. Bu konuda yapılan çalışmaların birçoğu plasebo kontrollü olması nedeniyle, BoNT/A enjeksiyonu

tedavisinin etkinliğini; randomize, plasebo kontrollü, çift kör, çapraz geçişli bir çalışma ile göstermek daha uygun olsa da, çalışmamızdaki temel amaç, migrene eşlik eden aura ve allodinin BoNT/A tedavisine yanıtı ve bunun ölçülebilir araştırma yöntemleri ile ortaya konması olduğu için çalışmaya plasebo grubu alınmamıştır.

Kronik migren, bireyi psikososyal açıdan etkileyen bir durum olup, hayat kalitesini olumsuz yönde etkileyen bir hastalıktır. KM’li hastalarda depresyon ve anksiyete bulgularını araştıran çalışmaların birçoğunda, depresyon ve anksiyete ölçeği puanları yüksek bulunmuştur **(Ashina SI, 2012; Buse DC, 2012; Adams AM, 2015; Dindo N, 2017)**. KM’li hastalarda aylık baş ağrısı sayısı ile depresyon ve anksiyete ölçeği puanlarının yüksekliği arasında anlamlı bir korelasyon saptanmıştır **(Oh K, 2016; Chu HT, 2018)**. KM’de depresyon ve anksiyete ölçeği puanları epizodik migrene göre daha yüksek bulunmuştur **(Buse DC, 2012; Ashina SI, 2012)**. BoNT/A enjeksiyonu sonrasında depresyon ve anksiyete ölçeği puanlarında düşme saptanmıştır **(Demiryürek B; 2016)**. Çalışmamızda BDÖ puanları başlangıçta migren hastalarında kontrollere göre yüksek iken, BoNT/A enjeksiyonu sonrası hastaların 1. ve 3. ay kontrollerinde anlamlı düşme gözlemlendi. BAÖ sonuçları da benzerdi. Bu durum, ağrının depresyon ve anksiyeteyi etkilediğini, hastada ağırlı gün sayısı ve ağrı şiddeti azaldıkça anksiyete ve depresyon ölçeği puanlarının düştüğü önerisini desteklemektedir.

Migren yalnızca ağrıdan oluşan bir klinik tablo olmayıp, beraberinde birçok semptomla (görsel-işitsel aura ve allodini) karakterize kompleks bir hastalıktır. Bu semptomların anlaşılabilmesi amacıyla migrende pek çok elektrofizyolojik çalışma yapılmış ve aralarındaki ilişki araştırılmıştır. Migrenli hastaların parietookspital kortekslerinin hipereksitabl olduğu ve elektrofizyolojik yöntemlerle ölçülebilirliği yönündeki çalışmalarda, migrenli hastalarda interiktal dönemde VEP amplitüdlerinin sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğu bilinmektedir **(Kennard ve ark. 1978; Aloisi ve ark. 2002; Lahat ve ark. 1999; Khalil ve ark. 2000; Ambrosini ve ark. 2006; Sand ve ark. 2008; Coppola ve ark. 2010-2015; Bednář ve ark. 2014; Kalita ve ark. 2018)**. Kortikal eksitabiliteye ait bulgular, karmaşık nörolojik auraya sahip hastalarda, saf görsel aura sahip olanlardan veya sağlıklı gönüllülerden daha belirgindir **(Coppola G, 2015)**. Hipereksitabilitenin varlığı, merkezi sensitizasyonun baş ağrısı kronikleşmesinin patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir **(Coppola G, 2012)**. Bununla beraber bazı çalışmalarda bu sonuçlardan farklı olarak; sağlıklı kontrollere kıyasla auralı hastalarda P100 amplitüdünde düşme, spesifik olmayan latans ve amplitüd asimetrisi veya amplitüd düşüklüğü ve/veya latansda kısalmalar saptanmış ya da iki grup arasında fark bulunamamıştır **(Benna ve ark. 1985; Brinciotti**

ve ark. 1985; Polich ve ark. 1986; Mariani ve ark. 1988; Lai ve ark. 1989; Drake ve ark. 1990; Lahat et al. 1997; Wang ve ark. 1999; Yucesan ve ark. 2000; Sand ve ark. 2000; Magis ve ark. 2007; Shibata ve ark. 2005; Omland ve ark. 2013-2016; Anna Ambrosini ve ark. 2006; Brinciotti ve ark. 1985; Mariani ve ark. 1988; Wang ve ark. 1999).

Migrendeki elektrofizyolojik çalışmalarda, VEP amplitütlerindeki değişimin yanı sıra VEP'te habitüasyon kaybından da söz edilmektedir. VEP habitüasyonu migrenli hastalarda tekrarlayan uyarımlar sonucu interiktal dönemde görülür, atak sıklığı veya hastalık süresi ile korele olmayan laktat birikimi ile ilişkili olduğu düşünülen bir durumdur (Afra J ve ark., 1998- 2000). Auralı ve aurasız migrende duyuşal kortekslerin ve subkortikal yapıların interiktal disfonksiyonu söz konusudur. Bu anormallik, muhtemelen kortikal "diseksitabilite" nedeniyle, tekrarlanan uyaranlara uyarılma potansiyellerinde habitüasyon kaybına yol açmaktadır (Ambrosini A ve ark. 2006).

Schoenen ve ark.'nın 1995'de yaptığı çalışmada, VEP amplitüdüleri migrenli hastalarda kontrollere kıyasla yüksek bulunmuş, migrenli hastalarda habitüasyon kaybı, sağlıklı kontrollere ise habitüasyon görölmüştür (Schoenen ve ark. 1995). Sonrasında, 1998 ve 1999'da, migrenlilerde amplitüd artışı ve habitüasyon kaybının özellikle auralı migrenlerde olduğu, aurasız migrenlerin kontrollere benzer olduğu saptanmıştır (Afra ve ark.1998; Wang W, 1999; Sandor ve ark. 1999). 2010 -2016 yılları arasında bu konuda birçok çalışmaya imza atan Coppola, interiktal dönemde, auralı migreni olanlarda sağlıklı kontrollere kıyasla daha belirgin olmak üzere VEP amplitüd yüksekliği ve N1-P1 habitüasyon defektinin varlığını göstermiştir (Coppola G, 2015).

Bundan başka çok sayıda çalışmada da, görsel uyarılmış potansiyel anormallikleri bildirilmiştir (Nyrke, Lang ve ark., 1982, 1984, 1989, 1990). Bu görsel uyarılmış potansiyellerde, bazı çalışmalarda düşük, bazılarında yüksek amplitüdüleri bulunmuştur. (Lehtonen, 1974; MacLean ve ark, 1975; Lehtonen ve ark, 1979; Connolly ve ark, 1982; Winter ve Cooper, 1984; Brinciotti ve ark, 1986; Kennard ve ark, 1978; Diener ve ark, 1984; Benna ve ark, 1985; Polich ve ark, 1986; Brinciotti ve ark, 1986; Mariani ve ark., 1988; Drake ve ark., 1990; Diener ve ark., 1989; Diener ve ark., 1991). VEP'lerin artan amplitüdüleri merkezi katekolamin sistemlerinin hiperaktivitesi nedeniyle olabileceği söylenmiştir (Diener ve ark., 1989; Welch ve ark., 1989). Migrendeki yetersiz habitüasyon, serebral bilgi işlemedeki bir anormallik sonucu ortaya çıkmış olabileceğine dair kanıtlar mevcuttur (Kropp P ve ark., 1993).

Çalışmamızda, hasta grubunda sağ ve sol VEP latansları açısından fark bulunmadı. Migrenli hastalarda latansların uzadığı yönündeki bilgi ile uyumlu olmaması hastalarımızın baş ağrılarının sıklığı nedeniyle interiktal döneme denk gelememiş olmaktan kaynaklanmış olabileceğini

düşündürdü. Bont/A enjeksiyonundan 1 ve 3 ay sonraki kontrollerde de fark gözlenmedi. Kontrol grubunda, N145 latansı migren grubuna göre hafif kısa olmakla beraber ortalama latans değerleri açısından fark bulunmadı.

Migren hastalarında, VEP amplitüdüleri hem sağ hem de solda daha yüksek amplitüdüli olmakla beraber, yalnızca sol taraftaki fark anlamlı idi. Başlangıca kıyasla 1 ve 3 ay sonra yapılan incelemelerde ortalama amplitütler arasında fark bulunmadı. Görsel uyandırılmış potansiyellerin habitüasyonu araştırmak amacıyla sağ ve sol tarafta ard arda alınan altı bloğun, sağda ikinci, üçüncü ve dördüncü blokların ortalama VEP amplitüd değerleri açısından migren ve kontrol grubu arasında fark bulunup, solda ise her iki grup arasında anlamlı fark bulunmaması ancak tek tek incelendiğinde N75-P100 amplitüdüleri için her iki grupta (hasta-kontrol) da üçüncü bloktan itibaren habitüasyon başlarken, P100-N145 amplitüdülerinin ikinci bloktan itibaren habitüe olması, diğer çalışmalardan farklı seyirde idi. Coppola'nın çalışmasında, VEP habitüasyonu, her iki tarafta 1. ve 6. bloklar arasında bulunmuş ve 2. blokta hafif bir amplitüd artışı ile beraber sonrasında lineer bir eğri çizmiş **(Coppola ve ark. 2010-2016)**, DiClemente L.ve arkadaşlarının çalışmasında ise, 5. VEP bloğunda amplitüd artışı ve VEP habitüasyonu saptanmıştır **(DiClemente L.ve ark. 2009)**.

Ağrılı ve ağrısız taraflar arasında fark bulunmaması, ağrının VEP amplitüdüne etkisi açısından önemli idi. Zamana göre (1. ve 3. ayda) seyirde ise her iki taraf (ağrılı-ağrısız) için de tüm amplitüd değerlerinde benzer sonuçlar alındı. BoNT/A uygulamasından 1 ay sonra yapılan incelemelerde her iki tarafta amplitüd değerleri arttı, 3 ay sonra tekrar başlangıç değerlerine döndü.

Sağda 2.-3.-4. blokların ortalama VEP amplitüd değerleri açısından migren-kontrol grubu açısından anlamlı fark varken solda bu farklılık gözlenmedi. Migren grubunda sağda ikinci blokta birinci bloğa göre amplitüdün arttığı, üçüncü bloktan itibaren giderek düştüğü görüldü. Bu düşüş üçüncü blokta çok hafif, dördüncü blokta hafif; altıncı blokta ise belirgindi. Sol tarafta ise ikinci bloktan itibaren altıncı bloğa doğru doğrusal bir amplitüd düşmesi görüldü. Kontrol grubunda ise hem sağda hem de solda ikinci blokta amplitüd migren grubuna göre daha bariz düştü, bu düşüş altıncı bloğa doğru tam doğrusal olmasa da devam etti. Böylece, her iki grupta da biraz farklı seyir izlese de VEP habitüasyonu görüldü. Ağrıların seyrelmesi ile habitüasyon kayıplarının artması, ağrısız dönemin interiktal döneme daha yakın bir dönem olabileceği nedeni ile habitüasyon kaybının daha belirgin olduğu düşünüldü.

Bunun yanı sıra, migrenlilerde habitüasyon kaybı olmadığına dair çalışmalar da mevcuttur. Bu çalışmalarda kontrol grupları benzer şekilde habitüasyon bildirilmiştir **(Afra ve ark. 1998-2000;**

Oelkers ve ark. 1999; Judit A.ve ark. 2000; Logi et al., 2001; BohotinV. ve ark. 2002; Omland PM. Ve ark. 2016; Kalita J. Ve ark. 2018). Birçok çalışmada, migrenli hastalarda amplitüdlerde düşme veya taraflarda (sağ-sol) amplitüd asimetrisi saptanmıştır. Latanslarda uzama, kısalma ya da fark gözlenmeyen çok sayıda çalışma mevcuttur (**Brinciotti ve ark. 1985; Mariani ve ark. 1988; Drake ve ark. 1990; Oelkers ve ark. 1999; Tsounis ve ark. 1993; Tagliati ve ark. 1995; Lahat et al. 1997; Afra J. ve ark. 1998- 99- 2000; Sand and Vingen ve ark. 2000; Logi ve ark. 2001; Ambrosini ve ark. 2006; Magis ve ark. 2007).** Tekrarlayıcı uyarımlar sırasında, VEP amplitüderinin giderek azalmaları gerekirken (habitüasyon) ataklar arasında artış göstermesinin nedeninin, görsel korteks içindeki yetersiz inhibitör mekanizmalara bağlı olduğu düşünülmektedir. Saf görsel auralı migrende VEP amplitüdlere normal aralıkta iken, kompleks auralı migrenli hastalarda kortikal uyarılabilirlikte artış olarak yorumlanan daha belirgin bir VEP amplitüd artışı görülmüştür. Her iki alt grupta (auralı-aurasız) da VEP habitüasyonu, sağlıklı kontrollere kıyasla aynı derecede defisit olmakla beraber, karmaşık auralı hastalarda, VEP habitüasyon defisiti daha belirgin bulunmuştur (**Coppola G ve ark. 2019).**

Migren hastalarının çoğunda, iktal dönemde ağrılı alanlarda ya da bu alanların dışında KA görülmektedir. Periorbital ve elin cilt alanlarının termal eşiklerinin QST ile incelendiği bir çalışmada, kutanöz allodinin, spesifik bir merkezi ağrı yolunun hipereksitabilitesine işaret ettiği düşünülmüştür (**Burstein R ve ark., 2000).** Yapılan araştırmalar, atakta önce baş ağrısının başladığını, ardından ağrı bölgesinde hassasiyet ve KA izlendiğini bildirilmişlerdir (**Landy S.ve ark., 2004).** KA ‘nin sıklığı ve şiddeti migrenli hastaların takibinde önemlidir. Allodini ölçeği puanları, migrenlilerde kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur (**Lipton ve ark.2008).**

Araştırmalar, akut migren ataklarının, sıcak ve soğukta, periorbital ve el- ayak sırtındaki cilt hassasiyetine eşlik ettiğini göstermiştir (**Kitaj MB1 ve ark. 2005).** İnteriktal dönemdeki migrenli hastalarda, termal stimülasyona karşı kontrollere göre daha belirgin bir hassasiyet vardır. (**Todd J Schwedt ve ark., 2011).** Kutanoz Allodini, KM de epizodik migrenden farklı olarak daha yaygın görülür. Epizodik ve kronik migrende yapılan bir QST analizi sonuçlarına göre, kişi hassasiyetinin hem interiktal hem de iktal dönemde süreklilik gösterip göstermediğine göre allodinik veya non-allodinik olarak tanımlanacağı ve allodinik migrenlilerin tedaviye yanıtlarının daha zayıf olduğu bildirilmiştir. Allodinik migrenlilerde, olmayanlara göre daha fazla uyaran olduğu düşünülmekte bu da tedaviye yanıtı zorlaştırmaktadır (**Baldacci F ve ark., 2013; Ashkenazi A ve ark., 2007; Lovati C. ve ark. 2009).**

Kütanoz allodininin, KM’de baş ağrısı sıklığı ve şiddeti ile doğrudan ilişkili olduğuna dair birçok yayın mevcuttur **(Hassinger ve ark., 1999; Lipton RB ve ark., 2008; Lipton RB. Ve ark., 2008; Lovati C. ve ark., 2009; Baldacci F. ve ark. 2013; Nahman-Averbuch H. ve ark., 2018)**. İnteriktal dönemdeki epizodik ve kronik migrenli hastalarda, termal stimülasyona karşı hassasiyet sağlıklı kontrollerden daha fazladır. Hastaların allodini ölçeği ile değerlendirildiği bir çalışmada; KM ‘li hastalarda saçlı deride hassasiyet ve allodinik tarafta hipersensitivite saptanmış ve böylece KA’nın migrenli hastalardaki interiktal sensitization, migren baş ağrısının gelişmesine neden olduğundan migren aktivitesinin bir belirteci olabileceği düşünülmüştür **(N Guy ve ark., 2010; Todd J Schwedt ve ark., 2011)**. Bir allodini incelemesinde KA ile ilişkili migren atakları BoNT/A sonrasında azalma gösterilmiş, BoNT/A nın allodiniye olan etkisi vurgulanmıştır **(Hollanda L. ve ark. 2014)**.

Bununla beraber, migren hastaları ve allodininin korele olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur **(Schoenen ve ark, 1991; Landy SH ve ark. 2007; Bovim ve ark, 1992; Göbel ve ark, 1992; Jensen ve ark, 1993; Sandrini ve ark., 1994-2002-2006; Fusco ve ark.,1997; Avnon ve ark, 2003)**

Çalışmamızda allodini ölçeği ile migrenli hastalarda kontrollere göre daha yüksek puanlar elde edilirken eş zamanlı olarak yapılan QST de ölçülen eşik değerleri bunu desteklemedi. Migren grubunda hastanın QST de incelenen bölgedeki parestezi varlığı ile de QST bulguları arasında korelasyon görülmemesi bir başka çalışmada da gösterilmiş, bu durumun santral plastisite ve periferdeki duyarsızlaşmaya bağlı olduğu ifade edilmiştir. Bont/A enjeksiyonundan 1 ve 3 ay sonraki kontrollerde yapılan QST incelemesinde, allodini ölçeklerinde düşme (iyileşme) saptanırken, QST de elde edilen JND değerlerinin buna paralel olmaması, allodini ve auların intrakranyal inervasyon yoluyla olduğu ve olguların ekstrakranial enjeksiyonlardan etkilenmediği görüşü ile uyumlu bulunmuştur. Allodini ve QST deki bulguların uyumsuzluğu, ağrısız migren hastalarında ağrı yollarının duyarlılaşmadığını göstermektedir. Bununla birlikte, merkezi nosiseptif nöronların aktivasyona bağlı nöronal plastisiteyi de ifade ettiğini göstermektedir. Bu bulgular, migren hastalarının nosiseptif nöronlarının membran özelliklerinde önemli bir patofizyolojik değişime işaret edebileceğini ve daha etkili profilaktik tedavi için ışıktutabilecek bir değişiklik olabileceğini göstermektedir **(Weissman-Fogel ve ark., 2003; Kitaj MB1 ve ark. 2005)**.

Sonuç olarak; çalışmamızda KM’li hastalarda BonT/A ile ağrı sıklığı ve şiddetinde belirgin bir azalma saptanmış olup BonT/A’nın KM profilaksisinde etkin olduğunu görülmüştür. Baş ağrısı sıklığı ve şiddetindeki azalma migrenin yarattığı engellilik seviyelerinin düşmesi, depresyon ve

anksiyete belirtilerinin de azalmasını sağlamıştır. BoNT/A enjeksiyonu, migren baş ağrısına eşlik eden görsel aura, kütanöz allodini gibi belirtilerin azalmasında da etkili olmuştur. QST’de saptanan eşikler ve migren baş ağrısı, allodini arasında bir korelasyon saptanmamıştır. BoNT/A enjeksiyonu da QST bulguları üzerine etki etmemiştir. KM’li hasta grubumuzda da daha önce epizodik migrenli hastalarda gösterildiği kadar olmasa da VEP amplitüdleri sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunmuştur. Amplitüd yüksekliği BoNT/A enjeksiyonu sonrası artmıştır. Bu baş ağrısı sıklığının belirgin olarak azalması ile açıklanmıştır. VEP habitüasyon kaybı KM’li hasta grubunda gösterilememiştir. Epizodik migrende interiktal olarak görülen periferik ve santral hipereksitabiliteye işaret eden ve varlığı tartışmalı olan bazı bulguların, KM’li hasta grubumuzda görülmemesi, ağrı sıklığı nedeniyle hastalarımızda iktal patern görülmesi şeklinde açıklanabilir. Çünkü interiktal dönemde gösterilen bu bulgular baş ağrısı sırasında ya saptanmamıştır ya da interiktal dönmedeki kadar belirgin değildir. BoNT/A enjeksiyonu sonrası baş ağrısı sıklığının azalması ile VEP amplitüdlerinin artması da bunu desteklemektedir.

6. KAYNAKLAR

Adams AM, Serrano D, Buse DC, Reed ML, Marske V, Fanning KM, Lipton RB (2015) The impact of chronic migraine: the chronic migraine epidemiology and outcomes (CaMEO) study. *Cephalalgia* 35(7):563–578.

Afra J, Cecchini AP, De Pasqua V, Albert A, Schoenen J. Visual Evoked Potentials During Long Periods Of Pattern-Reversal Stimulation In Migraine. *Brain*. 1998 Feb; 121:233-41.

Afra J, Proietti C. A, Sándor PS, Schoenen J. Comparison Of Visual And Auditory Evoked Cortical Potentials In Migraine Patients Between Attacks. *Clin Neurophysiol*. 2000 Jun;111(6):1124-9.

Agostoni E C, Barbanti P, Calabresi P, Colombo B, Cortelli P, Frediani F, Geppetti P, Grazzi L, Leone M, Martelletti P, Pini L A, Prudenzano M P, Sarchielli P, Tedeschi G, Antonio Russo. Current and emerging evidence-based treatment options in chronic migraine: a narrative review. *The Journal of Headache and Pain* (2019) 20:92.

Aloisi P, Marrelli A, Porto C, Tozzi E, Cerone G. Visual Evoked Potentials And Serum Magnesium Levels In Juvenile Migraine Patients. *Headache* 1997; 37: 383–5.

Ambrosini A, Coppola G, Iezzi E, Pierelli F, Schoenen J. Reliability And Repeatability Of Testing Visual Evoked Potential Habituation In Migraine: A Blinded Case-Control Study. *Cephalalgia*. 2017 Apr;37(5):418-422.

Ambrosini A, Iezzi E, Perrotta A, Kisialiou A, Nardella A, Berardelli A, Pierelli F, Schoenen J. Correlation Between Habituation Of Visual-Evoked Potentials And Magnetophosphene Thresholds In Migraine: A Case-Control Study. *Cephalalgia*. 2016 Mar;36(3):258-64.

Ambrosini A, Jean Schoenen. Electrophysiological Response Patterns Of Primary Sensory Cortices In Migraine. *J Headache Pain*. 2006; 7: 377–388.

Ambrosini A, Kisialiou A, Coppola G, Finos L, Magis D, Pierelli F, Schoenen J. Visual And Auditory Cortical Evoked Potentials In Interictal Episodic Migraine: An Audit On 624 Patients From Three Centres. *Cephalalgia*. 2017 Oct;37(12):1126-1134.

Ambrosini A, Sándor PS. Electrophysiological Studies In Migraine: A Comprehensive Review Of Their Interest And Limitations. *Cephalalgia* 2003; 13–31. *J Headache Pain*. 2015;16: 92.

Ashina S1, Serrano D, Lipton RB, Maizels M, Manack AN, Turkel CC, Reed ML, Buse DC. Depression And Risk Of Transformation Of Episodic To Chronic Migraine. *J Headache Pain*. 2012 Nov;13(8):615-24.

Ashkenazi A., Sholtzow M., Shaw JW., Burstein R., and Young WB. Identifying Cutaneous Allodynia In Chronic Migraine Using A Practical Clinical Method. *Cephalalgia* 2007 Feb; 27(2): 111–117.

Aurora SK, Ahmad BK, Welch KMA, Bhardhwaj P, Ramadan NM: Transcranial magnetic stimulation confirms hyperexcitability of occipital cortex in migraine. *Neurology* 50: 1111-1114, 1998.

Aurora SK, Brin MF. Chronic Migraine: An Update On Physiology, Imaging, And The Mechanism Of Action Of Two Available Pharmacologic Therapies. *Headache*. 2017 Jan; 57(1):109-125.

Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Silberstein SD, Lipton RB, Diener HC, Brin MF. PREEMPT 1 Chronic Migraine Study Group. Onabotulinumtoxin A For Treatment Of Chronic Migraine: Results From The Double-Blind, Randomized, Plasebo-Controlled Phase Of The PREEMPT 1 Trial. *Cephalalgia* 2010; 30:793-803.

Aurora SK, Wilkinson F. The Brain Is Hyperexcitable In Migraine. *Cephalalgia*. 2007 Dec;27(12):1442-53.

Averbuch N, Shefi T, Schneider VJ, Li D, Ding L, King CD, Coghill RC. Quantitative sensory testing in patients with migraine: a systematic review and meta-analysis. *Pain*. 2018 Jul;159(7):1202-1223.

Ayata C, Jin H, Kudo C, Dalkara T, Moskowitz MA. Suppression Of Cortical Spreading Depression In Migraine Prophylaxis. *Ann Neurol* 2006(59) : 652-661.

Aydınlar ve ark. Migren Tedavisinde Botulinum Toksini. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2013; 50. Özel Sayı 1: 36-40 Archives of Neuropsychiatry 2013; 50 Supplement 1: 36-40.

Aydin-Özemir Z, Baykan B. The face of chronic migraine which has started to be clarified. *NöroPsikiyatri Arş.* 2013; 50(Suppl 1):S21-S25.

Azimova JE, Sergeev AV, Korobeynikova LA, Kondratieva NS, Kokaeva ZG, Shaikhaev GO, Skorobogatikh KV, Fokina NM, Tabeeva GR, Klimov EA. Effects Of MTHFR Gene Polymorphism On The Clinical And Electrophysiological Characteristics Of Migraine. *BMC Neurol*. 2013 Aug 5;13: 103.

Baldacci F, Vedovello M, Ulivi M1, Vergallo A, Poletti M, Borelli P, Cipriani G, Nuti A, Bonuccelli U. Triggers in allodynic and non-allodynic migraineurs. A clinic setting study. *Headache*. 2013 Jan; 53(1):152-160.

Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties. 1988; *J of Cons and Clin Psychology*. 56 (6): 893–897.

Beck AT, Ward C, Mendelson M. Beck depression inventory (BDI). 1961; *Arch Gen Psychiatry*, 4(6), 561-571.

- Becker D, Amirlak B. Onobotulinumtoxin A and the Management of Migraine Headaches. *Anesth Pain*. 2012; 2(1):5-11.
- Bednář M, Kubová Z, Kremláček J. Lack Of Visual Evoked Potentials Amplitude Decrement During Prolonged Reversal And Motion Stimulation İn Migraineurs. *Clin Neurophysiol*. 2014 Jun;125(6):1223-30.
- Bekar D., Keçeci H., Akyüz A. Neurotransmitters and Electrophysiological Studies in Migraine. *C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi* 23 (4): 209 -213, 2001.
- Benna P, Bianco C, Costa P, Piazza D, Bergamasco B. Visual evoked potentials and brainstem auditory evoked potentials in migraine and transient ischemic attacks. *Cephalalgia* 1985; 5:53–8.
- Bıçakcı ve ark.Baş ağrısı Tanı Ve Tedavi Güncel Yaklaşımlar .ISBN: 978-605-89294-7-0 Basım Tarihi: Galenos Yayınevi, İstanbul, 2018.
- Bohotin V, Fumal A, Vandenheede M, Gérard P, Bohotin C, Maertens de Noordhout A, Schoenen J. Effects Of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation On Visual Evoked Potentials İn Migraine. *Brain*. 2002 Apr;125(Pt 4):912-22.
- Bolay H, Moskowitz MA. The Emerging Importance Of Cortical Spreading Depression İn Migraine Headache. *Rev Neurol (Paris)* 2005; 161: 655-657.
- Boylu E, Domaç FM, Koçer A, Unal Z, Tanridağ T, Us O. Visual Evoked Potential Abnormalities İn Migraine Patients. *Electromyogr. Clin Neurophysiol*. 2010 Sep-Oct;50(6):303-8.
- Brinciotti M, Guidetti V, Matricardi M, Cortesi F. Responsiveness Of The Visual System İn Childhood Migraine Studied By Means Of Veps. *Cephalalgia* 1986; 6:183–5.che 1974; 14: 1–12.
- Bronson S. Ray, M.D. Harold G. Wolff, M.D. Experimental Studies On Headache. Pain-Sensitive Structures Of The Head And Their Significance İn Headache. *Arch Surg*. 1940;41(4):813-856.
- Burstein R, Collins B, Jakubowski M. Defeating migraine pain with triptans: a race against the developing allodynia. *Ann Neurol*. 2004;55:19–26.
- Burstein R, Cutrer MF, Yarnitsky D. The development of cutaneous allodynia during a migraine attack clinical evidence for the sequential recruitment of spinal and supraspinal nociceptive neurons in migraine. *Brain*. 2000;123:1703–9.
- Burstein R, Cutrer MF.and Yarnitsky D. The Development Of Cutaneous Allodynia During A Migraine Attack. *Brain* (2000), 123, 1703-1709.
- Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh I, Ransil BJ, Bajwa ZH. An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann Neurol*. 2000;47:614–24.

Buse DC, Manack AN, Serrano D, Varon SF, Turkel, Lipton RB (2012) Headache impact of chronic and episodic migraine: predictors of impact from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) study. *Headache* 52(1):3–17

Carlo Lovati, Domenico D'Amico and Pierluigi Bertora Expert Rev. Allodynia in migraine: frequent random association or unavoidable consequence? *Neurother.* 9(3), 395–408 (2009)

Castillo J., Muñoz P, Guitera V, Pascual J, Epidemiology Of Chronic Daily Headache In The General Population. *Curr Pain Headache Rep.* 2001 Dec; 5(6):529-36.

Chawla J., Chef Editor: Lutsep HL. Migrane Headache. *Medscape* May 28, 2019.

Chu HT, Liang CS, Lee JT, Yeh TC, Lee MS, Sung YF, Yang FC. Associations Between Depression/Anxiety and Headache Frequency in Migraineurs: A Cross-Sectional Study. *Headache.* 2018 Mar; 58(3):407-415.

Connolly JF, Gawel M, Rose FC. Migraine Patients Exhibit Abnormalities In The Visual Evoked Potential. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982; 45: 464–7.

Coppola G, Ambrosini A, Di Clemente L, Magis D, Fumal A, Gérard P, Pierelli F, Schoenen J. Interictal Abnormalities Of Gamma Band Activity In Visual Evoked Responses In Migraine: An Indication Of Thalamocortical Dysrhythmia? *Cephalalgia.* 2007 Dec;27(12):1360-7. Epub 2007 Nov 6.

Coppola G, Bracaglia M, Di Lenola D, Di Lorenzo C, Serrao M, Parisi V, Di Renzo A, Martelli F, Fadda A, Schoenen J, Pierelli F. Visual Evoked Potentials In Subgroups Of Migraine With Aura Patients. *J Headache Pain.* 2015;16: 92.

Coppola G, Crémers J, Gérard P, Pierelli F, Schoenen J. Effects Of Light Deprivation On Visual Evoked Potentials In Migraine Without Aura. *BMC Neurol.* 2011 Jul 27;11: 91.

Coppola G, Currà A, Sava SL, Alibardi A, Parisi V, Pierelli F, Schoenen J. Changes in Visual-Evoked Potential Habituation induced By Hyperventilation in migraine. *J Headache Pain.* 2010 Dec;11(6):497-503.

Coppola G, Currà A, Serrao M, Di Lorenzo C, Gorini M, Porretta E, Alibardi A, Parisi V, Pierelli F. Lack of cold pressor test-induced effect on visual-evoked potentials in migraine. *J Headache Pain.* 2010 Apr;11(2):115-21.

Coppola G, Currà A, Serrao M, Di Lorenzo C, Gorini M, Porretta E, Alibardi A, Parisi V, Pierelli F. Clinical neurophysiology of migraine with aura. *The Journal of Headache and Pain* (2019) 20:42

Coppola G, Parisi V, Di Lorenzo C, Serrao M, Magis D, Schoenen J, Pierelli F. Lateral inhibition in visual cortex of migraine patients between attacks. *J Headache Pain.* 2013 Feb 28;14: 20. *The Journal of Headache and Pain* (2015) 16: 92.

Coppola G, Schoenen J. Cortical Excitability In Chronic Migraine. *Curr Pain (Headache Rep)*. 2012 Feb;16(1):93-100.

Coppola G, Serrao M, Currà A, Di Lorenzo C, Vatrika M, Parisi V, Pierelli F. Tonic Pain Abolishes Cortical Habituation Of Visual Evoked Potentials In Healthy Subjects. *J Pain*. 2010 Mar;11(3):291-6.

D'Andrea G, D'Amico D, Bussone G, Bolner A, Aguggia M, Saracco MG et al. The role of tyrosine metabolism in the pathogenesis of chronic migraine. *Cephalalgia* 2013;33:932-7.

Demiryurek B, Devrimsel H, Ertem A, Tekin M, CeylanY, Guzey A, Dogan B,. Effects Of Onabotulinumtoxin A Treatment On Efficacy, Depression, Anxiety, And Disability In Turkish Patients With Chronic Migraine. *Neurological Sciences*. November 2016, Volume 37, Issue 11, pp 1779–1784.

Di Clemente L1, Coppola G, Magis D, Gérardy PY, Fumal A, De Pasqua V, Di Piero V, Schoenen J. Nitroglycerin Sensitises In Healthy Subjects CNS Structures Involved In Migraine Pathophysiology: Evidence From A Study Of Nociceptive Blink Reflexes And Visual Evoked Potentials. *Pain*. 2009 Jul;144(1-2):156-61.

Di Lorenzo C, Coppola G, Bracaglia M, Di Lenola D, Evangelista M, Sirianni G, Rossi P, Di Lorenzo G, Serrao M, Parisi V, Pierelli F. Cortical Functional Correlates Of Responsiveness To Short-Lasting Preventive Intervention With Ketogenic Diet In Migraine: A Multimodal Evoked Potentials Study. *J Headache Pain*. 2016;17: 58.

Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, DeGryse RE, Lipton RB, Silberstein SD, Brin MF; PREEMPT 2 Chronic Migraine Study Group. Onabotulinumtoxin A for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, Plasebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia* 2010; 30:804-814.

Dindo N, Recober A, Haddad R, and Calarge A. Comorbidity Of Migraine, Major Depressive Disorder, And Generalized Anxiety Disorder In Adolescents And Young Adults. *Int J Behav Med*. 2017 Aug; 24(4): 528–534.

Dolly O. Synaptic Transmission: Inhibition Of Neurotransmitter Release By Botulinum Toxins. *Headache* 2003; 43:16-24.

Drake ME, Pakalnis A, Hietter SA, Padamadan H. Visual and auditory evoked potentials in migraine. *Electromyogr. Clin. Neurophysiol*. 1990; 30:77–81.

Ertas M, Baykan B, Kocasoy Orhan E, Zarifoglu M, Karlı N, Saip S, Onal AE, Siva A, One-year prevalence and the impact of migraine and tension-type headache in Turkey: a nationwide home-based study in adults, *J Headache Pain* 2012; 13:147-157.

Ertas M, Siva A, Dalkara T, Uzuner N, Dora B, Inan L, Idiman F, Sarica Y; Turkish MIDAS group. Validity and Reliability of the Turkish Migraine Disability Assessment (MIDAS) questionnaire. *Headache* 2004; 44: 786-793.

Evers S, Vollmer-Haase J, Schwaag S, Rahmann A, Husstedt IW, Frese A. Botulinum toxin A in the prophylactic treatment of migraine--a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2004 Oct;24(10):838-43. PubMed PMID: 15377314.

Fredy M. The graphic rating scale. *Journal of educational psychology* 14: 83-102,1923.

Grossi D., Chaves T.C., Gonçalves M.C., Moreira V.C., Canonica A.C., Florencio L.L., Bordini C.A., Speciali J.G., Bigal M.E. Article Pressure Pain Threshold In The Craniocervical Muscles Of Women With Episodic And Chronic Migraine A Controlled Study. *Arq Neuropsiquiatr* 2011; 69 (4):607-612.

Hadjikhani N, Sanchez del Rio M, Wu O, et al. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *PNAS* 2001; 98: 4687-4692.

Hansen JM1, Bolla M, Magis D, de Pasqua V, Ashina M, Thomsen LL, Olesen J, Schoenen J. Habituation Of Evoked Responses Is Greater In Patients With Familial Hemiplegic Migraine Than In Controls: A Contrast With The Common Forms Of Migraine. *Eur J Neurol*. 2011 Mar;18(3):478-85.

Headache Classification Committee of the International Headache Society(IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018 Jan; 38(1):1-211.

Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988; 8:1–96.

Hisli, N. Beck Depresyon Envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliği, güvenirliği. *Psikoloji dergisi*, (1989)7(23), 3-13.

İdiman F, Bıçakcı Ş, Öztürk M, Üçler S, Karlı N, Siva A. Baş ağrılarında son kırk yıl. Baş ağrısı tanısı ve tedavi güncel yaklaşımlar içinde, editörler: Türk Nöroloji Derneği Yayını, Galenos Yayınevi, İstanbul, 2018. Sayfa: 9-21.

Juckel G, Molnar M, Hegerl U, Csepe V, Karmos G. Auditory Evoked Potentials As Indicator Of Brain Serotonergic Activity – First Evidence In Behaving Cats. *Biol Psychiatry* 1997; 41: 1181–95.

Judit A, Sándor PS, Schoenen J. Habituation of visual and intensity dependence of auditory evoked cortical potentials tends to normalize just before and during the migraine attack. *Cephalalgia*. 2000 Oct;20(8):714-9.

Kalita J, Uniyal R, Misra UK, Bhoi SK. Neuronal Dysexcitability May Be a Biomarker of Migraine: A Visual Evoked Potential Study. *Clin EEG Neurosci*. 2018 Sep;49(5):342-350.

Karatas H, Erdener SE, Gursay-Ozdemir Y, Lule S, Eren-Koçak E, Sen ZD, Dalkara T, Spreading Depression Triggers Headache by Activating Neuronal Panx1 Channels, *Science* 2013; 339:1092-1095).

Kathryn Paterson, MRes, Stephane Lolignier, PhD, John N. Wood, FRS. Botulinum Toxin-A Treatment Reduces Human Mechanical Pain Sensitivity and Mechanotransduction. *Ann Neurol* 2014; 75: 591–596.

Kennard C, Gawel M, Rudolph ND, Rose FC. Visual Evoked Potentials In Migraine Subjects. *Res Clin Stud Headache* 1978; 6:73–80.

Khalil H. Zafar V, Quarshie V and Ahmed F. Prospective Analysis Of The Use Of Onabotulinumtoxina (BOTOX) In The Treatmentof Chronic Migraine. *The Journal of Headache and Pain* 2014, 15: 54.

Kitaj MB1, Klink M. Pain thresholds in daily transformed migraine versus episodic migraine headache patients. *Headache*. 2005 Sep;45(8):992-8.

Kraig RP, Nicholson C. Extracellular Ionic Variations During Spreading Depression. *Neuroscience* 1978; 3: 1045-1059.

Kropp P, Gerber W-D: Is Increased Amplitude Of Contingent Negative Variation In Migraine Due To Cortical Hyperactivity or To Reduced Habituation? *Cephalalgia* 13: 37-41, 1993.

Kropp P, Siniatchkin M, Stephani U, Gerber WD. Migraine – evidence for a disturbance of cerebral maturation in man? *Neurosci Lett* 1999; 276: 181–4.

Kucukdeveci AA, Sahin H, Ataman S, et al. Issues in crosscultural validity: example from the adaptation, reliability, and validity testing of a Turkish version of the Stanford Health Assessment Questionnaire. *Arthritis Rheum* 2004; 51: 14-9.

Lacković Z, Filipović B, Matak I, Helyes Z. Activity of botulinum toxin type A in cranial dura: implications for treatment of migraine and other headaches. *Br J Pharmacol*. 2016 Jan; 173(2): 279–291.

Lahat E, Barr J, Barzilai A, Cohen H, Berkovitch M. Visual evoked potentials in the diagnosis of headache before 5 years of age. *Eur J Pediatr* 1999; 158:892–5.

Lahat E, Nadir E, Barr J, Eshel G, Aladjem M, Bistritze T. Visual evoked potentials: a diagnostic test for migraine headache in children. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39:85– 7.

Lai CW, Dean P, Ziegler DK, Hassanein RS. Clinical and electrophysiological responses to dietary challenge in migraineurs. *Headache* 1989; 29:180–6.

Lauritzen M. Spreading depression and migraine. *Pathologie Biologie* 1992; 40:332–7.

- Lipton R.B, Bigal M, Sait A, Burstein R, Silberstein S, Reed M.L, Serrano D, and Walter Stewart F. Cutaneous Allodynia in the Migraine Population. *Ann Neurol.* 2008 February; 63(2): 148–158.)
- Lipton RB et al. Chronic Migraine, Classification, Differential Diagnosis, And Epidemiology. *Headache* 2011; 2:77-83.
- Lisicki M, Ruiz-Romagnoli E, D'Ostilio K, Piedrabuena R, Giobellina R, Schoenen J(1), Magis D(1). Familial History Of Migraine Influences Habituation Of Visual Evoked Potentials. *Cephalalgia.* 2017 Oct;37(11):1082-1087.
- Lisicki M, Ruiz-Romagnoli E, Piedrabuena R, Giobellina R, Schoenen J, Magis D. Migraine triggers and habituation of visual evoked potentials. *Cephalalgia.* 2018 Apr;38(5):988-992.
- Loder E, Burch R, Rizzoli P. The 2012 AHS/AAN guidelines for prevention of episodic migraine: a summary and comparison with other recent clinical practice guidelines. *Headache.* 2012; 52: 930–945.
- Lopinto C, Ashkenazi A, Young WB. Comparison of dynamic (brush) and static (pressure) Mechanical Allodynia In Migraine. *Cephalalgia.* 2004; 24: 1093.
- Lovati C1, D'Amico D, Bertora P. Allodynia in migraine: frequent random association or unavoidable consequence? *Rev Neurother.* 2009 Mar;9(3):395-408.
- Luna S, Lai D, Harris A. Antagonistic Relationship Between VEP Potentiation and Gamma Power in Visual Snow Syndrome. *Headache.* 2018 Jan;58(1):138-144.
- MacLean C, Appenzeller O, Cordaro JT, Rhodes J. Flash Evoked Potentials In Migraine. *Headache* 1975; 14:193– 8.
- Maertens de Noodhout A, Wang W, Shoenen J: Clinical neurophysiology and neurotransmitters. *Cephalalgia* 15: 301-309, 1995.
- Magis D, Allena M, Coppola G, Di Clemente L, Gérard P, Schoenen J. Search for correlations between genotypes and electrophysiological patterns in migraine: the MTHFR C677T polymorphism and visual evoked potentials. *Cephalalgia.* 2007 Oct;27(10):1142-9. Epub 2007 Aug 17.
- Mathew NT, Frishberg BM, Gawel M, Dimitrova R, Gibson J, Turkel C; BOTOX CDH Study Group. Botulinum toxin type A (BOTOX) for the prophylactic treatment of chronic daily headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache.* 2005 Apr;45(4):293-307. PubMed PMID: 15836565.
- Michael A, Rogawski, MD, PhD. Common Pathophysiologic Mechanisms in Migraine and Epilepsy. *Arch, Neurol,* 2008;65(6):709-714.
- Moskowitz MA, Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA. Intrinsic Brain Activity Triggers Trigeminal Meningeal Afferents In A Migraine Model. *Nat Med* 2002; 8:136-142.

Moskowitz MA, Nozaki K, Kraig RP. Neocortical spreading depression provokes the expression of c-fos protein-like immunoreactivity within trigeminal nucleus caudalis via trigeminovascular mechanisms. *J Neurosci* 1993; 13: 1167-1177.

Nagel-Leiby S, VVelch KMA, D'Andrea G, Grunfeld S, Brovvn E: Event-Related slow potentials and associated catecholamine function in migraine. *Cephalalgia* 10: 317-329, 1990.

Nahman-Averbuch, Hadasa, Leon, Erica; Hunter, Benjamin M, Ding, Lilic; Hershey, Andrew D, Powers, Scott W, King, Christopher D, Coghill, Robert C. Increased pain sensitivity but normal pain modulation in adolescents with migraine. *Pain*. May 2019 - Volume 160 - Issue 5 - p 1019-1028.

Natoli JL, Manack A, Dean B, Butler Q, Turkel CC, Stovner L, Lipton RB, Global prevalence of chronic migraine: A systematic review, *Cephalalgia* 2010; 30:599-609.

Nyrke T, Kangasniemi P, Lang AH. Difference of steadystate visual evoked potentials in classic and common migraine 0 Sándor PS, Afra J, Proietti-Cecchini A, Albert A, Schoenen J. Familial influences on cortical evoked potentials in migraine. *Neuroreport* 1999; 10:1235–8.

Nyrke T, Lang AH. Spectral analysis of visual potentials evoked by sine wave modulated light in migraine. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1982; 53:436–42.

Obrenovitch TP, Urenjak J, Wang M, Nitric oxide formation during cortical spreading depression is critical for rapid subsequent recovery of ionic homeostasis, *J Cereb Blood Flow Metab* 2002; 22: 680-688.

Oh K, Cho SJ, Chung YK, Kim JM, Chu MK. Combination of anxiety and depression is associated with an increased headache frequency in migraineurs: a population-based study. *BMC Neurol*. 2014 Dec 14;14:238. doi: 10.1186/s12883-014-0238-4. Erratum in: *BMC Neurol*. 2016;16(1):51. PubMed PMID: 25494868; PubMed Central PMCID: PMC4279894.

Omland PM, Nilsen KB, Uglem M, Gravdahl G, Linde M, Hagen K, Sand T. Visual evoked potentials in interictal migraine: no confirmation of abnormal habituation.

Omland PM, Uglem M, Hagen K, Linde M, Tronvik E, Sand T. Visual evoked potentials in migraine: Is the "neurophysiological hallmark" concept still valid? *Clin Neurophysiol*. 2016 Jan;127(1):810-816.

Parisi V, Pierelli F. Lack of cold pressor test-induced effect on visual-evoked potentials in migraine. *J Headache Pain*. 2010 Apr;11(2):115-21.

Peter J. Goadsby, Philip R. Holland, Margarida Martins-Oliveira, Jan Hoffmann, Christoph Schankin, and Simon Akerman, Puca FM, de Tommaso M, Tota P, Sciruicchio V. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. Photoc driving in migraine: correlations with clinical features. *Cephalalgia* 1996; 16:246–50. *Physiol Rev*. 2017 Apr; 97(2): 553–622. Published online 2017 Feb 8. doi: 10.1152/physrev.00034.2015: 10.1152/physrev.00034.2015

Rasmussen BK, Jensen R, Schrook M, Olesen J. Epidemiology of headache in a general population: a prevalence study. *J Clin Epidemiol* 1991;44:1147-57.

Rauschel V, Ruscheweyh R, Krafczyk S, Straube A. Test-retest reliability of visual-evoked potential habituation. *Cephalalgia*. 2016 Aug;36(9):831-9.

Richard B. Lipton, Marcelo E. Bigal, Ashina S, Burstein R, Silberstein S, Reed ML, PhD, Serrano D, and Stewart WF. Cutaneous Allodynia in the Migraine Population. Department of Neurology, Albert Einstein College of Medicine. *Ann Neurol*. 2008 February; 63(2): 148–158.

Richey ET, Kooi KA, Waggoner RW. Visually evoked responses in migraine. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1966; 21:23–7.

Rohrbaugh JW, McCallum WC, Gaillard AW, Simons RF, Birbaumer N, Papakostopoulos D. ERPs associated with preparatory and movement-related processes. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1986; 38(Suppl):189– 229.

Roshni Ramachandran and Tony L Yaksh. Therapeutic use of botulinum toxin in migraine: mechanism of action. *British Journal of Pharmacology* (2014) 171 4177–4192 4177.

Sand T, Vingen JV. Visual, long-latency auditory and brainstem auditory evoked potentials in migraine: relation to pattern size, stimulus intensity, sound and light discomfort thresholds and pre-attack state. *Cephalalgia*. 2000 Nov;20(9):804-20.

Sand T, Zhitniy N, White LR, Stovner LJ. Visual evoked potential latency, amplitude and habituation in migraine: a longitudinal study. *Clin Neurophysiol*. 2008 May;119(5):1020-7. Epub 2008 Mar 4.

Sándor PS, Afra J, Proietti Cecchini AP, Albert A, Schoenen J. From neurophysiology to genetics: cortical information processing in migraine underlies familial influences--a novel approach. *Funct Neurol*. 2000;15 Suppl 3: 68-72.

Schoenen J, Wang W, Albert A, Delwaide PJ. Potentiation instead of habituation characterizes visual evoked potentials in migraine patients between attacks. *Eur J Neurol*. 1995 Apr;2(2):115-22.

Schoenen J. Habituation of evoked responses is greater in patients with familial hemiplegic migraine than in controls: a contrast with the common forms of migraine. *Eur J Neurol*. 2011 Mar;18(3):478-85.

Schoenen J: Clinical neurophysiology of headache. *Neurologic Clinics* 15 (1): 87-93, 1997

Schoenen J: Cortical electrophysiology in migraine and possible pathogenetic implications. *Clinical Neuroscience* 5: 10-17, 1998.

Schoenen JV. Nitroglycerin sensitises in healthy subjects CNS structures involved in migraine pathophysiology: evidence from a study of nociceptive blink reflexes and visual evoked potentials. *Pain*. 2009 Jul;144(1-2):156-61.

Sener HO, Haktanir I, Demirci S. Pattern-reversal visual evoked potentials in migraineurs with or without visual aura. *Headache* 1997; 37: 449–51.

Shepherd AJ. Increased visual after-effects following pattern adaptation in migraine: a lack of intracortical excitation? *Brain* 2001; 124:2310–8

Shibata K, Osawa M, Iwata M. Pattern reversal visual evoked potentials in classic and common migraine. *J Neurol Sci* 1997; 145 (2):177–81.

Shibata K, Osawa M, Iwata M. Pattern reversal visual evoked potentials in migraine with aura and migraine aura without headache. *Cephalalgia* 1998; 18:319–23.

Shibata K, Osawa M, Iwata M. Simultaneous recording of pattern reversal electroretinograms and visual evoked potentials in migraine. *Cephalalgia* 1997; 17: 42–7.

Shibata K, Yamane K, Nishimura Y, Kondo H, Otuka K. Spatial frequency differentially affects habituation in migraineurs: a steady-state visual-evoked potential study. *Doc Ophthalmol.* 2011 Oct;123(2): 65-73.

Silberstein S, Mathew N, Saper J, Jenkins S. Botulinum toxin type A as a migraine preventive treatment. For the BOTOX Migraine Clinical Research Group. *Headache.* 2000 Jun;40(6):445-50. PubMed PMID: 10849039.

Silberstein SD, Preventive Migraine Treatment; *Continuum* 2015 Aug; 21 (4 Headache): 973-989.

Simon RH, Zimmerman AW, Sandaerson P: EEG markers of migraine in children and adults. *Headache* 23: 201-205, 1983.

Stark C, Stark R, Limberg N, Rodrigues J, Cordato D, Schwartz R.and Jukic R. Real-World Effectiveness Of Onabotulinumtoxina Treatment For The Prevention Of Headaches In Adults With Chronic Migraine In Australia: A Retrospective Study. *The Journal of Headache and Pain* (2019) 20-81.

Stewart WF, Lipton RB, Whyte J, Dowson A, Kolodner K, Liberman JN, Sawyer J. An international study to assess reliability of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score. *Neurology* 1999; 53: 988-994.

Sung-Pa Park, Jong-Geun Seo and Won-Kee Lee. Osmophobia and allodynia are critical factors for suicidality in patients with migraine. *The Journal of Headache and Pain* volume 16, Article number: 44 (2015)

Sun-Young Kim and Sung-Pa Park. The Role Of Headache Chronicity Among Predictors Contributing To Quality Of Life In Patients With Migraine: A Hospital-Based Study. *The Journal of Headache and Pain* 2014.15:68

Tfelt-Hansen PC. History of migraine with aura and cortical spreading depression from 1941 and onwards. *Cephalalgia* 2010; 30: 780-92.

Todd J Schwedt, Melissa J Krauss, Karen Frey, and Robert W Gereau. Episodic and chronic migraineurs are hypersensitive to thermal stimuli between migraine attacks. *Cephalalgia.* 2011 Jan; 31(1): 6–12. 2010 Apr 7.

Tommaso M, Sciricchio V, Guido M, Sasanelli G, Puca FM. Steady-state visual-evoked potentials in headache: diagnostic value in migraine and tension-type headache patients. *Cephalalgia* 1999; 19:23–6.

Ulusoy M, Şahin N, Erkman H (1998) Turkish Version of The Beck Anxiety Inventory: psychometric Properties. *J Cognitive Psychotherapy: Int Quaterly*, 12:28-35.

Viganò A, D'Elia TS, Sava SL, Auvé M, De Pasqua V, Colosimo A, Di Piero V, Schoenen J, Magis D. Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) of the visual cortex: a proof-of-concept study based on interictal electrophysiological abnormalities in migraine. *Headache Pain*. 2013 Mar 11;14: 23.

Wang W, Timsit-Berthier M, Schoenen J: intensity dependence of auditory evoked potentials in migraine: An indication of cortical potentiation and low serotonergic neurotransmission? *Neurology* 46: 1404-1409, 1996.

Wang W, Wang GP, Ding XL, Wang YH. Personality and response to repeated visual stimulation in migraine and tension-type headaches. *Cephalalgia*. 1999 Oct;19(8):718-24.

Weatherall MW. The diagnosis and treatment of chronic migraine. *Ther Adv Chronic Dis*. 2015 May;6(3):115-23. doi: 10.1177/2040622315579627. PMID: 25954496; PMCID: PMC4416971.

Weissman-Fogel I1, Sprecher E, Granovsky Y, Yarnitsky D. Repeated noxious stimulation of the skin enhances cutaneous pain perception of migraine patients in-between attacks: clinical evidence for continuous subthreshold increase in membrane excitability of central trigeminovascular neurons. *Pain*.2003Aug;104(3):693-700.

Wei-Ta, Chen; Shuu-Jiun, Wang; Jong-Ling Fuh;Ching-Po Lin; Yu-Chieh Ko;Yung-Yang Lin; Persistent ictal-like visual cortical excitability in chronic migraine. *Pain*. 152(2):254–258, 2011

Welch KMA, D'Andrea G, Tepley N, Barkley G, Ramadan NM. The concept of migraine as a state of central neuronal hyperexcitability. *Neurol Clin* 1989; 8:817–28.

Wilkins AJ, Nimmo-Smith I, Tait A . A Neurological Basis For Visual Discomfort. *Brain* 1984; 107:989–1017.

Yalın OÖ, Uludüz D, Sungur MA, Sart H, Özge A. Identification of Allodynic Migraine Patients with the Turkish Version of the Allodynia Symptom Checklist: Reliability and Consistency Study. *Arch Neuropsychiatry* 2017; 54:260-266.

Yeh WZ, Blizzard L, Taylor BV. What is the actual prevalence of migraine?. *Brain Behav*. 2018;8(6):e00950.

HAM VERİLER

Baş ağrılı gün sayısı ve OnabotulinumtoxinA enjeksiyonunun etkisi

Hasta No	Ağrılı Gün Sayısı			Ağrılı Gün Sayısında Düşme %	
	Başlangıç	1.kontrol	2.kontrol	1.kontrol	2.kontrol
1	27	5	14	81	48
2	25	10	15	60	40
3	20	10	15	50	25
4	18	10	10	44	44
5	15	5	15	67	0
6	21	10	15	52	29
7	20	5	15	75	25
8	20	7	10	65	50
9	20	10	10	50	50
10	20	10	20	50	0
11	20	7	10	65	50
12	25	5	10	80	60
13	21	10	12	52	43
14	25	5	15	80	40
15	20	5	10	75	50
16	28	12	HKG	57	BY
17	25	HKG	HKG	BY	BY
18	15	5	10	67	33
19	28	10	24	64	14
20	28	12	HKG	57	BY
21	26	8	12	69	54
22	20	4	10	80	50
Ortanca	21	8	12	80	50
Ortalama	22,1	7,9	13,3	64	37
SS	4,0	2,7	3,9	12	18

SS: Standart sapma, HKG: Hasta kontrole gelmedi, BY: Bilgi yok

Görsel auralı atak sayısı ve OnabotulinumtoxinA enjeksiyonunun etkisi

Hasta no	Başlangıç	1.kontrol	2.kontrol
1	12	5	9
2	11	6	9
3	12	9	11
4	7	5	8
5	11	5	7
6	12	6	8
7	10	6	7
8	9	7	8
9	18	3	2
10	5	1	5
11	4	2	3
12	10	3	4
13	5	5	5
14	10	3	5
15	10	2	6
16	4	2	HKG
17	5	HKG	HKG
18	10	3	6
19	0	0	5
20	15	5	HKG
21	0	0	0
22	10	3	3
Ortanca	10	3	6
Ortalama	8,6	3,9	5,8
SS	4,5	2,3	2,7

SS: Standart sapma, HKG: Hasta kontrole gelmedi

Kütanöz allodinin eşlik ettiği atak sayısı ve OnabotulinumtoxinA enjeksiyonunun etkisi

Hasta no	Başlangıç	1.kontrol	2.kontrol
1	9	4	6
2	7	9	11
3	8	5	7
4	5	3	5
5	6	2	8
6	7	5	9
7	9	5	4
8	6	5	7
9	10	2	1
10	2	0	2
11	6	1	2
12	6	1	2
13	2	2	2
14	6	1	2
15	5	0	1
16	1	1	HKG
17	3	HKG	HKG
18	5	1	2
19	6	2	1
20	5	2	HKG
21	5	3	1
22	5	0	0
Ortanca	6	2	2
Ortalama	5,6	2,6	3,8
SS	2,3	2,2	3,2

SS: Standart sapma, HKG: Hasta kontrole gelmedi

MIDAS ölçeği engellilik seviyesi ve OnabotulinumtoxinA enjeksiyonunun etkisi

Hasta no	Başlangıç	1.kontrol	2.kontrol
1	4	2	0
2	4	2	2
3	3	2	1
4	4	2	1
5	3	1	1
6	4	2	1
7	4	2	2
8	4	2	3
9	4	2	2
10	4	3	4
11	4	1	1
12	3	1	2
13	4	1	2
14	4	1	2
15	4	1	2
16	4	1	HKG
17	3	HKG	HKG
18	4	3	2
19	4	2	2
20	4	1	HKG
21	4	2	3
22	4	1	2
Ortanca	4	2	2
Ortalama	3,8	1,7	3,8
SS	0,4	0,7	0,4

SS: Standart sapma, HKG: Hasta kontrole gelmedi

Görsel ağrı ölçeğinde en düşük (VAS-minimum) ve en yüksek ağrı (VAS-maksimum) dereceleri ve OnabotulinumtoxinA enjeksiyonunun etkisi

Hasta no	VAS-minimum			VAS-maksimum		
	başlangıç	1.kontrol	2.kontrol	başlangıç	1.kontrol	2.kontrol
1	4	3	2	9	8	5
2	3	5	5	9	10	9
3	5	5	1	10	10	3
4	3	2	2	10	7	7
5	3	2	3	8	9	8
6	4	2	4	10	8	6
7	3	3	1	10	6	4
8	4	4	5	10	9	7
9	6	4	6	8	6	8
10	7	7	7	10	10	10
11	4	1	2	10	4	5
12	3	0	0	8	3	4
13	4	0	3	10	6	7
14	5	3	5	10	9	10
15	7	3	4	10	8	10
16	7	6	HKG	10	10	HKG
17	2	HKG	HKG	9	HKG	HKG
18	3	2	1	10	7	6
19	6	3	0	10	6	9
20	4	0	HKG	10	8	HKG
21	5	9	7	10	10	10
22	8	6	5	10	10	10
Ortanca	4	3	3	10	8	7
Ortalama	4,5	3,3	3,3	9,6	7,8	7,3
SS	1,7	2,4	2,4	0,7	2,6	3,3

SS: Standart sapma, HKG: Hasta kontrole gelmedi

Hastaların NSAID ve triptan kullanım sayısı ile OnabotulinumtoxinA enjeksiyonunun etkisi

Hasta no	NSAID*			Triptan*		
	Başlangıç	1.kontrol	2.kontrol	başlangıç	1.kontrol	2.kontrol
1	20	8	9	6	1	3
2	15	10	15	12	3	3
3	20	10	15	6	2	3
4	15	7	10	6	2	1
5	16	5	15	5	1	5
6	18	10	5	3	2	1
7	20	5	15	6	1	2
8	20	7	10	6	1	5
9	15	6	5	10	0	2
10	20	10	20	6	3	3
11	20	3	8	5	2	2
12	15	5	8	7	2	4
13	20	10	10	10	5	3
14	20	5	15	5	2	3
15	20	5	10	5	1	2
16	12	10	HKG	5	HKG	HKG
17	20	HKG	HKG	7	HKG	HKG
18	15	5	10	5	2	2
19	20	10	10	6	3	3
20	25	10	hkg	5	5	HKG
21	20	7	12	5	1	4
22	20	4	3	5	0	3
Ortanca	20	7	10	6	2	3
Ortalama	18,5	7,2	10,8	6,2	2,0	2,8
SS	2,9	2,5	4,3	2,0	1,4	1,1

SS: Standart sapma, HKG: Hasta kontrole gelmedi. *1 aylık ortalama sayı verildi.

Beck depresyon ve anksiyete ölçeklerinin puanları ve OnabotulinumtoxinA tedavisi ile değişimi

Hasta No	Beck Depresyon Ölçeği			Beck Anksiyete Ölçeği		
	Başlangıç	1. Kontrol	2. Kontrol	Başlangıç	1. Kontrol	2. Kontrol
1	20	13	22	43	36	25
2	30	28	24	42	38	26
3	11	13	14	22	13	13
4	33	21	13	14	10	22
5	30	20	19	25	33	26
6	43	9	20	20	14	24
7	39	35	18	52	40	17
8	27	19	22	38	25	23
9	43	16	20	34	16	10
10	27	21	28	12	12	14
11	13	10	13	38	13	13
12	5	3	3	4	1	2
13	30	37	16	24	22	20
14	6	6	3	4	3	4
15	38	41	19	24	22	16
16	18	25	HKG	12	21	HKG
17	16	HKG	HKG	0	HKG	HKG
18	18	13	15	5	6	13
19	21	16	7	28	26	2
20	8	3	HKG	8	6	HKG
21	27	22	17	27	27	27
22	28	27	27	37	30	39
Ortanca	27	19	18	24	21	17
Ortalama	24,1	19,0	16,8	23,3	19,7	17,7
SS	11,5	10,6	7,0	14,7	11,7	9,6

SS: Standart sapma, HKG: Hasta kontrole gelmedi

Allodini ölçeği

No	başlangıç	1.kontrol	2.kontrol	Kontrol Grubu
1	16	9	16	3
2	7	4	7	0
3	19	4	6	4
4	21	11	2	2
5	8	12	7	4
6	12	0	0	0
7	6	4	4	3
8	1	6	6	0
9	4	4	0	0
10	9	0	4	0
11	2	0	2	0
12	10	3	2	2
13	2	0	2	0
14	5	4	4	0
15	3	3	5	0
16	1	0	HKG	2
17	3	HKG	HKG	0
18	2	1	1	0
19	5	3	2	1
20	20	5	HKG	2
21	8	1	0	0
22	8	11	10	6
ortanca	6,5	4	4	0
ortalama	7,8	4,0	4,2	1,3
SS	6,2	3,8	4,0	1,8

SS: Standart sapma, HKG: Hasta kontrole gelmedi

Kontrol grubunda QST ile saptanan sıcak ve soğuk JND* değerleri

Kontrol No	Sağ				Sol			
	El		Alın		El		Alın	
	Sıcak	Soğuk	Sıcak	Soğuk	Sıcak	Soğuk	Sıcak	Soğuk
1	3,6	4,5	1	7	12,5	7,6	9,8	6,2
2	14,3	12	10,8	15,4	12,7	7,3	8,8	6,7
3	12,8	2	8,4	8	14,5	8,3	10,2	6,5
4	2	8,8	12,7	8	14,9	10,8	2,5	14,7
5	10,2	7	9,3	16,6	10,2	8,4	4,5	14,6
6	2,6	4,7	14,2	5	6	4,7	13,3	7
7	7	5,5	17	10	8,3	7	9,5	7,8
8	4,5	6	19	4,5	12,3	7	15	10,3
9	12,5	4,8	19,3	10	2,2	4,5	8,8	4,8
10	8	7,3	1	3,3	1	8,6	12	3,8
11	6,2	7,7	14,4	1	9,2	7,5	12,2	14,2
12	1	3,5	1	7,7	1	4	14,6	6,7
13	2,3	7	1	13,5	1	1	17,2	10,5
14	12,8	4,7	7,5	8,3	1,7	7,5	11,8	4,5
15	3,2	16,5	15,5	8	13,5	11,4	1,8	7,3
16	6,4	4,3	8,2	3,5	3,5	1	1	3,3
17	7,1	10,1	8,1	7,3	8,2	1	8,7	1
18	1	1,5	1	1	2	8,9	13,4	10,4
19	8,3	7,6	1	8,6	6,3	17	12,5	13,5
20	1	6	14,1	7	11,3	16,4	1	8,1
21	6	1	1	4,5	1	1	1	1
22	2	1	1	1	1	1	1	1

Fark edilebilen en küçük ısı değişimleri (JND)

Hasta grubunda sağ el ve alında ölçülen sıcak ve soğuk JND değerleri

Hasta no	SAĞ											
	EL						ALIN					
	SICAK			SOĞUK			SICAK			SOĞUK		
	Başlangıç	1.kontrol	2.kontrol	Başlangıç	1.kontrol	2.kontrol	Başlangıç	1.kontrol	2.kontrol	Başlangıç	1.kontrol	2.kontrol
1	1	1	1	9,8	14,8	12,9	15,4	19,5	16,3	6	15,5	11,5
2	1	3	1,4	4,3	11,3	12,8	5,7	17,7	16,8	5,7	9,3	13,6
3	2,6	4,6	5,5	4,5	4,6	4,7	14,5	2,3	15,6	7,3	5	8
4	8	4,3	1	7,3	9,1	8	1,8	12,2	4,4	4,3	9	8,2
5	1	1	1	3,4	1	1	1	2,4	1	1	1	2,3
6	6	3,4	3,8	8,3	11,6	11,1	2,3	11,3	10,6	2,5	7,2	9,9
7	9,2	5,5	11,3	9,5	11,5	11,1	20,3	11,2	19,5	10,8	12,2	11,3
8	1	4,3	1	7,2	5,5	HKG	1	2,5	HKG	6,3	4,4	HKG
9	3	5	8,3	6,4	10,4	7,6	12,8	14,1	14,1	10,3	9,7	7,3
10	1,5	9,2	1,5	6,1	10,3	7	14,7	14,3	4,3	11,6	11	7,4
11	5	4,2	1	4,5	1	1,7	1	14,3	1	6,6	11,2	1
12	1,4	1	1	4	2,6	4,5	1	1	1	3,6	4,5	1,4
13	1	1	1	2,8	5,6	3,9	1,7	11,2	12,1	5	5,5	6,5
14	14,7	8,5	8,2	12,6	12,4	9,7	19	9,5	13,2	10,8	9,6	8,4
15	16,4	1	1	13,3	5,5	9,8	8,6	7,5	5,8	12,5	6,5	6,5
16	7,4	HKG	HKG	7,4	HKG	HKG	14	HKG	HKG	10	HKG	HKG
17	7	HKG	HKG	7,9	HKG	HKG	15,5	HKG	HKG	9,4	HKG	HKG
18	5,4	7,7	2,8	2	4,3	4,6	11,1	15,9	2,8	2	15,2	4
19	7,8	6,8	6,8	8,6	10,1	6,6	8,4	8,4	2,2	8,9	7,9	7,3
20	1	8,3	HKG	5,7	1	HKG	1	4,6	1	4,5	6	HKG
21	1	8,7	1	4,5	6	1	14,7	15,7	15,3	7,5	8,2	1
22	11,3	12,8	8,3	10,2	1	1	1	1	1	9,2	19,3	10,1

Fark edilebilen en küçük ısı değişimleri (JND)

Hasta grubunda sol el ve alında ölçülen sıcak ve soğuk JND değerleri

Hasta No	SOL											
	EL						ALIN					
	SICAK			SOĞUK			SICAK			SOĞUK		
	Başlangıç	1.kontrol	2.kontrol	Başlangıç	1.kontrol	2.kontrol	Başlangıç	1.kontrol	2.kontrol	Başlangıç	1.kontrol	2.kontrol
1	7,5	15,4	12,5	13,6	15,5	14,5	3	19,4	17,7	15,4	16,5	12
2	9	3,7	2,6	5,5	6,7	9,4	12,7	17,4	14,8	4,2	13,7	13
3	8,8	10,2	6,5	4,5	5	5,7	13,3	12,6	11,5	4,5	4,7	7,8
4	6	7,5	4	7,8	9,3	9,2	1	1	6	7,8	1	8,7
5	8,4	1	1	3,2	1	1	2,4	1	1	2,1	1	1
6	1,5	3,8	13,5	1	11	12	4	11,1	7,8	2,5	8,9	11,3
7	6,3	11,1	13,8	10,3	7,2	8,7	11	18,1	14,5	11,1	11	10,3
8	5,9	5,2	5	5	7,3	HKG	2,3	1,7	HKG	7,7	8,4	HKG
9	20,2	15,5	11,3	5	9,9	8,9	13	13,1	13,3	7,3	13,7	7,8
10	10,4	3,5	1	4,8	6,7	5	2,7	8,2	8,5	8,9	12,1	1
11	12	1	1	5,3	3,8	3,8	9,4	1	1	8,3	7,4	1
12	3,6	1	1	4	4,5	4,3	1	1	1	3,4	4,6	1,8
13	1	10,2	12,3	1	6,5	3,8	10,5	1,8	11,6	1	6,3	8,8
14	12,1	7,2	8,3	12,2	10,6	6	12,2	8,6	15,5	12,9	12,5	7
15	15,5	8,8	6	10,8	1	6,3	15,6	1	9,3	16,5	6	5,5
16	8,6	HKG	HKG	8,2	HKG	HKG	16,7	HKG	HKG	10,8	HKG	HKG
17	6,5	HKG	HKG	4,7	HKG	HKG	14,1	HKG	HKG	13,3	HKG	HKG
18	10,2	9,1	3,7	8,9	13,6	4,3	11,7	13,4	7,7	10,5	8,3	5,9
19	12,4	9,2	6,6	7,5	8,8	7,3	8,4	10,4	2	8	8,1	4,5
20	6,4	5,3	HKG	7	4,3	HKG	4,8	1	HKG	1,3	10,3	HKG
21	8,4	8,1	1	4,5	6,4	1	12,5	8,4	1	7,6	6,8	1
22	14,4	9,4	12,3	7,7	9,7	12,3	19	11,6	10	13	10,4	11,6

Fark edilebilen en küçük ısı değişimleri (JND)

EKLER

EK 1. Migren Engellilik Değerlendirme Ölçeği (Migraine Disability Assessment Questionnaire; MIDAS)

Migrenin hastanın hayatında yaptığı etkiyi ölçmenize yardımcı oldu. Araştırmacı ile birlikte dolduruldu.

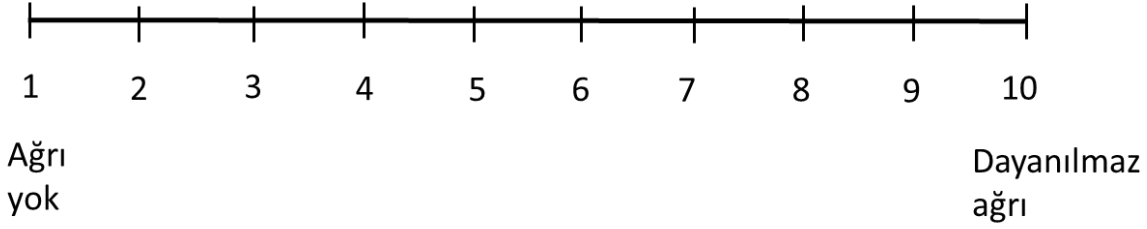
- 1- Baş ağrısı yüzünden son 3 ayda kaç gün işinizi aksattınız?
- 2- Baş ağrısı yüzünden, iş yerinde veya okulda üretkenliğiniz son üç ayda kaç gün yarı yarıya azaldı?
(1. soruda sayılan günler haricinde)
- 3- Baş ağrısı yüzünden son 3 ay içinde kaç gün ev işi (ev işi, ev tamiri ve bakım, alışveriş, çocuk ve akraba bakımı gibi) yapmadınız?
- 4- Baş ağrısı yüzünden, ev işinde verimliliğiniz son üç ayda kaç gün yarı yarıya azaldı? (3. soruda ev işi yapmadığınız günleri dâhil etmeyin.)
- 5- Baş ağrısı yüzünden son 3 ay içinde kaç gün içinde ailevi, sosyal veya boş zaman aktivitelerini kaçırdınız?

Engellilik seviyesi:

- I. 0-5 puan, engel yok veya az
- II. 6-10 puan, hafif engellilik
- III. 11-20 puan, orta derecede engellilik
- IV. 21+, ağır engellilik

EK 2. Görsel analog ağrı ölçeği (visual analog scale, VAS)

Hastadan son 1 ay içindeki en şiddetli ve en hafif migren ağrılarının derecesini işaretlemesi istendi.



EK 3. Allodini değerlendirme ölçeği

Hastaya 12 sorudan oluşan bu ölçek hakkında bilgi verildikten sonra araştırmacı gözetimi altında doldurması istendi.

ALLODİNİ BELİRTİSİ KONTROL LİSTESİ

Yaşadığınız şiddetli baş ağrısı sırasında aşağıdakileri yaparken cildinizde ne sıklıkta artan bir ağrı veya rahatsızlık hissi yaşıyorsunuz?	Benim için geçerli değil	Hiçbir zaman	Nadiren	Yarisından azında	Yarısı veya yarisından daha sık
	0 puan	0 puan	0 puan	1 puan	2 puan
Saçınızı tararken					
Saçınızı toplarken (örneğin at kuyruğu yaparken)					
Yüzünüzü tıraş ederken					
Gözlük takarken					
Lens takarken					
Küpe takarken					
Kolye takarken					
Dar kıyafet giyerken					
Duş alırken/banyo yaparken (su yüzünüze çarptığında)					
Yüzünüzü veya kafanızı yastığa koyduğunuzda					
Isıya maruz kaldığınızda (örneğin yemek yaparken, sıcak su ile yüzünüzü yıkarken)					
Soğuğa maruz kaldığınızda (örneğin buz kıracağı kullanırken, soğuk su ile yüzünüzü yıkarken)					

Kütanöz Allodini seviyesi:

0 - 2: Yok

3 - 5: Hafif

6 - 8: Orta

9 veya üstü: Ağır

EK 4. Beck depresyon ölçeği

Hastaya 21 sorudan oluşan bu ölçek hakkında bilgi verildikten sonra araştırmacı gözetimi altında doldurması istendi.

Aşağıda gruplar halinde bazı cümleler ve önünde sayılar yazılıdır. Her gruptaki cümleleri dikkatle okuyunuz. **Bugün dahil geçen hafta içinde** kendinizi nasıl hissettiğinizi en iyi anlatan cümleyi seçin ve yanındaki **kutucuğu** işaretleyin. Seçiminizi yapmadan önce gruptaki cümlelerin hepsini dikkatle okuyunuz ve yalnızca bir maddeyi işaretleyin.

(0) Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissetmiyorum.

(1) Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.

(2) Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.

(3) O kadar üzüntülü ve sıkıntılıyım ki artık dayanamıyorum.

(0) Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim.

(1) Gelecek hakkında karamsarım.

(2) Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.

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

(0) Kendimi başarısız bir insan olarak görmüyorum.

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

(2) Geçmişime baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum.

(3) Kendimi tümüyle başarısız bir kişi olarak görüyorum.

(0) Birçok şeyden eskisi kadar zevk alıyorum.

(1) Eskiden olduğu gibi her şeyden hoşlanmıyorum.

(2) Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.

(3) Her şeyden sıkılıyorum.

(0) Kendimi herhangi bir şekilde suçlu hissetmiyorum.

(1) Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.

(2) Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.

(3) Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.

(0) Kendimden memnunum.

(1) Kendi kendimden pek memnun değilim.

(2) Kendime çok kızıyorum.

(3) Kendimden nefret ediyorum.

(0) Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.

(1) Zayıf yanlarım veya hatalarım için kendi kendimi eleştiririm.

(2) Hatalarımdan dolayı her zaman kendimi kabahatli bulurum.

(3) Her aksilik karşısında kendimi kabahatli bulurum.

(0) Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.

(1) Zaman zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor, fakat yapmıyorum.

(2) Kendimi öldürmek isterdim.

(3) Fırsatını bulsam kendimi öldürürüm.

(0) Her zamankinden fazla içimden ağlamak gelmiyor.

(1) Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.

(2) Çoğu zaman ağlıyorum.

(3) Eskiden ağlayabilirdim şimdi istesem de ağlayamıyorum.

(0) Şimdi her zaman olduğumdan sinirli değilim.

(1) Eskisine kıyasla daha kolay kızıyorum.

(2) Şimdi hep sinirliyim.

(3) Bir zamanlar beni sinirlendiren şeyler şimdi hiç sinirlendirmiyor.

(0) Şimdi her zaman olduğumdan sinirli değilim.

(1) Eskisine kıyasla daha kolay kızıyorum.

(2) Şimdi hep sinirliyim.

(3) Bir zamanlar beni sinirlendiren şeyler şimdi hiç sinirlendirmiyor.

(0) Başkaları ile görüşmek, konuşmak isteğimi kaybetmedim.

(1) Başkaları ile eskisinden daha az konuşmak, görüşmek istiyorum.

(2) Başkaları ile konuşma ve görüşme isteğimi kaybettim.

(3) Hiç kimseyle görüşüp, konuşmak istemiyorum.

(0) Eskiden olduğu kadar kolay karar verebiliyorum.

(1) Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.

(2) Karar verirken eskisine kıyasla çok güçlük çekiyorum.

(3) Artık hiç karar veremiyorum.

- (0) Aynada kendime baktığımda bir değişiklik görmüyorum.
- (1) Daha yaşlanmışım ve çirkinleşmişim gibi geliyor.
- (2) Görünüşümün çok değiştiğini ve daha çirkinleştiğimi hissediyorum.
- (3) Kendimi çok çirkin buluyorum.

- (0) Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum.
- (1) Bir şeyler yapmak için gayret göstermek gerekiyor.
- (2) Herhangi bir şeyi yapabilmek için kendimi çok zorlamam gerekiyor.
- (3) Hiçbir şey yapamıyorum.

- (0) Her zamanki gibi iyi uyuyabiliyorum.
- (1) Eskiden olduğu gibi iyi uyuyamıyorum.
- (2) Her zamankinden bir-iki saat daha erken uyanıyorum ve tekrar uyuyamıyorum.
- (3) Her zamankinden çok daha erken uyanıyorum ve tekrar uyuyamıyorum.

- (0) Her zamankinden daha çabuk yorulmuyorum.
- (1) Her zamankinden daha çabuk yoruluyorum.
- (2) Yaptığım hemen her şey beni yoruyor.
- (3) Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun hissediyorum.

- (0) İştahım her zamanki gibi
- (1) İştahım eskisi kadar iyi değil
- (2) İştahım çok azaldı.
- (3) Artık hiç iştahım yok.

- (0) Son zamanlarda kilo vermedim.
- (1) İki kilodan fazla kilo verdim.
- (2) Dört kilodan fazla kilo verdim.
- (3) Altı kilodan fazla kilo verdim.

- (0) Sağlığım beni fazla endişelendirmiyor.
- (1) Ağrı, sancı, mide bozukluğu veya kabızlık gibi rahatsızlıklar beni endişelendiriyor.
- (2) Sağlığım beni endişelendirdiği için başka şeyler düşünmek zorlaşıyor.
- (3) Sağlığım hakkında o kadar endişeliyim ki, başka hiçbir şey düşünemiyorum.

- (0) Son zamanlarda cinsel konulara olan ilgimde bir değişme fark etmedim.
- (1) Cinsel konularda eskisinden daha az ilgiliyim.

- (2) Cinsel konularda şimdi çok daha az ilgiliyim.
- (3) Cinsel konulara olan ilgimi tamamen kaybettim.

- (0) Bana cezalandırılmışım gibi gelmiyor.
- (1) Cezalandırılabilceğimi seziyorum.
- (2) Cezalandırılmayı bekliyorum.
- (3) Cezalandırıldığımı hissediyorum.

Değerlendirme:

0-9: Normal düzeyi gösterir

10-18: Hafif düzeyde depresyon belirtisini gösterir

19-29: Orta düzeyde depresyonu gösterir

30-63: Şiddetli depresyonu gösterir

EK 5. Beck anksiyete ölçeği

Hastaya 21 sorudan oluşan bu ölçek hakkında bilgi verildikten sonra araştırmacı gözetimi altında doldurması istendi.

Aşağıda insanların kaygılı ya da endişeli oldukları zamanlarda yaşadıkları bazı belirtiler verilmiştir. Lütfen her maddeyi dikkatle okuyunuz. Daha sonra, her maddedeki **belirtinin bugün dâhil son bir haftadır** sizi ne kadar rahatsız ettiğini yandaki uygun yere (x) işareti koyarak belirleyiniz.

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

Değerlendirme

- 0–7 = Normal
 8–15 = Hafif düzeyde anksiyete
 16–25 = Orta düzeyde anksiyete
 26–63 = Şiddetli düzeyde anksiyete

FORMLAR

Tarih:

TAKİP FORMU

GÖNÜLLÜNÜN

Adı-Soyadı:	Doğum tarihi:
Cinsiyeti:	Meslek:
Boy:	Ağırlık:
Adres:	
Telefon:	

MİGREN ÖYKÜSÜ

Migren süresi (yıl)	
Migren başlangıç yaşı (yıl)	
Aylık ortalama baş ağrılı gün sayısı (son üç ay)	
Görsel auralı migren atağı sayısı (son üç ay)	
Kütanöz allodinili migren atağı sayısı (son üç ay)	
Sürekli kullandığı ilaçlar	
Atak tedavisinde ilaçlar (son 3 ay için)	
NSAİD sayısı/ay	
Triptan sayısı/ay	

Tarih:

1. Vizit (OnabotulinumtoxinA uygulamasından önceki 1 hafta)**ÖLÇEKLER**

ÖLÇEK	PUAN
Beck Depresyon	
Beck Anksiyete	
Vizüel Analog	
MİDAS	
Allodini	

MUAYENE

	SAĞ	SAĞ	SOL	SOL
	EL	YÜZ	EL	YÜZ
Allodini				

ÖLÇÜMLER

Kantitatif duyuşsal test	SAĞ	SAĞ	SOL	SOL
Eşikler (JND adımı)	EL	YÜZ	EL	YÜZ
Soğuk				
Sıcak				

VEP Habitüasyonu	Sağ	Sol
P100 amplitüd (mcV)		
P100 latans (ms)		
Habitüasyon (%)		

Tarih:

2.Vizit (OnabotulinumtoxinA uygulamasından 4 hafta sonra ± 7 gün)

Aylık ortalama baş ağrılı gün sayısı (son 1 ay)	
Görsel auralı migren atağı sayısı (son 1 ay)	
Kütanöz allodinili migren atağı sayısı (son 1 ay)	
Sürekli kullandığı ilaçlar	
Atak tedavisinde ilaçlar (son 1 ay için)	
NSAİD sayısı	
Triptan sayısı	

ÖLÇEKLER

ÖLÇEK	PUAN
Beck Depresyon	
Beck Anksiyete	
Vizüel Analog	
MİDAS	
Allodini	

MUAYENE

	SAĞ	SAĞ	SOL	SOL
	EL	YÜZ	EL	YÜZ
Allodini				

ÖLÇÜMLER

Kantitatif duyuşal test	SAĞ	SAĞ	SOL	SOL
Eşikler (JND adımı)	EL	YÜZ	EL	YÜZ
Soğuk				
Sıcak				

VEP Habitüasyonu	Sağ	Sol
P100 amplitüd (mcV)		
P100 latans (ms)		
Habitüasyon (%)		

Tarih:

3.Vizit (OnabotulinumtoxinA uygulamasından 12 hafta sonra ± 7 gün)

Aylık ortalama baş ağrılı gün sayısı (son 2 ay)	
Görsel auralı migren atağı sayısı (son 2 ay)	
Kütanöz allodinili migren atağı sayısı (son 2 ay)	
Sürekli kullandığı ilaçlar	
Atak tedavisinde ilaçlar (son 2 ay için)	
NSAİD sayısı/ay	
Triptan sayısı/ay	

ÖLÇEKLER

ÖLÇEK	PUAN
Beck Depresyon	
Beck Anksiyete	
Vizüel Analog	
MİDAS	
Allodini	

MUAYENE

	SAĞ	SAĞ	SOL	SOL
	EL	YÜZ	EL	YÜZ
Allodini varlığı				

ÖLÇÜMLER

Kantitatif duyuşal test	SAĞ	SAĞ	SOL	SOL
Eşikler (JND adımı)	EL	YÜZ	EL	YÜZ
Soğuk				
Sıcak				

VEP Habitüasyonu	Sağ	Sol
P100 amplitüd (mµV)		
P100 latans (ms)		
Habitüasyon (%)		

ETİK KURUL KARARI



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



Sayı : 406
Konu: Prof. Dr. Ali Emre ÖGE hk.

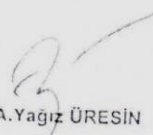
Tarih : 11.04.2017

Sayın Prof. Dr. Ali Emre ÖGE
Nöroloji Anabilim Dalı

İlgi: Nöroloji Anabilim Dalının 08/03/2017 gün ve 92660 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Uzm. Dr. Melek ÖZARSLAN'ın yürüteceği 2017/375 dosya numaralı "Kronik Migrenli Hastalarda Merkezi ve Çevresel Özellikli Elektrofizyolojik Parametrelerin Botulinum Toksini Enjeksiyonu Öncesi ve Sonrasındaki Değişimi" başlıklı çalışma kurulumuzun 07/04/2017 gün ve 07 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.


 Prof. Dr. A.Yağız ÜRESİN
 İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar
 Etik Kurul Başkanı

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Kronik Migrenli Hastalarda Merkezi ve Çevresel Özellikli Elektrofizyolojik Parametrelerin Botulinum Toksin Enjeksiyonu Öncesi ve Sonrasındaki Değişimi"
-----------------------	--

Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	☒		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	☒		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
OLGU RAPOR FORMU	☐		Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	☐		Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
Belge Adı	☐		Açıklama
ETİK KURUL ÜCRET ÖRNEĞİ	☐		
SİGORTA	☐		
ÇAĞIRILMA HÜKÜMÜ	☒		
BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
HASTA KARTI GÜNÜMLERİ	☐		
İLAN	☐		
YEREL BİLDİRİM	☐		
SONUÇ RAPORU	☐		
GUVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
Diğer	☒	Anabilim Dalı Başkanlığından Ust Yazı ve Akademik Kurul Kararı, Literatur Kaynağı, Sorumluluk Paylaşım Belgesi, Olgu Rapor Formu, İlgili Elemanların Bilgilendirildiğine Dair Belge, CV, CD	
Karar No:07	Tarih: 07.04.2017		
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı görevli Prof. Dr. Ali Emre ÖGE'nin sorumluluğunda ve Uzm. Dr. Melik ÖZARSLAN'ın yürüteceği yukarıda bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam katılım alt çoğunluğu ile karar verilmiştir.			

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU

ÇALIŞMA ESASI		19.08.2011 tarihli, 28030 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkındaki Yönetmelik							
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN							
Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişkisi *		Katılım **		İmza
Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN	Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkanı)	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	3
Prof. Dr. Berrin UMMAN	Kardiyoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkan Yardımcısı)	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	92
Prof. Dr. Ahmet GÜL	Romatoloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	1
Prof. Dr. Oğuzhan ÇOBAN	Nöroloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	1
Dr. Sevdâ ÖZEL YILDIZ	Biyoistatistik	İ.D. İstanbul Tıp Fakültesi Biyoistatistik	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	1

- * Yürürlükte Bulunma
** Toplantıda Bulunma

İ.E. İstanbul Tıp Fakültesi Klinik araştırmalar Etik kurulu 13.04.2013 tarih, 28617 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik çerçevesinde kurulmuş ve T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından onaylanmıştır. İlgili yönetmelik kapsamında kalan araştırmalar Sağlık Bakanlığından izin almak zorundadır, Yönetmelik kapsamı dışında kalan araştırmalar ise Etik Kurul bünyesinde oluşturulmuş 5 kişilik alt komisyon tarafından değerlendirilmekte olup Sağlık Bakanlığı iznine tabi değildir.

PATENT HAKKI İZNİ

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Melek	Soyadı	ÖZARSLAN
Doğ.Yeri	ANKARA	Doğ.Tar.	17.06.1970
Uyruğu	T.C.	TC Kim No	47425606554
Email	melektozarslan hotmail.com	Tel	5326934145

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.	(İhtisas) ERCİYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ	2003
Lisans	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ	1993
Lise	Mehmet Seyfi Eraltay Lisesi /İZMİR	1987

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	NÖROLOJİ UZMANI	Mehmet akif ersoy G.K.D.C	9
2.	NÖROLOJİ UZMANI	Bağcılar E.A.H	1
3.	NÖROLOJİ UZMANI	Kayseri E.A.H	3

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	Yökdil Puanı	(Diğer) Puanı
İNGİLİZCE	İYİ	ORTA	ORTA	66	

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı	66	65	66
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

Özel İlgi Alanları (Hobileri):

KRONİK MİGRENLİ HASTALARDA MERKEZİ VE ÇEVRESEL ÖZELLİKLİ ELEKTROFİZYOLOJİK PARAMETRELERİN BOTULİNUM TOKSİNİ ENJEKSİYONU ÖNCESİ VE SONRASINDAKİ DEĞİŞİMİ

Gönderim Tarihi: 18-Ara-2019 11:41AM (UTC+0300)

Yazar: Melek Özarslan

Gönderim Numarası: 1236443494

Dosya adı: tez-intihal-hazirlama-sablonu.docx (107.29K)

Kelime sayısı: 16671

Karakter sayısı: 108165

KRONİK MİGRENLİ HASTALARDA MERKEZİ VE ÇEVRESEL ÖZELLİKLİ ELEKTROFİZYOLOJİK PARAMETRELERİN BOTULİNUM TOKSİNİ ENJEKSİYONU ÖNCESİ VE SONRASINDAKİ DEĞİŞİMİ

ORJİNALLİK RAPORU

%6	%4	%2	%3
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	eskidergi.cumhuriyet.edu.tr İnternet Kaynağı	%1
2	www.noropsikiyatriarsivi.com İnternet Kaynağı	<%1
3	Submitted to Gazi University Öğrenci Ödevi	<%1
4	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	<%1
5	daahk.org İnternet Kaynağı	<%1
6	thejournalofheadacheandpain.biomedcentral.com İnternet Kaynağı	<%1
7	Submitted to Bahcesehir University Öğrenci Ödevi	<%1

8	www.anadoluborvakfi.org.tr İnternet Kaynağı	<%1
9	Submitted to Hacettepe University Öğrenci Ödevi	<%1
10	www.istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	<%1
11	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	<%1
12	Submitted to Istanbul Bilgi University Öğrenci Ödevi	<%1
13	www.farmaskop.com.tr İnternet Kaynağı	<%1
14	Hadas Nahman-Averbuch, Tom Shefi, Victor J. Schneider, Dan Li, Lili Ding, Christopher D. King, Robert C. Coghill. "Quantitative sensory testing in patients with migraine", PAIN, 2018 Yayın	<%1
15	"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2015 Yayın	<%1
16	"XXIst CINP Congress: Glasgow, Scotland, 12-16 July 1998", The International Journal of Neuropsychopharmacology, 07/1998 Yayın	<%1

Brazzo, D.. "Abnormal visual habituation in

17	pediatric photosensitive epilepsy", Clinical Neurophysiology, 201101 Yayın	<% 1
18	Submitted to Universidad de Jaén Öğrenci Ödevi	<% 1
19	ddd.uab.cat İnternet Kaynağı	<% 1
20	www.tkneed.org İnternet Kaynağı	<% 1
21	ÖZ, Ahmi and UĞUZ, Abdülhadi Cihangir. "Migren patogeneğinde oksidatif strese duyarlı TRP kanallarının rolleri", Süleyman Demirel Üniversitesi, 2015. Yayın	<% 1
22	www.yumpu.com İnternet Kaynağı	<% 1
23	www.earticle.net İnternet Kaynağı	<% 1
24	jnbs-journal.com İnternet Kaynağı	<% 1
25	Submitted to Canakkale Onsekiz Mart University Öğrenci Ödevi	<% 1
26	teses.usp.br İnternet Kaynağı	<% 1

27	Submitted to Abant İzzet Baysal Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
28	Submitted to Inonu University Öğrenci Ödevi	<%1
29	ULUSOY, Ersin Kasım. "Migrenli Hastalarda Patent Foramen Ovale Prevelans[☒] ve Özürlülük Üzerine Etkisi", Türkiye Sağlık ve Tedavi Vakfı, 2015. Yayın	<%1
30	noropsikiyatriarsivi.com İnternet Kaynağı	<%1
31	acikerisim.pau.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1
32	Submitted to Nevşehir Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
33	katalog.hacettepe.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
34	Submitted to Baskent University Öğrenci Ödevi	<%1
35	Submitted to Düzce Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
36	polen.itu.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1

37	İnternet Kaynağı	<%1
38	Submitted to Dicle University Öğrenci Ödevi	<%1
39	pergamos.lib.uoa.gr İnternet Kaynağı	<%1
40	ÖZYEMİŞCİ TAŞKIRAN, Özden, GENÇAY CAN, Aslı, GÜNENDİ, Zafer and BEYAZOVA, Mehmet. "A Single Dose of Indomethacin Does Not Prolong Premotor Reaction Time in Young, Healthy Adults: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Cross-Over Study", Aves Yayıncılık, 2012. Yayın	<%1
41	Submitted to Beykent Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
42	Submitted to Eastern Mediterranean University Öğrenci Ödevi	<%1
43	J Ladda. "Quantitative sensory testing in cluster headache: increased sensory thresholds", Cephalalgia, 9/2006 Yayın	<%1
44	"Neuromodulation in Headache and Facial Pain Management", Springer Science and Business Media LLC, 2020 Yayın	<%1

45

Submitted to TechKnowledge Turkey

Öğrenci Ödevi

<%1

Alıntılar çıkart

üzerinde

Eklemleri çıkar

< 5 words

Bibliyografyayı Çıkart

üzerinde

