

**BUSE RAHİME HASIRCI BAYIR**

**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**İSTANBUL-2021**



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

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**MENSTRÜEL MİGREN HASTALARINDA  
PROFİLAKSİDE TRANSKRANİYAL DOĞRU AKIM  
STİMÜLASYONUNUN ETKİNLİĞİNİN VE CGRP  
DÜZEYLERİ İLE BAĞLANTISININ  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**BUSE RAHİME HASIRCI BAYIR**

**DANIŞMAN  
PROF. DR. BETÜL BAYKAN**

**SİNİRBİLİM ANABİLİM DALI  
ELEKTRONÖROFİZYOLOJİ PROGRAMI**

**İSTANBUL-2021**

**TEZ ONAYI**

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



## İTHAF



**Bu çalışmayı değerli eşim, Cem Fırat Bayır'a ithaf ediyorum.**

## TEŞEKKÜR

Tez sürecinde her zaman desteğini hissettiğim, her sorumu sabırla cevaplayan ve soru sormayı da öğreten, ancak her şeyden öte hem başarılı ve etik hem de iyi kalpli bir bilim insanı olunabileceğini tüm içtenliği ile bana gösterdiği için değerli hocam Prof. Dr. Betül BAYKAN'a,

Taslak aşamasından beri çözüme odaklı yaklaşımı ve değerli katkıları için Prof. Dr. Sacit KARAMÜRSEL'e,

Tez süresince değerli önerileri ve yol göstericiliği için Doç. Dr. Cem İsmail KÜÇÜKALİ'ye,

Önerileri ve teknik desteği için Dr. Adnan KURT'a,

Çalışma süresince sakinliğini hiç kaybetmeden, her daim motive olmamı sağlayan, hafta sonu dahil hasta takibine devam eden ve bir ekip çalışması içinde kalıcı dostluklar edinmenin güzelliğini bana yaşatan Dr. Serkan AKSU'ya,

Hayatın bizi farklı yerlerde karşılaştırmaya devam etmesini umduğum, tez süresince çalışkanlığı ile desteğini hissettiren Dr. Haşim GEZEĞEN'e,

Tezin her aşamasında sabırla yol gösteren ve tüm sürecin çok daha hızlı ilerlemesini sağlayan Dr. Tuba CERRAHOĞLU ŞİRİN'e,

İstatistiğin ne kadar merak uyandırıcı olabileceğini gösterdiği ve beni de buna inandırdığı için, ayrıca laboratuvar çalışmalarındaki değerli desteği için Dr. Zerrin KARAASLAN'a,

Laboratuvar süresince verdiği destek için Araş. Gör. Hande YÜCEER'e

Teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Buse Rahime HASIRCI BAYIR

İstanbul-2021

## İÇİNDEKİLER

|                                                 |      |
|-------------------------------------------------|------|
| TEZ ONAYI .....                                 | ii   |
| İTHAF .....                                     | iii  |
| TEŞEKKÜR .....                                  | iv   |
| İÇİNDEKİLER .....                               | v    |
| TABLolar LİSTESİ .....                          | viii |
| ŞEKİLLER LİSTESİ .....                          | x    |
| SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ .....           | xi   |
| ÖZET .....                                      | xiii |
| ABSTRACT .....                                  | xv   |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ .....                          | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                         | 4    |
| 2.1. Migren .....                               | 4    |
| 2.1.1. Migren Patofizyolojisi .....             | 4    |
| 2.1.2. Migren Atak Evreleri .....               | 7    |
| 2.1.3. Migren Tanı Kriterleri .....             | 8    |
| 2.1.4. Migren Prevalansı ve İnsidansı .....     | 10   |
| 2.1.5. Migren Tedavisi .....                    | 10   |
| 2.1.5.1. Atak Tedavisi .....                    | 10   |
| 2.1.5.2. Önleyici Tedavi .....                  | 11   |
| 2.2. Migren ve CGRP .....                       | 12   |
| 2.2.1. CGRP İzofomları ve Reseptörleri .....    | 12   |
| 2.2.2. Migren Patogeneğinde CGRP'nin Rolü ..... | 13   |
| 2.2.3. Migren Tedavisinde CGRP .....            | 15   |
| 2.2.3.1. CGRP Reseptör Antagonistleri .....     | 16   |
| 2.2.3.2. CGRP Monoklonal Antikorları .....      | 16   |
| 2.3. Menstrüel Migren .....                     | 18   |
| 2.3.1. Menstrüel Migren Patofizyolojisi .....   | 18   |
| 2.3.2. Menstrüel Migren Tanı Kriterleri .....   | 20   |
| 2.3.3. Menstrüel Migren Prevalansı .....        | 21   |
| 2.3.4. Menstrüel Migren Tedavisi .....          | 21   |

|                                                                                      |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.4. Transkraniyal Direkt Akım Stimülasyonu .....                                    | 23 |
| 2.4.1. Ağrının Algılanması.....                                                      | 23 |
| 2.4.2. TDAS Etki Mekanizması.....                                                    | 25 |
| 2.4.3. Migren Tedavisinde TDAS'ın Etkinliği .....                                    | 27 |
| 2.4.3.1. Migrende TDAS Uygulamasında Yerleşim Seçimi: M1 mi? DLPMK mi?...28          |    |
| 2.4.4. Stimülasyon Parametreleri .....                                               | 30 |
| 2.4.5. Körleme Yöntemi.....                                                          | 31 |
| 2.4.6. TDAS Yan Etkileri ve Güvenlik.....                                            | 32 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM.....                                                              | 33 |
| 3.1. Çalışmanın Tasarımı .....                                                       | 33 |
| 3.2. Hastaların Seçimi .....                                                         | 33 |
| 3.3. Uygulama Öncesi Dönem .....                                                     | 35 |
| 3.3.1. Başağrısı Günlüğü ve Demografik Veriler .....                                 | 35 |
| 3.3.2. Menstrüel Siklusun Sorgulanması .....                                         | 35 |
| 3.3.3. Anketler.....                                                                 | 35 |
| 3.3.4. Kan Örneği Alınması .....                                                     | 36 |
| 3.4. TDAS Uygulaması.....                                                            | 38 |
| 3.5. TDAS Uygulamasından Sonraki Dönem.....                                          | 40 |
| 3.6. İstatistiksel Yöntemler .....                                                   | 40 |
| 4. BULGULAR.....                                                                     | 41 |
| 4.1. Hastaların Demografik Özellikleri.....                                          | 43 |
| 4.2. Migren Atak Özellikleri.....                                                    | 44 |
| 4.2.1. Aylık Migren Atak Sıklığı .....                                               | 49 |
| 4.2.2. Aylık Başağrılı Gün Sayısı .....                                              | 50 |
| 4.2.3. Aylık Analjezik Kullanımı.....                                                | 50 |
| 4.2.4. Aylık Ortalama Atak Şiddeti .....                                             | 52 |
| 4.2.5. Aylık Başağrısı Atak Süresi.....                                              | 53 |
| 4.2.6. Aktif ve 'Sham' Grupların Migren Atak Özelliklerinin Karşılaştırılması.....54 |    |
| 4.3. Klinik Testlerin Değerlendirilmesi .....                                        | 57 |
| 4.3.1. MIDAS Ölçeği .....                                                            | 57 |
| 4.3.2. Depresyon ve Anksiyete Ölçekleri .....                                        | 59 |
| 4.3.3. Yaşam Kalitesi Değerlendirme Ölçeği .....                                     | 62 |
| 4.4. Yan Etkiler .....                                                               | 65 |

|                                                                                                 |                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| 4.5. Östradiol ve Progesteron Değerleri.....                                                    | 66                                      |
| 4.6. CGRP Değerleri .....                                                                       | 66                                      |
| 5. TARTIŞMA .....                                                                               | 69                                      |
| 5.1. Menstrüel Migren ve Menstrüel Olmayan Migren Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması ..... | 69                                      |
| 5.2. Menstrüel Migren’de TDAS Etkinliğinin Değerlendirilmesi .....                              | 71                                      |
| 5.2.1. TDAS Etkinliğinin Migren Atak Özellikleri Açısından Değerlendirilmesi .....              | 71                                      |
| 5.2.2. TDAS Etkinliğinin Klinik Test Sonuçları Açısından Değerlendirilmesi.....                 | 74                                      |
| 5.3. Menstrüel Migren’de CGRP’nin Rolünün ve TDAS Etkisi ile İlişkisinin Değerlendirilmesi..... | 75                                      |
| 5.4. Menstrüel Migren’de CGRP ile İlişkili Tedavilerle TDAS’ın Karşılaştırılması ...            | 76                                      |
| 5.5. Kısıtlılıklar .....                                                                        | 77                                      |
| 6. SONUÇ .....                                                                                  | 78                                      |
| KAYNAKLAR .....                                                                                 | 79                                      |
| HAM VERİLER .....                                                                               | <b>HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.</b> |
| FORMLAR .....                                                                                   | 100                                     |
| ETİK KURUL KARARI .....                                                                         | <b>HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.</b> |
| PATENT HAKKI İZNİ .....                                                                         | <b>HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.</b> |
| İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....                                                                 | 117                                     |
| ÖZGEÇMİŞ .....                                                                                  | <b>HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.</b> |

## TABLÖLAR LİSTESİ

- Tablo 1: Aurasız migren, auralı migren ve kronik migren için geçerli kriterler
- Tablo 2: Migren tedavisinde CGRP reseptör antagonistleri (gepantlar)
- Tablo 3: CGRP reseptör antagonistleri ile monoklonal antikorları arasındaki farklar
- Tablo 4: Profilaktik migren tedavisinde kullanılan oral ilaçlar ile CGRP monoklonal antikorlarının karşılaştırılması
- Tablo 5: CGRP monoklonal antikorlarının özellikleri
- Tablo 6: Saf menstrüel migren ve menstrüasyon ile ilişkili aurasız migren tanısı için geçerli kriterler
- Tablo 7: Çalışmaya dahil edilme ve edilmeme kriterleri
- Tablo 8: Menstrüel migrenli ve menstrüel olmayan migrenli hastaların demografik özelliklerinin karşılaştırılması
- Tablo 9: Menstrüel migrenli ve menstrüel olmayan migrenli hastaların TDAS öncesi migren atak özelliklerinin karşılaştırılması
- Tablo 10: Aktif ve ‘sham’ TDAS uyarımı alan iki grubun TDAS öncesi ve sonrası migren özelliklerinin karşılaştırılması
- Tablo 11: Menstrüel migren ve menstrüel olmayan migren hastalarının aktif ve ‘sham’ TDAS uyarımına göre, TDAS öncesi ve sonrası migren atak özelliklerinin karşılaştırılması
- Tablo 12: Menstrüel migren ve menstrüel olmayan migreni olan hastaların TDAS öncesi MIDAS skorlarının karşılaştırılması
- Tablo 13: Aktif ve ‘sham’ TDAS uyarımı alan grupların TDAS öncesi ve sonrası MIDAS skorlarının karşılaştırılması
- Tablo 14: Menstrüel migren ve menstrüel olmayan migren hasta gruplarında aktif ve ‘sham’ uyarımı alan dört alt grupta TDAS öncesi ve sonrası MIDAS skorlarının karşılaştırılması
- Tablo 15: Menstrüel migren ve menstrüel olmayan migreni olan hastaların depresyon ve anksiyete puanlarının TDAS öncesi karşılaştırılması
- Tablo 16: Aktif ve ‘sham’ TDAS uyarımı alan grubun, TDAS öncesi ve sonrası depresyon ve anksiyete puanlarının karşılaştırılması

- Tablo 17: Aktif ve ‘sham’ TDAS uyarımı alan menstrüel migren ve menstrüel olmayan migreni olan grupta TDAS öncesi ve sonrası depresyon ve anksiyete değerlerinin karşılaştırılması
- Tablo 18: Menstrüel migreni ve menstrüel olmayan migreni olan gruplarda TDAS öncesi SF-36 puanlarının karşılaştırılması
- Tablo 19: Aktif ve ‘sham’ TDAS uyarımı alan grubun, TDAS öncesi ve sonrası SF-36 puanlarının karşılaştırılması
- Tablo 20: Menstrüel migreni ve menstrüel olmayan migreni olan hastaların TDAS uyarımına göre TDAS öncesi ve sonrası SF-36 skorlarının karşılaştırılması
- Tablo 21: Aktif ve ‘sham’ TDAS uyarımı alan hastaların uygulama sonrası yan etkilerinin karşılaştırılması
- Tablo 22: Menstrüel migren ve menstrüel olmayan migreni olan hastalarda TDAS öncesi östrojen ve progesteron düzeylerinin karşılaştırılması
- Tablo 23: Menstrüel migreni ve menstrüel olmayan migreni olan hastalarda TDAS öncesi CGRP değerlerinin karşılaştırılması
- Tablo 24: Aktif ve ‘sham’ TDAS uyarımı alan grubun, TDAS öncesi ve sonrası CGRP değerlerinin karşılaştırılması
- Tablo 25: Menstrüel migreni ve menstrüel olmayan migreni olan hastaların TDAS uyarımına göre TDAS öncesi ve sonrası CGRP değerlerinin karşılaştırılması

## ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 1: Migren patogenezinin şematik gösterimi
- Şekil 2: CGRP reseptörleri
- Şekil 3: CGRP'nin migren patogenezindeki yeri
- Şekil 4: Menstrüel siklus evreleri
- Şekil 5-a: Eppendorf tüplerine alınan kan örneklerinin pipetlenmesi
- Şekil 5-b: Kalsitonin gen ilişkili peptid-1 kiti
- Şekil 5-c: ELİSA cihazı
- Şekil 6-a: Çalışmada kullanılan TDAS cihazı
- Şekil 6-b: TDAS uyarımı için, aktif anodal elektrodun sol DLPMF üzerine, referans katodal elektrodun kontralateral supraorbital bölgeye yerleştirilmiş hali
- Şekil 6-c: F3 ve Fp2 elektrodlarının, uluslararası 10-20 elektrot yerleştirme sistemine göre yerleştirilmiş hali
- Şekil 7: Çalışmaya dahil edilen hasta sayıları
- Şekil 8: Çalışmanın akış şeması
- Şekil 9: TDAS sonrası aylık migren atak sıklığı değişimi
- Şekil 10: TDAS sonrası aylık baş ağrılı gün sayısının değişimi
- Şekil 11: TDAS sonrası aylık analjezik kullanım sayısının değişimi
- Şekil 12: TDAS sonrası baş ağrısı şiddeti değişimi
- Şekil 13: TDAS sonrası atak süresi değişimi
- Şekil 14-a: Aktif ve 'sham' grupları arasında aylık atak sayısının değişimi
- Şekil 14-b: Aktif ve 'sham' grupları arasında aylık baş ağrılı gün sayısının değişimi
- Şekil 14-c: Aktif ve 'sham' grupları arasında aylık analjezik kullanımının değişimi
- Şekil 14-d: Aktif ve 'sham' grupları arasında aylık atak şiddetinin değişimi
- Şekil 14-e: Aktif ve 'sham' grupları arasında aylık baş ağrılı saat sayısının değişimi

## SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

AM: Adrenomedullin

AMY: Amilin

AMPA:  $\alpha$ -Amino-3-Hidroksi-5-Metil-4-İzoksazolpropiyonik Asit

C3: Santral (sol)

CLR: Kalsitonin Reseptör Benzeri Reseptör

CGRP: Kalsitonin Gen İlişkili Peptid

cm<sup>2</sup>: Santimetrekare

DLPFK: Dorsolateral Prefrontal Korteks

E1: Östron

E2: Östradiol

E3: Östriol

F3: Frontal (sol)

Fp2: Frontopolar (sağ)

GABA: Gama Aminobütirik Asit

GBD: (Global Burden of Disease); Küresel Hastalık Yüğü

GnRH: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon

GWAS: (Genom-wide Association Study); Genom Çapında İlişkilendirme Çalışması

5-HT: 5-Hidroksitriptamin

5-HT<sub>1B</sub>: 5-Hidroksitriptamin reseptörü 1B

ICHD: (International Classification of Headache Disorders); Uluslararası Baş ağrısı Topluluğu

Ig: İmmünglobulin

IV: İntravenöz

KBB: Kan Beyin Bariyeri

LTD: Uzun Süreli Depresyon

LTP: Uzun Süreli Potansiyalizasyon

M1: Primer Motor Korteks

mA: Miliamper

Mg: Magnezyum

MIDAS: Migren Dizabilite Değerlendirme Skoru

MM: Menstrüel Migren  
MM-: Menstrüel Olmayan Migren  
MM/a: Menstrüel Migren Aktif  
MM/s: Menstrüel Migren ‘Sham’  
MM-/a: Menstrüel Olmayan Migren Aktif  
MM-/s: Menstrüel Olmayan Migren ‘Sham’  
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme  
MSS: Merkezi Sinir Sistemi  
NMDA: N-metil-D-aspartat  
NSAİDs: Nonstreoidal Antiinflamatuvar İlaçlar  
nVNS: Non-invazif Vagal Sinir Stimülasyonu  
PACAP: Pitüiter Adenilat Siklaz Aktifleştirici Polipeptit  
PET: Pozitron Emisyon Tomografisi  
RAMP1: Reseptör Aktivitesini Modifiye Edici Protein-1  
TDAS: Transkraniyal Doğru Akım Uyarımı  
TMS: Transkraniyal Manyetik Stimülasyon  
SC: Subkütan  
SF-36: (Short form); Kısa form-36  
sn: Saniye  
V1: Primer Görsel Korteks

## ÖZET

### Tez tanıtımı:

Hasırcı Bayır BR. Menstrüel Migren Hastalarında Profilakside Transkraniyal Doğru Akım Stimülasyonu Etkinliğinin ve CGRP Düzeyleri ile Bağlantısının Değerlendirilmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı. Elektronörofizyoloji Programı, Yüksek Lisans Tezi. İstanbul. 2021.

### Giriş:

Migren profilaksisinde şu an kullanılan ilaçlardan daha yüksek etkinliğe ve daha az yan etki profiline sahip yeni tedavi arayışları nöromodülasyon seçeneklerini ön plana çıkarmıştır. Bu randomize kontrollü çalışmada, atakların tedaviye dirençli olabildiği menstrüel migren (MM) hastalarına, girişimsel olmayan beyin uyarım yöntemlerinden Transkraniyal Doğru Akım Stimülasyonu (TDAS) uygulandı. Tedavi etkinliğinin, klinik düzelme ölçütleri ve Kalsitonin Gen İlişkili Peptid (CGRP) düzeyleri ile değerlendirilmesi amaçlandı.

### Yöntem:

Çalışmaya 35 MM, 21 menstrüel olmayan migren (MM-) olmak üzere, 18-45 yaş arası, toplam 56 kadın hasta alındı. Yirmi dokuz hastaya; sol dorsolateral pre-frontal kortekse, 2mA şiddetinde, 20 dakika boyunca, anodal, üç ardışık seans TDAS uygulandı. Yirmi yedi hastaya, aynı bölgeden ‘sham’ uyarım yapıldı. Uyarım öncesi ve sonrası bir aylık süreçte hastaların migren atak özellikleri (sıklık, şiddet, süre), ilaç kullanımları ve CGRP düzeyleri takip edildi.

### Bulgular:

MM grubunda başlangıç yaşı ( $p:0,033$ ) ve migren atak şiddeti daha yüksekti ( $p:0,025$ ). TDAS sonrası aktif grupta, ‘sham’ grubuna göre; aylık atak sayısında ( $p:0,031$ ), başağrılı gün sayısında ( $p:0,004$ ), analjezik kullanımında ( $p:0,024$ ) ve atak şiddetinde ( $p:0,003$ ) azalma izlendi. Hem MM hem de MM- gruplarında, aktif uyarım alındığında, uyarım sonrası atak sayısı, şiddeti ve analjezik kullanımında azalma saptandı (her biri için  $p<0,001$ ). Optik dansitometre ile ölçülen CGRP seviyeleri TDAS sonrası aktif grupta ve ‘sham’ grubunda benzerdi ( $p:0,129$ ).

**Sonuç:**

Sonuçlarımıza göre migren profilaksisinde etkinliği daha önce gösterilmiş olan TDAS, MM’de de etkili bir tedavi seçeneği olarak kullanılabilir. Uygulama sonrası, serum CGRP düzeylerinde değişiklik olmaması, TDAS etkinliğinin farklı bir serebral elektrofizyolojik mekanizmaya işaret ettiğini düşündürebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Transkraniyal doğru akım stimülasyonu, menstrüel migren, kalsitonin gen ilişkili peptid, baş ağrısı, profilaksi

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: TYL-2020-36936

Bu çalışma, Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurulu Başkanlığı tarafından desteklenmiştir. Proje No: 120S579

## ABSTRACT

### **Presentation of the study:**

Hasırcı Bayır BR. Evaluation of Transcranial Direct Current Stimulation Efficiency in Prophylaxis of Menstrual Migraine Patients and Its Relationship with CGRP Levels. Istanbul University Institute of Health Sciences, Department of Neuroscience Electroneurophysiology Program, Master Thesis, Istanbul, 2021.

### **Introduction:**

The search for new treatments with higher efficacy and less side-effect profile than the drugs used currently in the migraine prophylaxis has brought neuromodulation options to the foreground. In this randomized controlled study, Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS), one of the non-invasive brain stimulation methods, was applied to patients with menstrual migraine (MM) whose attacks could be resistant to treatment. It was aimed to evaluate the efficacy of treatment by clinical improvement scales and Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) levels.

### **Methods:**

Fifty-six female patients between the ages of 18-45 years, including 35 MM, 21 non-menstrual migraine (MM-), were included in this study. Three consecutive sessions of anodal tDCS were applied to the left dorsolateral pre-frontal cortex with an intensity of 2mA for 20 minutes to 29 patients. Twenty-seven patients underwent sham stimulation over the same region. Migraine attack characteristics (frequency, severity, duration), analgesic usage and CGRP levels of the patients were followed up at the baseline and for a month after TDCS.

### **Results:**

Age of onset ( $p:0.033$ ) and migraine attack severity were higher in the MM group ( $p:0.025$ ). After tDCS, in the active group compared to the 'sham' group, the number of attacks per month ( $p:0.031$ ), the number of days with headache ( $p:0.004$ ), the use of analgesics ( $p:0.024$ ) and the severity of attacks ( $p:0.003$ ) were all decreased. In both

MM and MM- groups, the number and severity of attacks and analgesic usage were decreased in those receiving active stimulation ( $p<0.001$  for each). CGRP levels measured by optical densitometry were similar in the active group and the sham group after tDCS ( $p:0.129$ ).

**Conclusion:**

According to our results, tDCS which was shown to be effective in the migraine prophylaxis, can also be used as an alternative treatment option in MM. The absence of changes in serum CGRP levels after stimulation may suggest that tDCS efficacy may point out to a different cerebral electrophysiological mechanism.

**Keywords:** Transcranial direct current stimulation, menstrual migraine, calcitonin gene-related peptide, headache, prophylaxis

This study was funded by Scientific Research Projects Coordination Unit of Istanbul University. Project number: TYL-2020-36936

This study was funded by Scientific and Technological Research Council of Turkey. Project number: 120S579

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Migren, dünyada engelliliğe neden olan hastalıklar listesinin ikinci sırasında yer almakta olup, kişileri en üretken oldukları dönemde etkilediği için, yüksek verim kaybına ve yaşam kalitesinde düşüşe yol açmaktadır (**Burch ve ark, 2019**).

Bireyleri yaşam boyu etkileyebilen ve genel popülasyonun yaklaşık %10'unda görülen migrenin ülkemizdeki sıklığı kadınlarda %24,6, erkeklerde %8,5'dir (**Ertas ve ark, 2012**). Prevalansı 30-40'lı yaşlarda artar ve kadınlarda erkeklere kıyasla yaklaşık dört kat daha sık görülmektedir (**Buse ve ark, 2013**). Kadınların erkeklere kıyasla, daha fazla sayıda, daha şiddetli ataklar yaşadığı, atakların artmış kardiyovasküler riskle ilişkili olduğu, yüksek kronikleşme riski taşıdığı ve daha fazla özürllülüğe yol açtığı bilinmektedir. Bu cinsiyet bağımlı prevalansın kesin nedeni bilinmemekle birlikte, ovaryan streoid hormonlarından östrojen ve progesteronun düzeyindeki dalgalanmalar ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (**Labastida-Ramirez ve ark, 2019**).

Migrene neden olan patofizyolojik mekanizmayı anlamak için yapılan nörofizyolojik çalışmalar, migrenli kişilerin beyninin genel olarak nöronal hipereksitabilite ile karakterize olduğunu ve sağlıklı bireylerin aksine tekrarlayan uyarılara alışma yanıtının (habitüasyon) gelişmediğini göstermiştir (**Brighina ve ark, 2009**) (**Magis ve ark, 2016**). Migren hastaları sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, beyinde ağrıyı inhibe eden alanların azalmış, fasilite eden alanların ise artmış aktivasyon göstermesi, migrenin kronikleşmesinde rol oynayan santral sensitizasyonun gelişiminde, yanıtılık artışının katkısı olduğunu düşündürmektedir (**Schwedt ve ark, 2015**).

Migren atağında tipik zonklayıcı ağrıya yol açan trigeminal aktivasyon, presinaptik sinir terminallerinden vazoaaktif nöropeptidlerin, özellikle de kalsitonin gen ilişkili peptidin (calcitonin gene related peptide: CGRP) salınımına yol açar. CGRP vazodilastasyona, leptomeningeal ve ekstrakraniyal damarlarda nörojenik inflamasyona neden olur (**Cernuda-Morollon ve ark, 2013**). İntravenöz CGRP uygulamasının migrenli hastalarda baş ağrısına yol açması, antagonistlerinin ise migren tedavisinde etkili olması, CGRP'nin akut migren atağına yol açan en önemli nörotransmitter olabileceği görüşünü desteklemektedir (**Ho ve ark, 2010**).

CGRP ile ovaryan hormonların ilişkisine bakıldığında, östrojenin CGRP üzerindeki modülasyonunun tek yönlü olmadığı, CGRP miktarının merkezi ve periferik sinir sistemindeki östrojen reseptör yoğunluğuna göre değiştiği düşünülmektedir (**Labastida-Ramirez ve ark, 2019**). Ancak bu konuyla ilgili literatürde yeterli veri bulunmamaktadır. Trigemiovasküler sistemden CGRP salınımının düzenlenmesi üzerinde östrojenin kesin rolünün saptanması, migrendeki cinsiyete bağımlı prevalansın ve menstrüel migren (MM) gibi hormonal değişimlerden en çok etkilenen migren alt grubunda patogenezin daha iyi anlaşılmasını sağlayabilir.

Günümüzde migren tedavisinde önleyici tedavide kullanılan ilaçlar, hastalığa spesifik olmadığından ve farklı nörotransmitter sistemleri üzerinden etki ettiğinden, birçok yan etkinin ortaya çıkmasına neden olmakta (**Goadsby ve ark, 2010**), hasta uyumunu azaltmakta ve bu durum optimal dozlara ulaşmayı engellemektedir (**Evers ve ark, 2009**) (**Silberstein ve ark, 2012**). Oral kullanılan önleyici tedavilerin değerlendirildiği çalışmalarda, etkinlik yanıt oranları %40-50 arasında değişmektedir (**Ferrari ve ark, 2002**).

Son yıllarda araştırmacıların, daha iyi tolere edilebilen yeni tedavi arayışları nöromodülasyon seçeneğini ön plana çıkarmış ve migren patofizyolojisinde aktif rol oynadığı bilinen seçilmiş nöral yapıları hedefleyen farklı nöromodülasyon teknikleri daha sık araştırılmaya başlanmıştır. Bu durum, triptanların ortaya çıkışından sonraki dönem değerlendirildiğinde, migren tedavisindeki en önemli gelişmelerden biri olarak kabul edilmektedir (**Puledda ve ark, 2017**).

Girişimsel olmayan beyin uyarım yöntemlerinden biri olan Transkraniyal Doğru Akım Stimülasyonu (TDAS), güvenli, ucuz bir teknik olması, ciddi bir yan etkisinin olmaması ve kullanım kolaylığı nedeniyle birçok nörolojik ve psikiyatrik hastalıkta kullanılmakta olup, migren tedavisinde de tercih edilmektedir (**Bikson ve ark, 2009**). Etki mekanizması olarak, aksiyon potansiyeli oluşturmada istirahat membran potansiyelini değiştirerek etki gösterdiği düşünülmektedir (**Nitsche ve ark, 2003**). Migren tedavisinde kullanılan TDAS, ilaç yan etkilerinden ve ilaç etkileşimlerinden hastayı kurtaran, etkinliği birçok hayvan deneyi ve klinik çalışma ile kanıtlanmış bir tedavi yöntemidir (**Puledda ve ark, 2016**).

Bu çalışmada, MM hastalarının tedavisinde etkin olabileceği düşünülen TDAS, ilk kez geniş bir hasta grubuna uygulanarak tedavi etkinliği klinik planda ve

yaşam kalitesi testlerinin yanı sıra, migren patogenezinde güncel bilgilerle en önemli madde olduğu düşünülen CGRP'nin düzeyleri tayin edilerek değerlendirilecektir.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Migren

Global Hastalık Yüğü, Yaralanmalar ve Risk Faktörleri Çalışması, özellikle 50 yaşından genç bireylerde, migreni dünya çapında, özürüllülüğün önde gelen nedenlerinden biri olarak tanımlamaya devam etmektedir (Vos ve ark, 2017). Özellikle migrene sıklıkla eşlik eden bozukluklardan, boyun ağrısı, depresyon ve anksiyete, dünyada en fazla özürüllülüğe yol açan ilk 10 neden arasında olduğundan, bu durum migrenli bireylerdeki engelliliğe katkıda bulunmaktadır (Vos ve ark, 2016) (Steiner ve ark, 2016). Migrenin sadece vasküler bir başağrısı olmadığının anlaşılması, genetik nedenleri, anatomik, fizyolojik özellikleri ve farmakolojik mekanizmalarını anlama yönünde bir dizi gelişmenin önünü açmıştır.

#### 2.1.1. Migren Patofizyolojisi

Son yıllarda migren patofizyolojisini anlama yönündeki gelişmeler, klasik vasküler teorinin yerine nöral teoriyi daha ön plana çıkarmıştır (Messina ve ark, 2019). Otonomik, bilişsel, duysal fonksiyonları düzenleyen farklı kortikal, subkortikal ve beyinsapı bölgelerinin aktivasyonu ve salınan nörotransmitterler atakların başlamasına katkı sağlamaktadır. Ancak, bu bölgelerin aktivasyonunu başlatmak için hangi mekanizmaların devrede olduğu, merkezi bölgelerin aktivasyonunun hangi yolla gerçekleştiği henüz net değildir (Akerman ve ark, 2011).

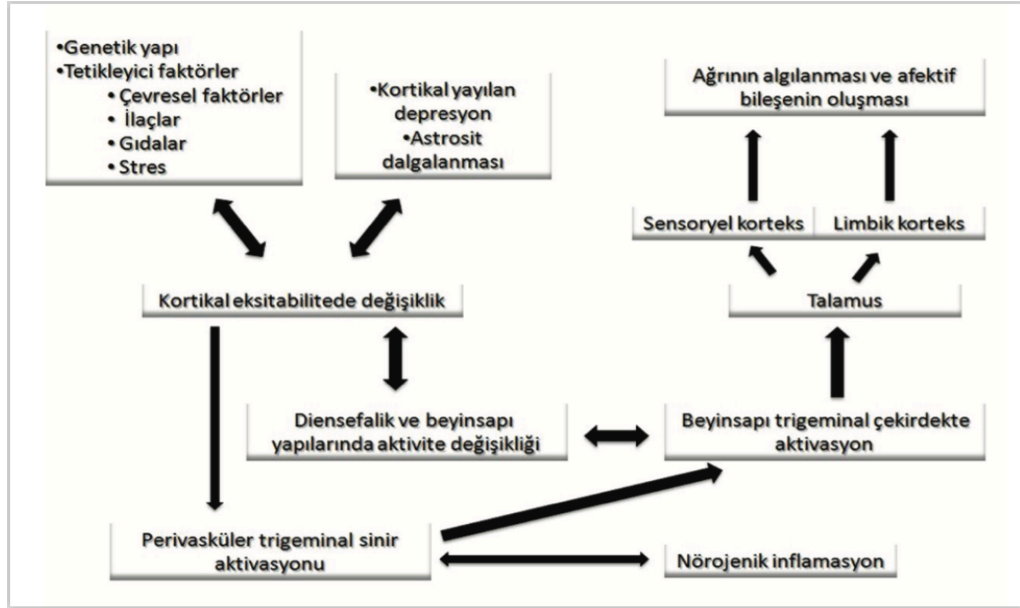
Birçok çalışma, migrende farklı beyin bölgeleri ve bunlar arasındaki bağlantılarda meydana gelen değişiklikleri araştırmak için dinlenme durumu manyetik rezonans görüntülemesini (MRG) kullanmış ve migrenin beyin fonksiyonunda yaygın değişiklikler meydana getirdiğini göstermiştir (Chong ve ark, 2017). Bu çalışmalar, korteks (Coppola ve ark, 2016) (Hougaard ve ark, 2017), talamus (Hodkinson ve ark, 2016)(Coppola ve ark, 2016), hipotalamus (Schulte ve ark, 2016), beyinsapı (Hougaard ve ark, 2017), amigdala (Chong ve ark, 2017) (Chen ve ark, 2017) ve serebellumun (Amin ve ark, 2016) duysal uyarı algılama ve ağrıyı işleme devrelerinde görev aldığını göstermektedir. Bağlantısallık değişikliklerinin sonuçları net olarak anlaşılamamış olsa da, migrende iktal ve interiktal dönemdeki ağrı ve duysal duyarlılığın modülasyonunda etkili oldukları düşünülmektedir (Charles,

2018). Migrenin diğerk bir yaygın semptomu olan bilişsel işlev bozukluğu da, beynin fonksiyonel bağlantısallığının bozulması ile ilişkili olabilir (Gil-Gouveia ve ark, 2015) (Santangelo ve ark, 2016).

Auranın kortikal yayılan depresyon, başağrısının ise trigeminovasküler sistem aktivasyonu ve bununla ilişkili olarak salınan CGRP artışı nedeniyle ortaya çıktığı görüşü hakimdir (Messlinger ve ark, 2011). Auranın migrendeki klinik önemi ve altta yatan mekanizmalarının neler olduğu sorusu ise, yapılan birçok çalışmaya rağmen hala güncelliğini korumaktadır.

Yapılan hayvan çalışmalarından elde edilen bilgilere göre, auraya neden olduğu düşünülen kortikal yayılan depresyonun trigeminovasküler sistem için bir uyarıcı niteliğinde olduğu, aura ile başağrısı arasındaki bağlantının bu yolla sağlandığı düşünülmektedir (Ferrari ve ark, 2015). Hayvan modellerinde, kortikal yayılan depresyon, korteks üzerinde yavaş yayılan kısa süreli, yoğun bir nöronal ve glial depolarizasyon dalgası ile karakterizedir. Depolarizasyon dalgasına, konsantrasyon gradientleri boyunca transmembran iyon akışları ( $Ca^{+2}$ ,  $Na^{+}$ ,  $K^{+}$ ), ardından spontan ve uyarılmış nöronal aktivitenin uzun süreli inhibisyonu eşlik eder (Lauritzen, 1994). Bifazik elektrofizyolojik değişiklikler, bölgesel serebral kan akımında artışı takip eden, daha uzun süreli azalma ile karakterizedir. Bu bölgesel serebral kan akım değişiklikleri genellikle oksipital korteksten başlayarak, korteks boyunca frontal yönde yayılır (Olesen ve ark, 1990).

Baş ağrısından sorumlu olan, trigeminovasküler sistem, kraniyal kan damarlarını çevreleyen nosiseptif trigeminal duyuşal aferentlerden oluşur. Nosiseptif sinyallerin periferik trigeminal duyuşal aferentlerden ikinci sıra nöronlara duyuşal olarak iletilmesi, CGRP, pitüiter adenilat siklaz aktifleştirici polipeptit (PACAP), glutamat ve nitrik oksit gibi nörotransmitterler sayesinde gerçekleşir (Goadsby ve ark, 2017). Sinyaller daha sonra tüm nosiseptif girdilerin ulaştığı talamusa iletilir (Akerman ve ark, 2011) (Nosedade ve ark, 2013). Sinyallerin modülasyonu, periakvaduktal gri madde ve lokus seruleus gibi beyinsapı bölgeleri ile geniş bağlantılar yoluyla gerçekleşir (Akerman ve ark, 2011). Baş ağrısına eşlik eden allodini, fotofobi ve fonofobi gibi semptomlar, özellikle trigeminoservikal kompleks ve talamus gibi ağrı yolağında yer alan nöronların sensitizasyonu ile ortaya çıkar (Burstein ve ark, 2010) (Nosedade ve ark, 2013). Şekil 1’de migren patogenezi şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 1: Migren patogenezinin şematik gösterimi  
(Boran ve ark, 2013 makalesinden alınmıştır)

Elde edilen veriler ile migrende genetiğin rolünü anlamaya katkıda bulunan, geniş sayıda olguda yapılan genom çapında ilişkilendirme çalışmasında (GWAS), migrende rol oynayan genler 5 başlık altında toplanmıştır: glutaminerjik nörotransmisyon, sinaps gelişimi ve plastisite, ağrı duyusunu algılama, metalloproteinazlar, damar yapısı ve metabolizma (**Anttila ve ark, 2010**) (**Freilinger ve ark, 2012**). Glutaminerjik nörotransmisyon, sinaps gelişimi ve plastisitede rol oynayan gen varyantlarının migrenli hastalardaki serebral hipereksitabileden sorumlu olduğu düşünülmektedir (**Ferrari ve ark, 2015**).

Özetle, migreni anlama yönündeki gelişmeler, bulgulara neden olan tek bir odak veya mekanizma yerine, güçlü bir genetik temeli olan, farklı beyin yapıları arasındaki kompleks ilişkilerin bozukluğuna işaret etmektedir (**Puledda ve ark, 2017**).

### 2.1.2. Migren Atak Evreleri

Günümüzde migrenin tekrarlayan ataklarla seyreden basit bir baş ağrısı tablosundan çok daha kompleks, multifaktöriyel, 4 farklı evreden oluşan bir hastalık olduğu anlaşılmıştır (**Goadsby ve ark, 2017**).

- Prodrom Fazı: Baş ağrısından önceki dönem
- Aura Fazı: Baş ağrısından hemen önce gelen veya ona eşlik eden dönem
- Baş ağrısı Fazı: Ağrının en belirgin olduğu dönem
- Postdrom Fazı: Baş ağrısı giderildikten sonraki dönem (**Charles, 2013**)

Pratik bir yaklaşımla migren ataklarını farklı evrelerde incelemek, migren atağının başlangıcında meydana gelen fizyolojik değişiklikleri, baş ağrısından sorumlu olan ve iyileşme sürecine dahil olan yapıları karakterize etmede yardımcı olur (**Charles, 2018**).

Prodrom aşamasında, genellikle ağrının başlamasından saatler veya günler önce hastalarda semptomlar başlar (**Giffin ve ark, 2003**). En yaygın semptomlar yorgunluk, konsantrasyon güçlüğü ve boyun kaslarında sertliktir. Bununla birlikte, diğer psikolojik (anksiyete, depresyon, sinirlilik), nörolojik (fotofobi), kraniyal parasempatik (lakrimasyon) ve genel semptomlar (esneme, pollakiüri, bulantı, ishal ve iştah artışı) görülebilir (**Karsan ve ark, 2016**). Bu semptomların tanımlanması, migrenin baş ağrısı fazını hafifletebilecek veya önleyebilecek davranış ve tedavi yaklaşımlarını mümkün kılabilir (**Dodick ve ark, 2018**).

Hem tetiklenmiş hem de spontan migren atak dönemlerinde yapılan pozitron emisyon tomografisi (PET) (**Maniyar ve ark, 2014**) ve fonksiyonel MRG (**Schulte ve ark, 2016**) çalışmaları, baş ağrısından önceki saatlerde hipotalamusun aktivitesinde ve bağlantılarında değişiklikler olduğunu göstermektedir. Hipotalamik fonksiyondaki bu değişiklikler poliüri, duygudurum değişikliği ve baş ağrısı öncesi iştah değişikliğinden sorumlu olabilir. Prodrom fazı PET çalışmaları, oksipital kortekste artmış aktivitenin ışık duyarlılığı ve beyinsapının aktivasyonunun bulantı ile ilişkili olduğunu göstermektedir (**Maniyar ve ark, 2014**).

Aura semptomları, migren hastalarının %20 ile %40'ında görülmekte olup (**Buse ve ark, 2013**), genellikle 15-20 dakika içinde yavaş yavaş gelişir ve 60 dakikadan kısa sürede sonlanır (**Olesen, 2018**). Auranın klinik özellikleri her hastada önemli ölçüde değişebilir. En sık görsel bulgular görülmekte olup, %50 sıklığında görülen sintilasyon skotomunu, parlayan ışıklar takip eder. Duyusal ve olfaktör bulgular da siktir ve bunlar görsel bulgularla beraber veya ondan bağımsız olarak görülebilmektedir (**Hansen ve ark, 2016**) (**Viana ve ark, 2017**).

Migrende ağrı tek taraflı, zonklama şeklinde, fiziksel aktivite veya baş hareketi ile şiddetlenen karakterdedir (**Olesen, 2018**). Baş ağrısı, ataklar sırasında taraf değiştirebilir. Çoğu hastada ağrı, orta veya yüksek şiddettedir. Ağrı ortalama 1 saatte en yüksek şiddetine ulaşmakta ve ortalama 24 saat boyunca devam etmektedir (**Kelman, 2006**). Migrende baş ağrısının süresi 4-72 saat aralığında değişebilir. Ağrı yerleşimi sıklıkla posterior servikal ve trapezius bölgelerini içerir (**Kelman, 2006**). Hastaların yaklaşık %75'inde migren ataklarına eşlik eden boyun ağrısı vardır (**Calhoun ve ark, 2010**). Baş ağrısı, gündüz veya gece herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir, ancak genellikle uyku sırasında, uyanırken veya uyandıktan kısa bir süre sonra daha sık görülmektedir (**Gori ve ark, 2015**).

Migrende postdrom fazı, migrenin en az çalışılan ve en az anlaşılan dönemidir (**Giffin ve ark, 2016**). Baş ağrısının düzeldiği dönemden, bireyin tamamen normale döndüğü döneme kadar olan süreci tanımlar. Bu faz, migrenli bireylerin yaklaşık %80'inde görülür. Genellikle 12 saatten az sürer, ancak hastaların yaklaşık %12'sinde 24 saatten uzun sürebilir (**Giffin ve ark, 2016**) (**Quintela ve ark, 2006**). Bu aşamada en sık görülen semptomlar; asteni, yorgunluk, uyku hali, konsantrasyon bozukluğu, sinirlilik ve bulantıdır (**Dodick, 2018**). Fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında, postdrom fazında oksipital kortekste kan akımında bir miktar artış ancak serebral kan akımında yaygın bir azalma gösterilmiştir (**Schulte ve ark, 2016**).

### 2.1.3. Migren Tanı Kriterleri

Migren, şiddetli baş ağrısına eşlik eden bulantı, kusma, ışığa ve sese hassasiyet ile karakterize olup, bulgular 3 güne kadar devam edebilmektedir. Migren tanısı, baş ağrısı karakteri ve ilişkili semptomlar esas alınarak Uluslararası Baş ağrısı Topluluğu'nun (ICHD) kriterlerine göre konulmaktadır (**Olesen, 2018**) (Tablo 1).

Tablo 1: Aurasız migren, auralı migren ve kronik migren için geçerli kriterler

**1.1 Aurasız Migren Tanı Kriterleri:**

- A. B-D kriterlerine uyan en az 5 atak
- B. 4-72 saat arası süren baş ağrısı atakları (tedavi edilmeyen ya da tedavisi başarısız olan)
- C. Baş ağrısı aşağıdaki dört özellikten en az ikisini taşımaktadır:
  - i. Unilateral lokalizasyon
  - ii. Zonklayıcı karakter
  - iii. Orta şiddette ya da şiddetli ağrı
  - iv. Rutin fiziksel aktiviteyle (ör. yürüme, merdiven çıkma) kötüleşme ya da rutin fiziksel aktiviteden kaçınmaya neden olma
- D. Baş ağrısı sırasında aşağıdakilerden en az biri görülür:
  - i. Mide bulantısı ve/veya kusma
  - ii. Fotofobi ve fonofobi
- E. Diğer ICHD-3 tanılarından biri ile daha uyumlu değildir

**1.2 Auralı Migren Tanı Kriterleri:**

- A. B-C kriterlerine uyan en az 2 atak
- B. Aşağıdakilerden en az birini taşıyan tamamen geri dönüşümlü aura semptomu:
  - i. Görsel
  - ii. Duyusal
  - iii. Konuşma ve/veya dil
  - iv. Motor
  - v. Beyinsapı
  - vi. Retina
- C. Aşağıdakilerden en az üçü:
  - i.  $\geq 5$  dakikada gelişen en az bir aura semptomu
  - ii. Ard arda gelen iki veya daha fazla aura semptomu
  - iii. Her bir semptomun 5- 60 dakika sürmesi
  - iv. En az bir aura semptomun tek taraflı olması
  - v. En az bir aura semptomunun pozitif belirtili olması
  - vi. Aura sırasında veya 60 dakika içine baş ağrısının başlaması
- D. Diğer ICHD-3 tanılarından biri ile daha uyumlu değildir.

**1.3 Kronik Migren Tanı Kriterleri:**

- A. B ve C kriterlerine uyan,  $>3$  aydır  $\geq 15$  gün/ay baş ağrısı (migren benzeri veya gerilim tipi)
- B. 1.1. aurasız migren için B-D veya 1.2 auralı migren için B-C kriterlerine uyan en az beş atak
- C. Aşağıdaki kriterlerden herhangi birinin  $>3$  ay,  $\geq 8$  gün /ay olması:
  - i. 1.1. Aurasız migren için C ve D kriterleri
  - ii. 1.2 Auralı migren için B ve C kriterleri
  - iii. Triptan veya ergotamin tedavisine yanıt
- D. Diğer ICHD-3 tanılarından biri ile daha uyumlu değildir.

ICHHD: Uluslararası Baş ağrısı Topluluğu

#### 2.1.4. Migren Prevalansı ve İnsidansı

Toplam 132 ülkeden alınan verilerin değerlendirildiği, 2016 Küresel Hastalık Yüğü (GBD) çalışmasındaki verilere göre, dünya çapında 1.04 milyar insanda migren olduğu, %14,4'lük (kadınlarda% 18,9 ve erkeklerde % 9,8) bir prevalansa karşılık geldiğini tahmin edilmektedir (**Steiner ve ark, 2016**). Migren prevalansı en yüksek Avrupa'da, en düşük Afrika ve Çin'de bulunmuştur. Bölgeler arası farklılıklar, genetik, biyolojik, çevresel ve çalışmalar arasındaki metodolojik farklılıklar ile açıklanmıştır (**Burch ve ark, 2019**).

Ülkemizde Ertaş ve arkadaşlarının, 5323 katılımcı ile yapmış oldukları çalışmada, 2376 hasta son 1 yıl içinde tekrarlayan başağrıları tarif ederken, 2947 kişinin başağrısı şikayeti bulunmamaktadır. Başağrısı olan 2947 hastadan 871 hastaya 'kesin' migren teşhisi koyulmuş olup, 1 yıllık migren prevalansı %16,4 olarak bulunmuştur (**Ertaş ve ark, 2012**). Baykan ve arkadaşlarının aynı çalışma grubu ile 5 yıl sonra yapmış oldukları çalışmada ise, ülkemizde migren insidansı %2,38 (kadınlarda %2,98, erkeklerde %1,93) olarak hesaplanmıştır (**Baykan ve ark, 2015**).

#### 2.1.5. Migren Tedavisi

##### 2.1.5.1. Atak Tedavisi

Migrenin atak tedavisi, esas olarak oral ilaç tedavilerini içermektedir. Ağrının hafif olduğu dönemde uygun dozda ilacın alınması tedavi başarısını arttırmada önemlidir. Farklı etki mekanizmalarına sahip atak ilaçlarının kombine kullanımı, atak şiddeti hızla gerilemeyen ve ilk atak sonrası 24-48 saat içinde atakları tekrarlayan bireylerde faydalı olabilir (**Becker, 2015**). Nazal sprey, enjeksiyon, supozituar gibi rutin olmayan kullanım yolları, orta-yüksek şiddette başlayan, 30 dakika içinde maksimum şiddetine ulaşan, atak öncesi bulantı, kusması olan hastalarda tercih edilebilir (**Dodick, 2005**). Hafif ve orta şiddetli ağrıda en sık kullanılan tedavi basit analjeziklerdir.

Triptanlar, migren atak şiddeti orta veya yüksek olan hastalarda yaygın olarak kullanılan birinci basamak tedavi seçeneklerindendir (**Worthington ve ark, 2013**) (**Marmura ve ark, 2015**). Triptanlar, serotonin 5-HT<sub>1B</sub> ve 5-HT<sub>1D</sub> (hidroksi-triptamin) reseptör agonistleri olup, bazılarının 5-HT<sub>1F</sub> reseptörleri üzerine de etkisi mevcuttur ve vazokonstriktör etki gösterirler. Uygun şekilde kullanıldıklarında, olumsuz vasküler olayların insidansı nadirdir (**Dodick ve ark, 2004**). Lasmiditan

migren atak tedavisinde kullanılan yeni bir 5-HT<sub>1F</sub> reseptör agonistidir. Trigemino-vasküler nosisepsiyonu inhibe ederek etki gösterir. Triptanlardan farklı olarak, vazokonstriktör etki göstermezler (**Shapiro ve ark, 2019**).

Ergotamin türevleri, zayıf oral biyoyararlanımı, triptanlara kıyasla düşük etkinliği ve yan etki olarak bulantıya yol açabildiği için daha nadir kullanılmaktadır. Migrenin akut tedavisi için oral veya parenteral opioidlerin kullanımına dair çok az kanıt vardır ve yüksek bağımlılık riski nedeniyle rutin kullanımları önerilmemektedir (**Evers ve ark, 2009**)(**Worthington ve ark, 2013**).

CGRP reseptör antagonistlerinin de migren atağının şiddetini azaltmada triptanlar kadar etkili olduğu randomize kontrollü çalışmalar ile gösterilmiştir (**Messina ve ark, 2019**). Yan etki olarak karaciğer enzimlerinde artış izlenmesi, gepantların gelişimini yavaşlatsa da rimegepant ve ubrogepant'ın Amerika'da satışı mevcuttur (**Edvinsson L, 2021**).

#### 2.1.5.2. Önleyici Tedavi

Önleyici tedavi, sık migren atağı olan kişilerde atak sıklığını, şiddetini ve süresini azaltmak için kullanılır. Epizodik migrenin kronik migrene evrilmesinde atak sıklığı bir risk faktörü olduğundan, migren atakları ayda  $\geq 4$  olan veya ayda  $\geq 8$  başağrılı gün sayısı olan kişilere önleyici tedavi verilmelidir (**Silberstein ve ark, 2008**). Atak ilaçlarının uygun şekilde kullanılmasına ve yaşam tarzı değişikliklerine rağmen, ataklar yaşam kalitesini önemli ölçüde etkiliyorsa ya da yan etkiler nedeniyle atak tedavisi verilemiyorsa, önleyici ilaçlar atak sıklığı az olsa da kullanılabilir. Günümüz migren tedavisinde profilaktik olarak kullanılan ajanlardan kanıt A düzeyine sahip ilaçlar: beta blokerlerden metoprolol ile propranolol, kalsiyum kanal blokerlerinden flunarizin ve antiepileptik ilaçlardan topiramat ile valproik asittir. Antidepresanlardan sık kullanılan amitriptilin ve venlafaksin B kanıt düzeyindedir (**Dodick, 2018**). Kronik migren tedavisinde kanıt A düzeyinde endike olan diğer bir tedavi de Onabotulinum toksin-A'dır. Otuz bir bölgeye enjeksiyon yapılması ve maliyetinin yüksek olması, kullanım sıklığını kısıtlamaktadır (**Silberstein ve ark, 2013**).

Migren tedavisinde kullanılan CGRP reseptör antagonistleri ve CGRP monoklonal antikorlarından ileride ayrıntılı olarak bahsedilecektir (**Edvinsson, 2021**).

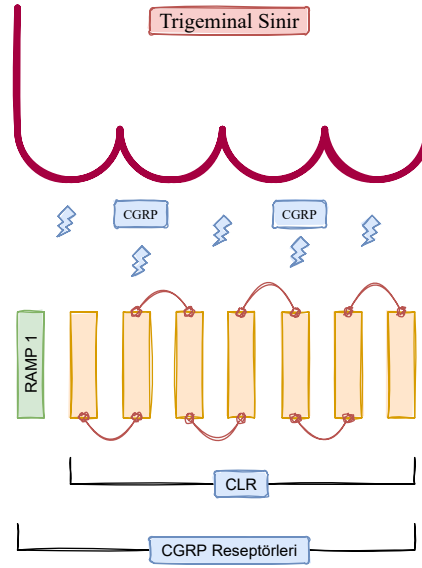
Migrenle ilişkili genlerin ve tabloya yol açan moleküler mekanizmaların daha iyi anlaşılması, yan etkidenden uzak, bireyselleştirilmiş tedavi seçeneklerinin ortaya çıkmasını sağlayabilir.

## 2.2. Migren ve CGRP

### 2.2.1. CGRP İzofomları ve Reseptörleri

CGRP kalsitonin ailesinin bir üyesi olup, CALCA (kalsitonin ve  $\alpha$ -CGRP) ve CALCB ( $\beta$ -CGRP) genlerinden sentezlenir (**Holland ve ark, 2019**). Otuz yedi aminoasitten oluşan bir nöropeptid olan CGRP, potasyum kanallarına bağımlı adenosin trifosfatı aktive ederek, nitrik oksitten bağımsız, güçlü bir vazodilatör etki gösterir (**Messlinger ve ark, 2012**). Merkezi ve periferik sinir sisteminde yoğun şekilde bulunan ve CGRP olarak adlandırılan bu geniş spektrum,  $\alpha$ -CGRP,  $\beta$ -CGRP, amilin (AMY), adrenomedullin (AM), adrenomedullin-2 (AM-2)'den oluşmaktadır. AMY ve AM merkezi sinir sisteminde (MSS) sınırlı alanda eksprese edildiği için, özellikle belirtilmediği sürece CGRP terimi,  $\alpha$ -CGRP ve  $\beta$ -CGRP izofomları için kullanılmaktadır (**Katafuchi ve ark, 2004**).  $\alpha$ -CGRP somatosensoriyel periferik sinirlerde ve MSS'de,  $\beta$ -CGRP motor nöronlar ve enterik sinir sisteminde bulunur.  $\alpha$ -CGRP kortikal nöronlarda, serebellar Purkinje hücrelerinde ve hipokampal piramidal hücrelerde yer almakta olup, noisepsiyon, motor fonksiyon, sekresyon ve koku alma modülasyonunda görev alır (**Russell ve ark, 2014**).

CGRP etkisini göstermek için kalsitonin reseptör benzeri reseptör (CLR: calcitonin receptor-like receptor) adlı 7 transmembran G-protein birleşik reseptörüne ve reseptör aktivitesini modifiye edici protein-1 (RAMP1: receptor activity modifying protein 1) adlı tek transmembran proteinine bağlanır (**Edvinsson, 2017**) (**Gingell ve ark, 2019**). Şekil 2'de CGRP reseptörleri gösterilmiştir.



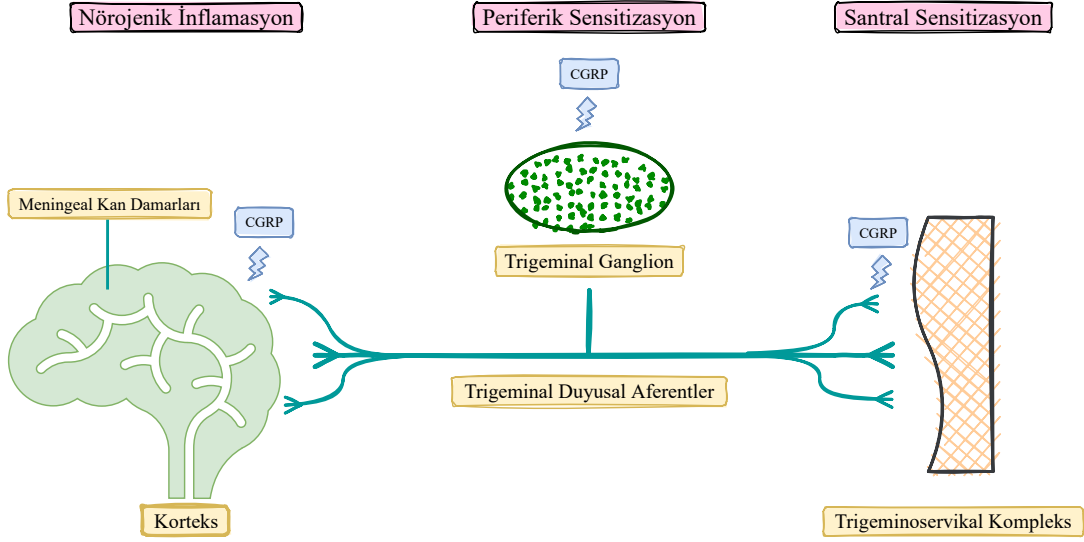
Şekil 2: CGRP reseptörleri

İnsanlarda serebral ve orta meningeal arterler üzerine yapılan bir çalışma, vasküler düz kas hücrelerinde CLR ve RAMP1, 2 ve 3'ün bulunduğunu göstermiştir. RAMP izoformlarına bakıldığında, RAMP-1'in reseptör fenotipini belirlediği ve CGRP reseptörleri ile ilişki içinde olduğu gösterilmiştir (Oliver ve ark, 2002) (Hay ve ark, 2018). Yapılan son haritalandırma çalışmalarında, CLR ve RAMP-1'in dağılımı trigeminal nöronların sitoplazmasında, intrakraniyal vasküler yapı düz kas hücrelerinde, dura materde (hem vasküler, hem avasküler alanda) ve beyinsapında ayrıntılı olarak gösterilmiştir (Edvinsson ve ark, 2010) (Eftekharî ve ark, 2010) (Eftekharî ve ark, 2013).

### 2.2.2. Migren Patogenezinde CGRP'nin Rolü

CGRP'nin migren patogenezindeki rolü, hayvan modellerinde trigeminoservikal kompleks başta olmak üzere, beyinsapı, talamus ve hipotalamus gibi migren oluşumunda kilit rol oynayan beyin bölgelerinde CGRP bulunduğu gösterilerek desteklenmiştir (Warfvinge ve ark, 2019). CGRP'nin vasküler etkilerine ek olarak, nöronal modülatör aktiviteye de sahip olduğu bilinmektedir. Deneysel çalışmalarda, CGRP'nin, ağrıya ait bilgilerin omurilik (De Matteis ve ark, 2020), beyinsapı (Pozo-Rosich ve ark, 2015), talamus (Summ ve ark, 2010) ve trigeminal sistem düzeyinde aktarılmasını düzenleyebildiği, santral sensitizasyona katkı sağladığı, migren hastalarında sık rastlanan allodini ve hiperaljeziye de bu nedenle yol

açabileceği gösterilmiştir (Marquez de Prado ve ark, 2009). Şekil 3'te CGRP'nin migren patogenezindeki yeri gösterilmiştir.



Şekil 3: CGRP'nin migren patogenezindeki yeri

CGRP düzeyinin migren atağı sırasında ekstraserebral dolaşımda arttığı ilk kez 1990 yılında Goadsby ve arkadaşları tarafından kaydedilmiştir (Goadsby ve ark, 1990). CGRP, leptomenengeal ve ekstrakraniyal damarlarda vazodilatasyon ve nörojenik inflamasyona yol açarak, migrenin tipik zonklayıcı ağrısına neden olur. Hayvan deneylerinde ve insan çalışmalarında trigeminovasküler sistemin aktivasyonu ile kraniyal dolaşımda CGRP düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (Edvinsson, 2015). Bu durum, CGRP'nin migren patofizyolojisindeki “yeri nedir?” sorusunu gündeme getirmiştir. Rizatriptan tedavisi alan hastaların tükürük örneğinde CGRP seviyelerinin azaldığı ve CGRP seviyesi daha yüksek olanların da tedaviden daha fazla yarar sağladığı görülmüştür (Cady ve ark, 2009). CGRP'nin IV (intravenöz) infüzyonu ile migren atağı başlatılabilmekte ancak sağlıklı kişilerde baş ağrısı ya da somatik ağrıya neden olmamaktadır (Ho ve ark, 2010).

Cernuda-Morollon ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, kronik migreni olan hastalarda interiktal CGRP düzeyleri, epizodik migreni olan kişilerle kıyaslandığında anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş, bu tablonun kronik migrende tanıya yardımcı bir biyobelirteç olabileceği ileri sürülmüştür (Cernuda-Morollon ve ark, 2013). Onabotulinum toksin-A tedavisinden fayda gören kronik migren

hastalarının interiktal CGRP düzeylerindeki düşüş, tedaviye cevapsız grupta izlenmemiştir (**Cernuda-Morollon ve ark, 2015**).

Yapılan çalışmalarda, CGRP düzeyinin migreni olmayan kişilerle kıyaslandığında epizodik migrenlilerde daha fazla olması, migren kronikleştikçe interiktal düzeylerinin artması, CGRP'nin hem migren patogenezi anlamada önemli bir madde, hem de tedavi etkinliğini değerlendirmede etkili bir biyobelirteç olduğunu düşündürmektedir.

### 2.2.3. Migren Tedavisinde CGRP

Profilaktik tedavide amaç atak sıklığını, şiddetini azaltmak ve atağın yarattığı günlük yaşamdaki kısıtlılığın önüne geçebilmektir. Migren tedavisinde kullanılan beta bloker, antidepresan ve antikonvülzan ilaçlar migren için spesifik olarak geliştirilmediklerinden, özgünlükleri zayıftır (**Khan ve ark, 2019**). Kronik migrende bu ilaçlar ile tedaviye devam oranı düşük olup, ilk 6 ayda %26-29, ilk 12 ayda ise %17-20 arasında değişmektedir. En sık olarak yan etkiler nedeniyle tedaviye devam edilememektedir (**Hepp ve ark, 2014**).

Mevcut tedavilerin atakları önlemede yetersiz kalması, tolerabilitelerinin düşük olması nedeniyle, patofizyolojik mekanizmaları hedef alan özelleşmiş tedavi seçeneklerine ihtiyaç duyulmaktadır. Yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar neticesinde, trigeminovasküler sistemde yer alan CGRP'nin migrende primer madde olduğunun anlaşılması, yeni tedavi stratejilerinin bu alanda gelişmesinin önünü açmıştır.

İlk nesil GGRP odaklı tedaviler 3 kısımdan oluşmaktadır. Bunlar, CGRP reseptör antagonistleri, reseptör aktivitesini bloke eden ya da doğrudan CGRP peptidine bağlanan antikorlardır (**Hendrikse ve ark, 2019**). Migren tedavisinde CGRP'nin kendisine ve reseptörlerine karşı geliştirilen antikorlar büyük boyutta oldukları için kan beyin bariyerini (KBB) geçmeleri zordur. Antikorların %0,1-0,01'i, küçük moleküllu gepantların da sadece %2'si KBB'ni geçebilmektedir (**Edvinsson, 2015**). Tüm bu moleküller migren tedavisinde etkili olduğu için, etki mekanizmasının KBB'nin dışında kalan bölgelerde gerçekleştiği düşünülmektedir. Dura materde ve orta meningeal arterde KBB'nin olmadığı uzun zamandır bilinmekle birlikte, CGRP antagonistlerinin olası etki bölgesi olduğu düşünülen trigeminal ganglionda KBB'nin yokluğuna dair çalışmalar yetersizdir (**Lundblad ve ark, 2015**). Edvinsson ve arkadaşlarının Evans mavisini ile yaptıkları çalışmalarda, trigeminal ganglionda yoğun

tutulum izlenirken, serebral korteks, serebellum ve beyinsapında KBB varlığı nedeniyle tutulum olmaması, CGRP ligand ve reseptör antikorlarının esas etki ettikleri alanın KBB'den yoksun trigeminal ganglion olduğunu düşündürmektedir (Edvinsson, 2017). Bu tedavilerden elde edilecek bilgilerin, CGRP ve reseptörlerinin hem moleküler anatomisinin, hem de migren patofizyolojisinde yer aldıkları merkezi ve periferik süreçlerin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayabileceği öngörülmektedir (Hendrikse ve ark, 2019).

### 2.2.3.1. CGRP Reseptör Antagonistleri

CGRP'yi hedef alan tedavilerde ilk olarak küçük molekül CGRP reseptör antagonistleri (gepantlar) geliştirilmiş olup daha yeni olan bir kısmının faz 2 ve faz 3 çalışmaları devam etmekle birlikte, eski grubun kullanımları sırasında hepatotoksisite gelişmesi nedeniyle çalışmaları büyük ölçüde durmuştur (Ho ve ark, 2014). CGRP reseptör antagonistleri ve etki mekanizmaları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2: Migren tedavisinde CGRP reseptör antagonistleri (gepantlar)

|                              | Olcegepant                    | Telcagepant                   | MK-3207                       | BHV-5000   | Atogepant  | Ubrogepant | Rimegepant |
|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------|------------|------------|------------|
| <b>CGRP reseptör blokajı</b> | Evet                          | Evet                          | Evet                          | Evet       | Evet       | Evet       | Evet       |
| <b>AMY1 reseptör blokajı</b> | Evet                          | Evet                          | Evet                          | Bilinmiyor | Bilinmiyor | Bilinmiyor | Bilinmiyor |
| <b>Klinik gelişme</b>        | Yan etki nedeniyle durduruldu | Yan etki nedeniyle durduruldu | Yan etki nedeniyle durduruldu | Preklinik  | Faz 2      | Faz 3      | Faz 3      |

AMY1: amilin-1 CGRP: kalsitonin gen ilişkili peptid

### 2.2.3.2. CGRP Monoklonal Antikorları

Oral CGRP antagonistlerinin kullanımı ile hepatotoksisite gelişmesi, iyi tolere edilebilir, yüksek etkinlikte tedavi arayışı içinde CGRP monoklonal antikorlarının ortaya çıkışına katkı sağlamıştır (Dodick, 2019). Monoklonal antikorların CGRP reseptör antagonistlerine göre avantajları, retikuloendotelial sistemden atılması, bağlanma bölgeleri ile yarışmaması ve ilaç etkileşiminin minimum olması şeklinde sıralanabilir. CGRP reseptör antagonistleri ile monoklonal antikorları arasındaki farmakolojik farklar Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3: CGRP reseptör antagonistleri ile monoklonal antikorları arasındaki farklar

|                        | <b>CGRP Reseptör Antagonistleri</b> | <b>CGRP Monoklonal Antikorları</b> |
|------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|
| <b>Hedef özgüllüğü</b> | Düşük                               | Yüksek                             |
| <b>Atılım</b>          | Karaciğer, Böbrek                   | Retiküloendotelyal Sistem          |
| <b>Boyut</b>           | <1 kilodalton                       | 150 kilodalton                     |
| <b>Uygulama yolu</b>   | Oral                                | Parenteral                         |
| <b>KBB'den geçiş</b>   | Geçebilir                           | Geçemez                            |
| <b>Yarılma ömrü</b>    | Dakika-Saat                         | 3-6 hafta                          |
| <b>İmmünojenite</b>    | Yok                                 | Var                                |

CGRP: kalsitonin gen ilişkili peptid KBB: kan beyin bariyeri

CGRP'yi hedef alan monoklonal antikorların, günümüzde profilaktik migren tedavisinde kullanılan oral tedavilere göre birçok avantajı bulunmaktadır. Profilaktik oral tedavi başlama prensibi olan, düşük dozda başlangıç, etkili doza ulaşana kadar yavaş titrasyon, yan etki meydana geldiğinde titrasyona ara verme gibi durumlar oral tedavilerin kısıtlayıcı özelliklerindendir. Bu durum hastaları tedaviye devam etmelerini sağlayacak bir doz ile sınırlandırmaktadır (Silberstein ve ark, 2012). Monoklonal antikorlar ise büyük moleküller olduklarından KBB'yi geçemezler, bu nedenle MSS yan etkileri nadirdir. 3-6 haftalık uzun yarılma süresi nedeniyle, her gün alınan oral tedavilere kıyasla uygulama sıklığı azdır. Profilaktik migren tedavisinde kullanılan oral ilaçlar ile CGRP monoklonal antikorları arasındaki farklar Tablo 4'te gösterilmiştir. Bu monoklonal antikor tedavilerinin maliyeti çok yüksektir ve henüz bilinmeyen yan etki olasılıkları mevcuttur.

Tablo 4: Profilaktik migren tedavisinde kullanılan oral ilaçlar ile CGRP monoklonal antikorlarının karşılaştırılması

|                                | <b>CGRP Monoklonal Antikorları</b> | <b>Oral Profilaktik Tedavi</b> |
|--------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|
| <b>Hedef Özgüllüğü</b>         | Yüksek                             | Düşük                          |
| <b>Uygulama Yolu</b>           | SC/IV                              | Oral tablet                    |
| <b>Doz titrasyonu ihtiyacı</b> | Yok                                | Var                            |
| <b>Uygulama sıklığı</b>        | Ayda bir/3 ayda bir                | Günlük                         |
| <b>Etki başlangıcı</b>         | <1 hafta                           | Yavaş (haftalar-aylar)         |
| <b>Teratojenite</b>            | ?                                  | Var                            |

CGRP: kalsitonin geni ilişkili peptid

Biyoyararlanımı, IgG subtipi, uygulama yolu farklılıklar gösteren dört CGRP-monoklonal antikoru geliştirilmiştir. Bu dört molekül Tablo 5’te özetlenmiştir.

Tablo 5: CGRP monoklonal antikorlarının özellikleri

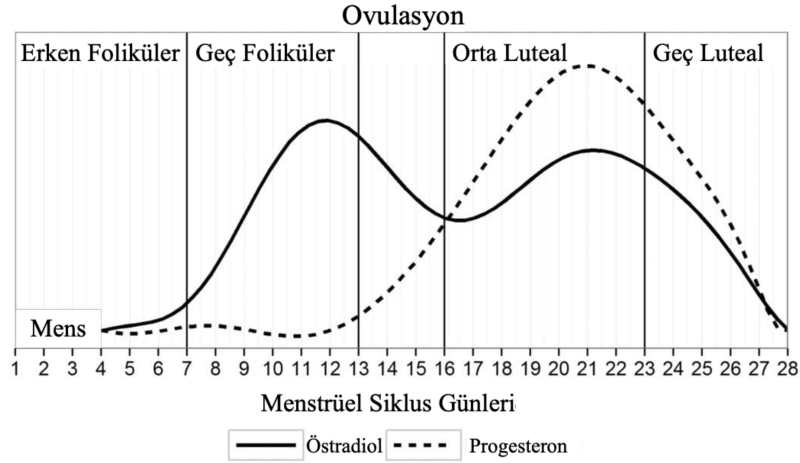
|                              | <b>Eptinezumab</b> | <b>Erenumab</b> | <b>Galcanezumab</b> | <b>Fremanezumab</b>      |
|------------------------------|--------------------|-----------------|---------------------|--------------------------|
| <b>Antikor-IgG</b>           | 1                  | 2               | 4                   | 2a                       |
| <b>Tip</b>                   | Hümanize           | Hüman           | Hümanize            | Hümanize                 |
| <b>Hedef</b>                 | CGRP               | CLR/RAMP1       | CGRP                | CGRP                     |
| <b>Biyoyararlanım</b>        | %100               | %40-74          | %40                 | ?                        |
| <b>T<sub>1/2</sub> (gün)</b> | 28                 | 21              | 25-30               | 45                       |
| <b>Uygulama sıklığı</b>      | IV/3 ayda bir      | SC/ayda bir     | SC/ayda bir         | SC/ayda ya da 3 ayda bir |

CLR: kalsitonin benzeri reseptör CGRP: kalsitonin gen ilişkili peptid Ig: immünglobulin  
IV: intravenöz SC: subkütan RAMP1: reseptör aktivitesini modifiye edici protein-1 T<sub>1/2</sub>:  
yarılanma zamanı

### 2.3. Menstrüel Migren

#### 2.3.1. Menstrüel Migren Patofizyolojisi

Ovaryan steroid hormon dalgalanmalarından özellikle östrojen ile migren insidansı arasındaki ilişki yaklaşık yarım yüzyıl önce Somerville tarafından ortaya konmuştur (**Somerville, 1972**). Migren prevalansı puberte öncesi her iki cinsiyette benzer iken, kadınlarda menarş sonrası insidans artmaktadır (**Pavlovic ve ark, 2016**). Geç luteal dönemde (premenstrüel) östrojen düzeyindeki düşüş migren atağını tetiklerken, aksine gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterindeki yükselişin migren açısından koruyucu bir faktör olduğu bilinmektedir (**Allais ve ark, 2019**). Migren prevalansı menoraji, dismenore, endometriozis ve polikistik over sendromu gibi hastalıklarla ilişkilidir. Bu durum migren insidansının hipotalamo-pitüiter-ovaryan sistem fonksiyonlarından etkilendiğini göstermektedir (**Spierings ve ark, 2015**). Şekil 4’te menstrüel siklusun evreleri gösterilmiştir.



Şekil 4: Menstrüel siklus evreleri

Kadınlarda üç ana fizyolojik östrojen formu vardır: östron (E1), östradiol (E2) ve östriol (E3). Östrojenlerin her bir formu, östrojen biyosentezi boyunca seri reaksiyonlarla kolestrolde farklı ürün sunarlar. E2, tüm biyosentez sürecinin ana ürünüdür ve bir kadının hayatındaki premenopozal dönem boyunca en güçlü östrojendir. E1, daha çok menopozdan sonraki dönemde, E3 ise hamilelik sürecinde rol oynar (Cui ve ark, 2013).

Östrojenler ve östrojen reseptörleri, trigeminovasküler sistemde ve beynin farklı bölgelerinde bulunmaktadır (Borsook ve ark, 2014). Menstrüel siklustaki östrojen seviyelerine bağlı olarak, östrojen reseptör seviyeleri de değişmektedir (Amandusson ve ark, 1995). Östrojen reseptörleri esas olarak beyinde ağrı algılanmasını kontrol eden periaqueductal gri madde, amigdala ve talamusta yer alır (Amandusson ve ark, 2013).

Östradiol, MSS'de serotonin, dopamin, opioid peptidler, nöropeptid Y ve galanin gibi nöropeptid ve nörotransmitterlerin sentezi ve salınımında görev alır. Östrojen seviyeleri düştüğünde, serotonin üretimi azalır, eliminasyonu artar, triptanların hedefi olan 5-HT<sub>1</sub> reseptörlerine duyarlılık azalır (Calhoun, 2018). Östrojendeki düşüş, prostaglandinlere duyarlılığı arttırmakta, foliküler fazdan luteal faza geçişte prostaglandin seviyesi üç kat artmakta ve bu artış menstrüasyon süresince devam etmektedir (Cupini ve ark, 2020). Prostaglandinler, P maddesi, nörokinin ve CGRP salınımına yol açarak, nörojenik inflamasyon meydana getirirler (Eftekharî ve ark, 2013) (Russell ve ark, 2014). Östrojenin ağrı patofizyolojisindeki etkilerini destekler şekilde klinik deneyimler ve çalışmalar, perimenstrüel dönemdeki migren

ataklarının siklusun diğer zamanlarındaki ataklara kıyasla daha uzun süreli ve tedaviye daha dirençli olduklarını göstermiştir (Pinkerman ve ark, 2010).

### 2.3.2. Menstrüel Migren Tanı Kriterleri

Menstrüel migren, hastaların çoğu tarafından menstrüasyonun normal bir parçası kabul edilebildiğinden, iyi sorgulama yapılmadığında bu tanı gözden kaçırılabilir. Bu nedenle en az 3 aylık baş ağrısı günlüğünün hastalar tarafından doldurulması, saf MM ve menstrüasyon ile ilişkili migren ayırıcı tanısı ve uygun tedavi planlaması açısından önemlidir (Lay ve ark, 2007).

Uluslararası Baş ağrısı Topluluğu'nun kriterlerine göre MM; saf menstrüel aurasız migren ve menstrüasyonla ilişkili aurasız migren olarak iki başlıkta sınıflandırılmıştır (Olesen, 2018). Bu kriterlere göre saf MM, menstrüasyondan 2 gün önce ve 3 gün sonra olmak üzere en az 3 menstrüel siklusun 2'sinde var olan aurasız migren atakları olarak tanımlanmıştır. Menstrüasyonla ilişkili migren ise perimenstrüel dönem yanında siklusun diğer zamanlarında da aurasız migren atakları ile karakterizedir (Tablo 6).

Tablo 6: Saf Menstrüel Migren ve Menstrüasyon ile İlişkili Aurasız Migren Tanısı İçin Geçerli Kriterler

#### 6.1 Saf Menstrüel Migren Tanı Kriterleri:

- A. Aurasız migren tanı kriterlerini karşılayan baş ağrısı atakları
- B. Ataklar özellikle menstrüasyondan 2 gün önce ve menstrüasyondan sonraki ilk 3 gün içinde ortaya çıkar
- C. Baş ağrısı en az 3 menstrüel siklusun 2'sinde gözlenmelidir
- D. Menstrüel siklusun diğer zamanlarında aurasız migren atağının olmaması gerekmektedir

#### 6.2 Menstrüasyonla İlişkili Aurasız Migren Tanı Kriterleri:

- A. Aurasız migren tanı kriterlerini karşılayan baş ağrısı atakları
- B. Ataklar özellikle menstrüasyondan 2 gün önce ve menstrüasyondan sonraki ilk 3 gün içinde ortaya çıkar
- C. Baş ağrısı en az 3 menstrüel siklusun 2'sinde gözlenmelidir
- D. Menstrüel siklusun diğer zamanlarında da aurasız migren atakları olur

### 2.3.3. Menstrüel Migren Prevalansı

Amerikan Migren Prevalansı ve Önleme Çalışmasında, migren tanısı almış, 18-60 yaş arası, 1697 hastanın verileri incelendiğinde, %5,5 hasta saf menstrüel migren, %53,8 hasta menstrüasyon ile ilişkili migren, %40,7 hasta ise menstrüasyon ile ilişkisiz migren olarak değerlendirilmiştir. Hastaların yaklaşık %60'ında menstrüasyon ile migren arasında bir ilişki olduğu görülmüştür. Menstrüasyonla ilişkili migreni olan kadınlar, perimenstrüel süreç dışında da ataklar yaşadığı için bu grupta hem başağrılı gün sayısı hem de günlük yaşamda kısıtlılık diğer gruplara göre daha fazladır (**Pavlovic ve ark, 2015**). Ülkemizden Karlı ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada, 344 gerilim tipi ve 989 migren başağrısı tanılı hasta değerlendirilmiş ve her iki grupta yer alan hastaların menstrüasyon süresince daha yüksek MIDAS (Migren Dizabilite Değerlendirme Skoru) derecesine sahip başağrısı atakları yaşadıkları ancak migren grubunun cinsiyet hormonlarına bağlı değişimlerden daha çok etkilendiği gösterilmiştir. Migren hastalarının %54,3'ünün başağrıları menstrüasyon ile ilişkili bulunmuştur (**Karlı ve ark, 2012**).

### 2.3.4. Menstrüel Migren Tedavisi

Kadınların yaklaşık %50'sinde menstrüel siklus boyunca migren gelişme riski artmış olmasına rağmen, MM için etkili tedavi yöntemleri hakkında bilgiler yetersizdir (**Silberstein ve ark, 2014**).

Atak tedavisinde nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, triptanlar ve ergo deriveleri, tek başına ya da antiemetikler ile kullanılmaktadır. Önleyici tedaviler ise kısa süreli (perimenstrüel dönem) ve uzun süreli kullanım olarak iki kısma ayrılmaktadır (**MacGregor, 2009**). Önleyici tedavide kullanılan oral kontraseptifler, östrojen takviyeleri, fitoöstrojenler (soyadan elde edilmiş östrojen benzeri moleküller), vitamin E, GnRH (gonadotropin salgılatıcı hormon) agonistleri, dopamin agonistleri (bromokriptin) ve magnezyum gibi tedaviler ile LUNA (laparoskopik uterusakral sinir ablasyonu) ve bilateral ooferektomi gibi cerrahi tedavilere ait çalışmalar incelendiğinde, bu konudaki yayınların düşük kanıt düzeyine sahip olduğu görülmüştür (**Nierenburg ve ark, 2015**). Nierenburg ve arkadaşları, 1990-2014 yılları arasındaki 11 atak, 25 profilaktik MM tedavisi hakkındaki randomize kontrollü çalışmayı değerlendirmiş ve triptanların hem atak tedavisinde, hem de kısa süreli önleyici tedavide en güçlü kanıtlara sahip moleküller olduğu sonucuna varmışlardır. Almotriptan, naratriptan, sumatriptan ve zolmitriptanın akut tedavide, frovatriptan,

naratriptan ve zolmitriptanının önleyici tedavide kullanımı desteklenmektedir (**Nierenburg ve ark, 2015**). Oral kontraseptifler MM'e neden olduğu düşünülen östrojen seviyelerindeki dalgalanmaların önüne geçmek amacıyla önleyici tedavide sıklıkla kullanılmaktadır (**Allais ve ark, 2017**). Onabotulinum toksin-A'nın, MM tedavisinde etkili olacağı düşünülmekle birlikte, bu konuyla ilgili yeterli klinik çalışma bulunmamaktadır (**Dima ve ark, 2019**). CGRP reseptör antagonistlerinden olan telcegepant'ın perimenstrüel dönemde 7 gün süreyle kullanımı tedavide etkin bulunmuş ancak karaciğer enzimlerindeki yükselme nedeniyle tedaviye devam edilememiştir (**Ho ve ark, 2016**).

MM tedavisi ile ilgili çalışmalarda üzerinde en çok araştırma yapılmış olan ek besin takviyesi magnezyum (Mg)'dur. Mg protein sentezi, glukoz metabolizması, polinükleotid sentezi, hücresel enerji üretimi gibi çok fazla hücre içi reaksiyonda kofaktör görevi görmektedir (**Mauskop ve ark, 2002**). Mg eksikliğinde ATP azalacağından, iyon pompalarındaki bozulma hücre içi kalsiyum artışına ve glutamat seviyelerinde yükselmeye yol açar. Artan kortikal glutamat seviyeleri de kortikal yayılan depresyonun gelişimini kolaylaştırmakta ve bu durum migren atakları ile Mg eksikliği arasında ilişki olduğu görüşünü desteklemektedir (**Rybicka ve ark, 2012**) (**von Luckner, 2018**). Mauskop ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, düzenli menstrüel siklusu olan sağlıklı kadınlarda kandaki östrojen ve progesteron düzeylerinin, kalsiyum ve magnezyum seviyeleri üzerinde düzenleyici rolleri olduğu gösterilmiştir. Bu tablodan yola çıkılarak, düşük Mg seviyesi olan kadınlarda, Mg üzerindeki hormonal etkilerin MM gelişimine katkı sağlayabileceği düşünülmektedir (**Mauskop ve ark, 2002**). Mg takviyesi kullanımı ile ilgili çalışmalarda, migren semptomlarında iyileşme ve atak sıklığında anlamlı azalma gözlenmiştir. Ancak çalışmalar arasındaki büyük farklılıklar nedeniyle, MM'de Mg tedavisinin optimal dozu ile ilgili kesin bilgi bulunmamaktadır (**D'Onofrio ve ark, 2017**).

MM'de denenmiş diğer bir tedavi seçeneği olan non-invazif vagal sinir stimülasyonunda (nVNS), elektriksel uyarıların transkütanöz yolla vagal sinir servikal dallarına transferi sonucu nöromodülasyon sağlanmaktadır. Grazzi ve arkadaşları, MM'i olan 51 hastadan 20'sine monoterapi, 31'ine ek tedavi olarak nVNS uygulamışlardır. Uygulama tahmini menstrüel siklus başlangıcından 3 gün önce başlayıp, bitiminden 3 gün sonrasına kadar, 12 hafta boyunca devam ettirilmiş, 2 dakika süreyle, bilateral, günde 3 uygulama yapılmıştır. Tedavi bitiminde 20 hastada (%39) ağrılı gün sayısında %50'den fazla azalma, analjezik kullanımında anlamlı

düşüş ve ağrı skorlarında gerileme izlenmiştir. Hastalarda uygulama yerinde karıncalanma dışında yan etki görülmemiştir (**Grazzi ve ark, 2016**).

MM’de, atakların tedaviye dirençli olması ve mevcut tedavi seçeneklerinin yan etkileri nedeniyle, migren tedavisindeki etkinliği birçok çalışma ile kanıtlanmış olan TDAS’ın (**Antal ve ark, 2011**)(**Dasilva ve ark, 2012**)(**Pinchuk ve ark, 2013**)(**Vigano ve ark, 2013**) kullanımı etkili bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilebilir.

Yarattığı günlük yaşam kısıtlılığı, yüksek atak şiddeti ve patofizyolojiye özgün tedavi eksikliği nedeniyle MM’de TDAS kullanımı, yapılacak olan daha kapsamlı çalışmalar ile ilerleyen dönemlerde bu migren alt grubunun tedavisinde en önemli gelişmelerden biri haline gelebilir.

## **2.4. Transkraniyal Direkt Akım Stimülasyonu**

Beyin stimülasyon yöntemleri indüksiyon yönteminin fiziksel özelliklerine göre farklılıklar göstermektedir. Girişimsel yöntemde, elektrot implantasyonu içeren cerrahi yöntemler kullanılırken (derin beyin, direk kortikal ve epidural stimülasyon teknikleri gibi), girişimsel olmayan yöntemlerde elektriksel veya manyetik uyarımlar ile beyin fonksiyonları etkilenmektedir (**Giordano ve ark, 2017**). Girişimsel olmayan yöntemlerden biri olan TDAS, ağrı sendromları, hareket bozuklukları, demans, epilepsi ve multipl skleroz gibi birçok farklı nörolojik hastalıkta kullanılmaktadır (**Lefaucheur, 2016**) (**Giordano ve ark, 2017**). TDAS’ın etki mekanizmalarını değerlendirmeden önce, ağrının nasıl işlendiğini anlamaya çalışmak, patofizyolojiye daha uygun protokollerin geliştirilmesi açısından önemlidir.

### **2.4.1. Ağrının Algılanması**

Ağrı evrimsel süreçte koruyucu bir mekanizma olarak değerlendirilen, patofizyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamış, rahatsız edici, öznel bir duyuusal deneyimdir. Ağrının modülasyonu, farklı beyin bölgelerinin aktive olduğu karmaşık bir durumdur (**Almeida ve ark, 2004**) (**Iannetti, 2010**). Ağrı sistemi medial ve lateral olarak iki grupta değerlendirilmektedir.

Lateral Ağrı Sistemi: Duyusal-diskriminatif bölüm (uyaranın lokalizasyonu, yoğunluğu, karakteri ile ilişkili)

- Primer ve sekonder somatosensoriyel korteksler
- Talamus

- İnsula'nın arka kısmı (**Chen ve ark, 2013**)

Medial Ağrı Sistemi: Afektif-motivasyonel bölüm (ağrılı deneyimin hoş olmayan yönü ile ilişkili)

- Ön singulat korteks
- İnsula'nın ön kısmı (**Lang ve ark, 2004**) (**Vaseghi ve ark, 2014**)

Bu yapılara ek olarak primer motor korteks (M1), dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK), periakvaduktal gri madde ve kuneiform nükleus gibi diğer yapılar da ağrı modülasyonunda rol oynar (**Peyron ve ark, 2000**) (**Vaseghi ve ark, 2015**). Ağrının bilişsel yönü de DLPFK aktivitesi ile ilişkilidir (**Apkarian ve ark, 2005**). Kuneiform nükleus ve periakvaduktal gri maddenin de içinde yer aldığı anatomik bağlantılar yoluyla prefrontal korteksin, ağrı modülasyonunun inhibitör sistemleri üzerine etki ettiği düşünülmektedir (**Fierro ve ark, 2010**). Ağrının algılanmasında ve işlenmesinde görev alan bu geniş nöral ağı 'ağrı nöral matriksi' adı verilmektedir (**Iannetti ve ark, 2010**). Fonksiyonel çalışmalar bu farklı yapılar arasındaki bağlantıları göstermekle beraber, bu alanlardan birinde meydana gelen uyarılabilirlik değişikliğinin, diğer yapılarda uyarılabilirliği nasıl etkilediği net olarak bilinmemektedir (**Peyron ve ark, 2000**).

Ağrılı tabloların günlük pratikte en sık karşılaşılan formlarından biri olan baş ağrısının, primer alt grubunda yer alan migrende, duyuşsal uyarıların işleme sürecinde bazı bozulmalar olduğu birçok elektrofizyolojik ve görüntüleme çalışmaları ile gösterilmiştir (**De Tommaso ve ark, 2014**) (**Goadsby ve ark, 2017**). Epizodik migrenlilerde ağrılı ve ağrısız dönemlerde, kortikal uyarılabilirlikte değişiklikler izlenir. İnteriktal fazda, tüm duyuşsal (görsel, somatosensoriyel, işitsel) korteksler ve asosiasyon kortekslerinde düşük uyarılabilirlik yanıtı mevcuttur. Etkilenen korteksler, tekrarlayan dış uyarılara başlangıçta düşük yanıt verirken, stimülasyon devam ettikçe kademeli bir azalma yerine nöral aktivitenin giderek artması şeklinde yanıt oluşturlar (sensitizasyonu takip eden hipereksitabilite) (**De Tommaso ve ark, 2014**). Sağlıklı bireylerde ise duyuşsal uyarılara karşı oluşan yanıt iki aşamalıdır. Duyuşsal uyarının işlendiği ilgili kortekste önce sensitizasyona bağlı uyarılmış potansiyeller artmakta, sonra uyarı değiştirilmeden devam ederse, bu uyarana verilen yanıt azalmaktadır (sensitizasyonu takip eden hipoeksitabilite) (**Groves ve ark, 1970**). Dış uyarana verilen yanıtlar arasındaki farkın anlaşılması amacıyla, yüksek frekanslı somatosensoriyel uyarılmış potansiyeller karşılaştırıldığında, bu durumun migrenli

hastalarda interiktal dönemde talamo-kortikal aktivitedeki azalmaya bağlı düşük uyarılabilirlik yanıtı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (**Chadaide ve ark, 2007**).

#### 2.4.2. TDAS Etki Mekanizması

Migrenli bireylerin sağlıklı kontrollerle kıyaslandıklarında, beyinlerinde saptanan uyarılabilirlik değişiklikleri tedavi arayışlarına da yön vermektedir. Farklı nörostimülasyon tekniklerinin tedavide kullanıldığı migren hastalarında, TDAS son dönemde tedaviye ilişkin çalışmalarda daha sık kullanılmaya başlanmıştır.

TDAS'ın klinik kullanımıyla ilgili ilk makale 2005 yılında yayınlanmış olup, ilerleyen dönemlerde hayvan ve insan çalışmaları ile TDAS'ın temel fizyolojik etkileri anlaşılmaya çalışılmıştır (**Brunoni ve ark, 2012**). Başlıca etki mekanizması, direk akım ile indüklenen nöronal membranların eşik altı polarizasyonudur. Böylece hedef nöronlar boyunca akımın akış yönüne bağlı olarak, kortikal uyarılabilirliği ve aktiviteyi değiştirir (**Nitsche ve ark, 2003**) (**Fritsch ve ark, 2010**) (**Woods ve ark, 2016**). Ayrıca kısmen göz ardı edilen elektrik alanının diğer nörotransmitterlerdeki değişiklikler, glial hücreler ve mikro damarlar üzerine etkiler, inflamatuvar süreçlerin modülasyonu gibi biyolojik etkileri de büyük olasılıkla uyarılabilirliğe etki etmektedir (**Woods ve ark, 2016**). TDAS spontan nöronal ateşlenme hızını, istirahat membran potansiyelinin polarizasyonu ve sinaptik GABAerjik (gama aminobütirik asit), aktivite yoluyla modüle etmektedir (**Brunoni ve ark, 2012**) (**Elder ve ark, 2014**). TDAS spontan nöronal aktiviteyi modüle ederken, istirahat halindeki nöronal ağların aktivitesini indüklemeyiz (**Fritsch ve ark, 2010**). Bu nedenle, TDAS'ın yaratacağı etkinliğin yönü ve miktarı, hedef nöral yapıların mevcut fizyolojik durumu ile ilişkilidir (**Antal ve ark, 2014**). Transkraniyal manyetik stimülasyonda (TMS) olduğu gibi, büyük, senkronize deşarjlarla aksiyon potansiyeli meydana getirmezler (**Nitsche ve ark, 2003**).

TDAS'da anodal ve katodal olmak üzere iki farklı uyarım mevcut olup, anodal (pozitif) uyarımın kortikal uyarılabilirliği arttırdığı, katodal (negatif) uyarımın ise uyarılabilirliği azalttığı ve hiperpolarizasyona katkı sağladığı düşünülmektedir (**Brunoni ve ark, 2012**). Lang ve arkadaşlarının yapmış olduğu PET çalışmasında, anodal uyarım bölgesel serebral kan akımını arttırırken, katodal uyarım azaltmaktadır (**Lang ve ark, 2005**).

TDAS'ın yüzeysel kortikal seviyeye etki etmesine rağmen, derin yapılar üzerinde de modüle edici etkisi olduğu düşünülmektedir. TDAS'ın beyin aktivitesini

sadece stimölasyon bölgesinde değil, aynı zamanda daha uzak ve derin alanlarda da değiştirebileceği düşüncesi fonksiyonel çalışmalar sonucu güçlenmiştir. Weber ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, DLPFK'e uygulanan TDAS, kaudat çekirdek gibi derin alanların aktivasyonunu değiştirmiş ve ayrıca anterior singulat korteksin aktivitesini modüle etmiştir (**Weber ve ark, 2014**).

Migren profilaktik tedavisinde etkinliğin önemli koşullarından biri olan plastisite, değişen çevresel koşullara yanıt olarak ortaya çıkan morfolojik değişikliklerdir. TDAS'ın kortikal eksitabilite üzerine etkinliği sadece uygulandığı döneme sınırlı kalmayıp, uzun dönemde serebral uyarılabilirliği değiştirerek nöral plastisite üzerine etkili olabilir (**Blumenfeld ve ark, 2013**) (**Ansari ve ark, 2016**). Migrenin kronikleşmesi gibi patolojik durumlarda, beyin uyarılabilirliğindeki değişiklikler, sağlıklı nöral yapıya kıyasla daha belirgin, yaygın ve anormal olma eğilimindedir (**Brennan ve ark, 2018**). Plastisitenin bilinen iki uzun vadeli sinaptik mekanizması, uzun süreli depresyon (long term depression: LTD) ve uzun süreli potansiyalizasyondur (long-term potentiation: LTP). LTD post-sinaptik nöronlarda uyarılabilirliğin azalmasını, LTP ise artışını ifade eder (**Vigano ve ark, 2019**). LTD ve LTP yanıtları, post-sinaptik nöronlara kalsiyum akışını sağlayan N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerine bağlıdır (**Macdermott ve ark, 1986**). Yoğun presinaptik deşarjlar, NMDA reseptörlerini aktive etmekte ve LTP ile sinaptik yapıyı değiştirmektedir (**Froemke, 2015**). NMDA reseptörlerinin yanında, GABA, AMPA ( $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropiyonik asit) reseptörleri, asetilkolin, noradrenalin, serotonin, dopamin, histamin, oksitosin ve adenozin reseptörleri de LTP ile ilişkilidir. Reseptörler kendi nörotransmitterleri tarafından düzenlenerek, glutamati arttırıp, GABA'yı azaltarak LTP'de görev alırlar (**Gu, 2002**)(**Froemke, 2015**). Artmış nöronal aktivite ile karakterize olan migrende, atak sayısı arttıkça, LTD etkinliği artarken, uyarıcı sinapslar korunmakta, dolayısıyla inhibisyonun azalması ile sonuçlanan bu süreç uyarılabilirliği arttırmaktadır (**Schoenen, 2011**). Nöral plastisite üzerine etkili olduğu düşünölen TDAS'da, NMDA ve GABA reseptörleri aracılığıyla plastisiteye etki etmektedir. Anodal stimölasyon GABA düzeyini azaltırken, katodal stimölasyon hem glutaminerjik hem de GABA seviyelerini azaltmaktadır (**Stagg ve ark, 2011**). Böylece tedavide TDAS kullanımı ile plastisite üzerinde elde edilen etkiler sonucu, migrenli beyinlerde kortikal uyarılabilirliğin değişmesi, atakları başlatan uyarım eşiğin yükselmesi ve bunun klinik karşılığı olarak da atak sıklığının azalabileceği öngörölebilir. Özellikle MM, kronik migren ve ilaç aşırı kullanım

başağrısı gibi klinik pratikte mevcut tedavilere direnç nedeniyle ağrı yönetiminde zorluk yaşanan hasta gruplarında TDAS diğer tedavilerle de birlikte kullanılabildiği için, umut verici bir gelişme olarak değerlendirilebilir.

#### 2.4.3. Migren Tedavisinde TDAS'ın Etkinliği

Migrene neden olan patofizyolojik mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamadığından, bu yaygın nörovasküler bozukluğu etkili bir şekilde kontrol eden koruyucu tedavilerin tanımlanmasında bazı güçlükler yaşanmaktadır (**Irimia ve ark, 2012**). Migrenli bir beyinde, bulguların korteksin hipereksitabilitesine (**Brighina ve ark, 2009**) veya hipoeksitabilitesine bağlı olarak mı geliştiği tam olarak bilinmemektedir (**Bohotin ve ark, 2003**). Bu nedenle, bazı yazarlar semptomları azaltmak veya önlemek için kortikal hipereksitabiliteyi azaltmak amacıyla görsel korteks üzerine katodal stimülasyonlar uygularken (**Brighina ve ark, 2002**) (**Antal ve ark, 2011**), bazı yazarlar ise anormal hipoeksitabiliteyi arttırmak için anodal stimülasyonlar kullanmışlardır (**Vigano ve ark, 2013**).

TDAS, kortikal uyarılabilirlikte kalıcı değişiklikleri indüklemek ve migren hastalarında bulunan nöral aktivite anormalliklerini potansiyel olarak düzeltmek için kullanılmaktadır (**Brighina ve ark, 2009**). Burada en önemli soru istenilen yararın elde edilebilmesi için hangi stimülasyon parametrelerinin kullanılması gerektiğidir. TDAS etkinliği elektrotların sayısı, yerleşimi, büyüklüğü, polaritesi, stimülasyonun yoğunluğu ve süresi gibi birçok değişkene bağlıdır (**De Aguiar ve ark, 2015**). Bu nedenle migren hastalarında hem anodal, hem katodal uyarımın kullanıldığı ve farklı klinik yanıtların elde edildiği çalışmalar mevcuttur.

Stilling ve arkadaşlarının yapmış olduğu derlemede, başağrısı nedeniyle TDAS uygulanan 8'i kontrollü, 4'ü retrospektif veya prospektif kohort çalışmaları incelenmiştir. Tedavi süresi 1-12 hafta (ortalama 4 hafta) arasında değişmekte olup, 4-20 hafta süresince izlem süresi olan çalışmalardaki ortalama katılımcı sayısı 21, kadın/erkek oranı 1,8:1'dir. Bias riskine bakıldığında sadece Andrade ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma düşük bias riski nedeniyle kaliteli bulunurken (**Andrade ve ark, 2017**), 4 çalışma orta (**Solomon ve ark, 1989**) (**Antal ve ark, 2011**) (**Auvichayapat ve ark, 2012**) (**Rocha ve ark, 2015**), 2 çalışma düşük (**Dasilva ve ark, 2012**) (**Wickmann ve ark, 2015**), 5 çalışma ise çok düşük kalitede bulunmuştur (**Vigano ve ark, 2013**) (**Pinchuk ve ark, 2013**) (**Alhassani ve ark, 2017**) (**Przeklasa-Muszynska ve ark, 2017**) (**Magis ve ark, 2018**). Bu çalışmalar

üzerinden genel bir değerlendirme yapıldığında, TDAS uygulaması sonrası, 230 hastadan oluşan 8 çalışmanın 7'sinde baş ağrısı sıklığı, 190 hastadan oluşan 7 çalışmanın 2'sinde baş ağrısı süresi azalmıştır. 413 hastadan oluşan 10 çalışmanın ise sadece ikisinde baş ağrısı şiddeti değişmezken, 2 çalışmada çok belirgin, 7 çalışmada da anlamlı olarak azalma izlenmiştir (Stilling ve ark, 2019).

Rocha ve arkadaşlarının migren hastalarında yapmış olduğu iki aşamalı çalışmada ise, profilaktik tedavi olarak TDAS uygulanan hastalarda, interiktal görsel korteks uyarılabilirliği değerlendirilmiştir. İlk aşamada kortikal uyarılabilirliği incelemek için, TMS ile indüklenen görsel korteksin uyarılabilirliğinin bir temsilcisi kabul edilen fosfen eşiği analiz edilmiştir. İkinci aşamada, TMS kaynaklı fosfen eşikleri kaydedilen hastalara haftada 3 kez, 4 hafta boyunca, 20 dakika süreyle, 2 mA akım şiddetinde katodal TDAS uygulanmıştır. Tedavi sürecinde ve sonrasında, hastalarda başlangıç seviyesine göre atak süresinde ve ağrı kesici kullanımında anlamlı azalma izlenmiştir. Ancak aktif grup ile 'sham' grubu karşılaştırıldığında, ağrı şiddeti hariç, migren atak sayısı, süresi ve ağrı kesici kullanımı arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir. Aural ve aurasız migren hastalarında, kontrol grubuna göre TMS ile elde edilen düşük fosfen eşik değerleri, migrenli hastalarda interiktal dönemde görsel kortekste artmış uyarılabilirlik lehine değerlendirilmiştir. Bu verilerden yola çıkarak, görsel korteks üzerindeki katodal TDAS uygulamasının, migren profilaksisinde kortikal uyarılabilirliği azaltarak etkili olabileceği düşünülmüş ancak sonuçlar bu varsayımı tam olarak desteklememiştir (Rocha ve ark, 2015). Migrende artmış görsel korteks uyarılabilirliğinden sorumlu patofizyolojik mekanizmanın, oksipital kortekste GABAerjik sistem yetersizliğine bağlı azalmış inhibisyon nedeniyle geliştiği düşünülmektedir (Mulleners ve ark, 2001).

Cerrahoğlu Şirin ve arkadaşlarının yapmış olduğu derlemede, TDAS'da baş ağrısı uygulamalarında en sık katodal V1 (primer görsel korteks) ve anodal M1 stimülasyonunun kullanıldığı, katodal V1 uyarımının aşırı uyarılmış görsel korteksi inhibe ettiği, anodal M1'in ise ağrı algısını azaltmak için primer motor korteksi uyardığı belirtilmektedir (Cerrahoğlu Şirin ve ark, 2019).

#### **2.4.3.1. Migrende TDAS Uygulamasında Yerleşim Seçimi: M1 mi? DLPFK mi?**

Talamus, somatosensoriyel, insüler, singulat, geniş anlamda frontal ve parietal korteks ağrıyla modüle eden yapılardır. Talamus, asendan yolaklardan aldığı bilgiyi, farklı kortikal yapılara ileten bir geçiş merkezi olduğu için ağrı mekanizmasında kilit

role sahiptir (**Herrero ve ark, 2002**). Ağrı deneyiminde aktive edilen yapıları tanımlamak için yapılan PET ve fonksiyonel MRG çalışmaları, ağrı modülasyonunda bilateral talamus etkilenmesinin rolü olduğunu göstermiştir (**Schweinhart ve ark, 2006**) (**Rocca ve ark, 2010**). TDAS gibi girişimsel olmayan kortikal uyarımların ağrıyı azaltmadaki etkinliğinin, beyinsapı nükleusları ve talamus gibi daha derin yapıları aktive etmesine bağlı olduğu düşünülmektedir (**Drouot ve ark, 2002**) (**Rocca ve ark, 2010**).

Hayvan çalışmaları M1 ve DLPFK'in ağrı algı mekanizmasındaki diğer önemli yapılar olduğuna dikkat çekmiştir (**Nguyen ve ark, 2011**) (**Plow ve ark, 2012**). M1 uyarımının duyuşal-diskriminatif bilginin işlenmesiyle ilgili olarak, lateral talamik hiperaktiviteyi modüle ettiği düşünüldüğünden, TDAS'da uyarım yerleşimi olarak M1 sıklıkla kullanılmaktadır (**Boggio ve ark, 2008**). M1 uyarımına benzer yanıtlar, primer somatosensoriyel korteks, premotor ve suplementer motor alanın uyarımıyla elde edilememiştir (**Hirayama ve ark, 2006**).

Son dönemde yapılan çalışmalar, DLPFK'in emosyonel-afektif bilgi işlenmesinde diğer ağrı ile ilgili deneyimlenmiş yapılardan daha etkili olabileceğini göstermiştir (**Brighina ve ark, 2011**) (**Plow ve ark, 2012**). DLPFK uyarımı ile özellikle mezensefalon ve medial talamik yapılar arasındaki yolların modüle edildiği düşünülmektedir (**Apkarian ve ark, 2009**) (**Stagg ve ark, 2013**). DLPFK uyarımı ile emosyonel-afektif bilgi komponentlerinden olan rahatsız edici, hoş olmayan duygulanım oranlarının azalması, DLPFK'in kortiko-kortikal ve kortiko-subkortikal ağlar üzerindeki modüle edici etkisi olarak değerlendirilmiştir (**Boggio ve ark, 2008**) (**Stagg ve ark, 2013**).

TDAS ile aktif M1 uyarımı, ventro-postero-lateral talamus ile M1 arasındaki, aktif DLPFK uyarımı ise medial dorsal talamus ile DLPFK arasındaki fonksiyonel bağlantı değişikliklerini modüle eder (**Boggio ve ark, 2008**). Bu yaklaşımdan yola çıkarak, Sankarasubramanian ve arkadaşlarının, 10 sağlıklı gönüllü ile yapmış oldukları çalışmada, M1 uyarımı ile sadece duyuşal ağların, DLPFK uyarımı ile hem duyuşal hem de afektif ağların fonksiyonel bağlantılarının uyarıldığı gözlenmiştir. Bu çalışmada DLPFK uyarımı ile M1 uyarımı ile elde edilenden daha farklı talamokortikal ağların fonksiyonel bağlantılarının modüle edildiği gösterilmiştir (**Sankarasubramanian ve ark, 2017**).

Kronik migren hastalarında TDAS'ın M1 ve DLPFK üzerindeki etkilerini karşılaştıran ilk çalışma, Andrade ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. 15 hasta 3 eşit

gruba bölünmüş, gruplara sol taraftan aktif M1, aktif DLPFK ya da ‘sham’ uyarımı yapılmıştır. Haftada 3 kez olmak üzere, toplam 12 seans anodal uyarım, 2 mA şiddetinde, 20 dakika süreyle uygulanmış, tüm gruplarda referans uyarım, sağ supraorbital bölgeye koyulmuştur. Aktif M1 uyarımı yapılan 2 hastanın çalışmayı başağrılarında artış nedeniyle bırakması sonucu, çalışmaya devam eden 13 hastanın, 6’sına M1, 3’üne DLPFK, 4 hastaya ‘sham’ uygulaması yapılmıştır. Sonuç olarak, DLPFK aktif stimülasyonu alan grubun, M1 grubuna kıyasla, başağrısı şiddeti ve yaşam kalitesinde daha fazla iyileşme gösterdiği görülmüş, ‘sham’ uygulaması yapılan grupta anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir. Ayrıca, yan etkiler M1 stimülasyonu yapılan grupta, DLPFK grubuna kıyasla daha yaygındır (**Andrade ve ark, 2017**). Ancak bu karşılaştırma çalışmasındaki hasta sayıları, DLPFK uyarımının M1’e kıyasla tedavide üstün olduğuna dair güvenli bir yorum yapılması için yeterli değildir.

Literatürde migren tedavisinde TDAS’da M1 uyarımının etkinliğine dair çalışmalar mevcut olduğu halde, DLPFK uyarımını ve bu iki uyarımın etkinliğini kıyaslayan çalışma sayısı yetersizdir. Aynı hasta grubunda yapılacak olan karşılaştırmalı çalışmaların hem DLPFK’in etkinliğini anlamada hem de farklı uyarımlar üzerinden migren patogenezi aydınlatmada yararlı olabileceği açıktır. DLPFK uyarımı ile ağrı yönetiminde mevcut yöntemlerden daha fazla yarar elde edilmesi ve bunun farklı çalışmalarla gösterilebilmesi durumunda, özellikle tedavilere yanıtı kronik ağrısı olan hastalarda DLPFK uyarımlı TDAS daha etkin olarak kullanılabilir.

#### 2.4.4. Stimülasyon Parametreleri

TDAS’da kullanılan elektrotların amacı, stimülasyon cihazından kafa derisine akımın verilmesini kolaylaştırmaktır. Belirlenen TDAS protokollerine, operatör eğitimine, sertifikalı cihazların kullanımına, elektrot seçimine ve elektrotların hazırlanmasına dikkat edildiğinde, herhangi bir cilt hasarı olmadan TDAS seansları uygulanabilmektedir (**Kalu ve ark, 2012**) (**Fertonani ve ark, 2015**).

TDAS’da kullanılan malzemeler: metal veya iletken kauçuk elektrot, elektrot süngeri, elektrolit bazlı bir temas ortamı (akımın kafa derisine ulaşmasını kolaylaştırmak için) ve bu bileşenleri bir arada tutmak için plastik kaplama veya perçin tarzında bir malzemedir (**Woods ve ark, 2016**). Genellikle, ıslatılmış süngerlere yerleştirilen iki iletken elektrot, elektrik akımını kafa derisine iletmek için

kullanılır (**Reed ve ark, 2018**). Süngerin ıslaklığı, kuruması halinde rezistansı arttırıp ağrı ve cilt hasarına yol açabileceğinden, aşırı doygunluğu ise, akımın hedeflenmeyen bölgelere ulaşmasına neden olabileceğinden önemlidir (**Woods ve ark, 2016**).

TDAS’da kullanılan yaygın stimülasyon parametreleri, 15-20 dakikalık bir süre boyunca, 25-35 cm<sup>2</sup> elektrotlar ile 1-2 mA stimülasyonun uygulandığı yöntemlerdir. Ortalama tedavi süresi 4 hafta olup, seans aralıkları günlük ile haftada 3 kez arasında değişmektedir (**Stilling ve ark, 2019**).

Kafa boyutu ve şekli kişiden kişiye göre değiştiğinden, bireysel farklılıkları azaltmak amacıyla elektrot konumunun ortak lokalizasyonu için uluslararası 10-20 elektrot yerleştirme sistemi kullanılmaktadır (**Oostenveld ve ark, 2001**). Elektrot lokalizasyonunda 1 santimetrekarelik fark, akımın hedef dışı bölgelere ulaşmasına yol açabileceğinden, elektrot yerleşimine azami düzeyde dikkat edilmelidir (**Woods ve ark, 2016**). Anod pozisyonu sıklıkla sol-M1 (santral-C3) veya sol-DLPFK (frontal-F3), katod pozisyonu ise kontralateral supraorbital alanda (frontopolar-Fp2) lokalize edilir (**Stilling ve ark, 2019**).

Bu parametreleri kullanan, uzun takip süreli çalışmalar, uygun maliyetli, kolay kullanımlı, erişilebilir bir tedavi olan TDAS’ın kullanım protokolünün belirlenmesinde yararlı olacaktır.

#### 2.4.5. Körleme Yöntemi

Kör katılımcılara ‘sham’ stimülasyonu protokolünde, gerçek stimülasyonda olduğu gibi önce yukarı ve sonunda aşağı rampa stimülasyonunu kapsayan, ancak sadece birkaç saniye için hedef yoğunluğa ulaşan bir uyarım verilmektedir. Katılımcılar ilk kaşıntı, karıncalanma hissini hissetmekte, ancak stimülasyon süresi sonucu etkilemek için çok kısa kalmaktadır. Elektrot boyutu 25 cm<sup>2</sup> olan 1 mA TDAS için, bu yöntemin güvenilir olduğu gösterilmiştir (**Gandiga ve ark, 2006**) (**Ambrus ve ark, 2012**). Ancak daha güçlü stimülasyon ve tekrarlanan ölçümlerde körlüğün bozulma riski gündeme gelmektedir (**O’Connell ve ark, 2012**).

Turi ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, 192 sağlıklı katılımcı iki eşit gruba ayrılmış, aktif ve ‘sham’ uyarım alan grupta, 4x4 cm’lik anodal elektrot F3 üzerine, 7x5 cm’lik katodal elektrot ise sağ supraorbital bölgeye yerleştirilmiştir. Aktif gruba 20 dakika süreyle 1 mA uyarım, ‘sham’ grubuna ise 30 sn’lik yukarı rampa stimülasyonu, 40 sn’lik aktif uyarım ve 30 sn’lik aşağı rampa stimülasyonu verilmiştir. İşlem sonunda, aktif uyarım alan denekler gerçek uyarım aldıklarını daha

doğru bir şekilde tahmin etmişler ve daha fazla rahatsızlık bildirmişlerdir. Bu bulgular yazarlarca, uygulanan ‘sham’ protokülünün tam körlük sağlamadığı ve daha güvenli ‘sham’ protokollerine ihtiyaç duyulduğu şeklinde yorumlanmıştır (**Turi ve ark, 2019**).

#### **2.4.6. TDAS Yan Etkileri ve Güvenlik**

Tolerabilite değerlendirmesi TDAS uygulamasında meydana gelen, yapısal veya fonksiyonel hasara neden olmayan, rahatsız edici ve istenmeyen etkileri kapsamaktadır (elektrotların altında karıncalanma ve kaşıntı hissi gibi). Mevcut kullanılan protokoller, ciddi yan etkilere neden olmadığından, uygun bir tolerans profiline sahiptirler (**Woods ve ark, 2016**).

Poreisz ve arkadaşlarının yapmış olduğu derlemede, TDAS uygulanan hastaların en sık bildirmiş olduğu yan etkiler sırasıyla, hafif bir karıncalanma hissi (%70,6), orta derecede yorgunluk (%35,3) ve elektrot altında hafif bir kaşıntı hissi (%30,4) olmuştur. Baş ağrısı (%11,8), bulantı (% 2,9) ve uykusuzluk (%0,9) atakları nadir olarak bildirilmiştir (**Poreisz ve ark, 2007**). Kessler ve arkadaşlarının, daha büyük bir çalışma grubunda (131 sağlıklı denek, 277 TDAS seansı) değerlendirdiği aktif ve ‘sham’ grupları arasındaki yan etki oranlarına bakıldığında, en sık karıncalanma (%76), kaşıntı (%68) ve yanma hissi (%54) bildirilmiştir. Şikayetlerin hiçbiri şiddetli olmamasına rağmen, aktif ve ‘sham’ grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (**Kessler ve ark, 2012**). Elektrotlar altındaki eritem TDAS kaynaklı vazodilatasyondan kaynaklanmakta olup, yan etki olarak değerlendirilmemektedir (**Durand ve ark, 2002**). Bildirilen cilt hasarlarının çoğu zaman, elektrotların temas ettiği yüzey alanının yeterince ıslatılmamasından kaynaklandığı görülmüştür (**Palm ve ark, 2008**).

TDAS’da görülen yan etkilerin nedeni multifaktöriyel olup, insidansı belirlemek için, akım yoğunluğu, elektrot pozisyonu, stimülasyon süresi ve seans sayısı gibi hangi TDAS parametrelerinin en fazla etkiye sahip olduğunu belirleyecek yeni çalışmalar, tolerabiliteyi arttırmada yol gösterici olabilir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Çalışmanın Tasarımı

Prospektif, çift kör, randomize kontrollü olarak tasarlanan bu çalışmada hastalar üç dönemde değerlendirilmiştir.

- Uygulama Öncesi Dönem: Uygulama öncesi 12 hafta boyunca hastanın migren atak özelliklerinin izlendiği dönem
- Uygulama Dönemi: Üç gün üst üste TDAS uygulamasının yapıldığı dönem
- Uygulama Sonrası Dönem: Uygulama sonrası 4 hafta boyunca hastanın izlendiği dönem

Çalışma protokolü İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (Ek-1 Etik Kurul onayı) tarafından onaylandıktan sonra, çalışmaya dahil edilen tüm hastalara sözlü ve yazılı bilgilendirme yapıldı ve bilgilendirilmiş gönüllü olur formu (Ek-2 gönüllü olur formu) imzalatıldıktan sonra çalışmaya dahil edildiler.

#### 3.2. Hastaların Seçimi

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Başağrısı Polikliniği'nden takipli hastalar arasından çalışmayı kabul eden ve ICHD 2018 kriterlerine göre (**Olesen, 2018**) migren tanısı almış olan kadın hastalar çalışmaya dahil edildi. 18-44 yaş arası, son 3 aydır, ayda 4 ve üzeri migren atağı yaşayan, en az 1 yıldır migren tanısı ile takip edilen ve son 1 yıldır düzenli menstrüel siklusu olan, hormon içerikli doğum kontrol yöntemi kullanmayan ve over cerrahisi geçirmemiş olan kadın hastalar çalışmaya alındı (Tablo 7).

Migren profilaksisi için antiepileptik ilaç kullanımı, ayırıcı tanıda intraserebral yer kaplayan oluşumun varlığı, elektrot yerleşim yerinde yapısal lezyonun olması, vücutta implante elektronik cihaz bulunması, intrakraniyal operasyon öyküsü, majör depresyon ve migren dışı kronik nörolojik hastalığın varlığı hastaların çalışmaya dahil edilmeme kriterleri olarak belirlendi (Tablo 7).

Kronik migren ve ilaç aşırı kullanım başağrısı tanısı olan hastalar ile son 3 aydır düzenli migren profilaksi ilacı kullanan hastalar çalışma dışı bırakılmadı.

Tablo 7: Çalışmaya dahil edilme ve edilmeme kriterleri

**Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri**

1. 18-44 yaşları arasında olmak
2. Kadın cinsiyet
3. ICHD-3 kriterlerine göre en az 1 yıldır migren tanısı almış olmak
4. Son 3 aydır, ayda  $\geq 4$  migren atağı geçirmek
5. Migrenin profilaksi tedavisi için antiepileptik ilaç kullanmamak
6. Menstrüel siklusun son 1 yıldır düzenli olması
7. Hormon içerikli doğum kontrol yöntemi kullanmamak
8. Over cerrahisi geçirmemiş olmak
9. Çalışmaya katılmak için yazılı onay vermiş olmak

**Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri**

1. 18 yaş altı ve 44 yaş üstü olmak
2. Erkek cinsiyet
3. Migren profilaksisi için antiepileptik ilaç kullanmak
4. Gebe olmak
5. Elektrot yerleşim yerinde yapısal lezyonun olması
6. İntraserebral yer kaplayan oluşum
7. Kronik nörolojik hastalığın olması
8. Majör depresyonun olması
9. Vücutta implante elektronik cihaz bulunması
10. İntrakraniyal operasyon öyküsü
11. Hormon içerikli doğum kontrol yöntemleri kullanmak
12. Over cerrahisi geçirmiş olmak

ICHHD: Uluslararası Baş ağrısı Topluluğu

### 3.3. Uygulama Öncesi Dönem

#### 3.3.1. Başağrısı Günlüğü ve Demografik Veriler

Hastalardan TDAS uygulamasından önceki 12 haftalık süre boyunca başağrısı günlüğü doldurmaları ve migren ataklarının şiddetini, süresini, karakterini ve kullandıkları analjezik sayılarını belirtmeleri istendi. TDAS uygulaması öncesi günlükleri değerlendirilen hastaların, çalışmaya katılmalarına engel bir durum saptanmaması halinde uygulamaya yönlendirildiler.

TDAS uygulaması öncesi olgu takip formlarına hastaların yaş, cinsiyet, meslek, eğitim durumu gibi demografik verileri, varsa ek hastalıkları, migren başlangıç yaşı, ağrının yeri, süresi, şiddeti, karakteri, eşlik eden bulguları varsa kullanılan profilaktik ilaçlar ve 3 aylık ortalama migren atak sayısı not edildi (Ek-3 olgu takip formu).

#### 3.3.2. Menstrüel Siklusun Sorgulanması

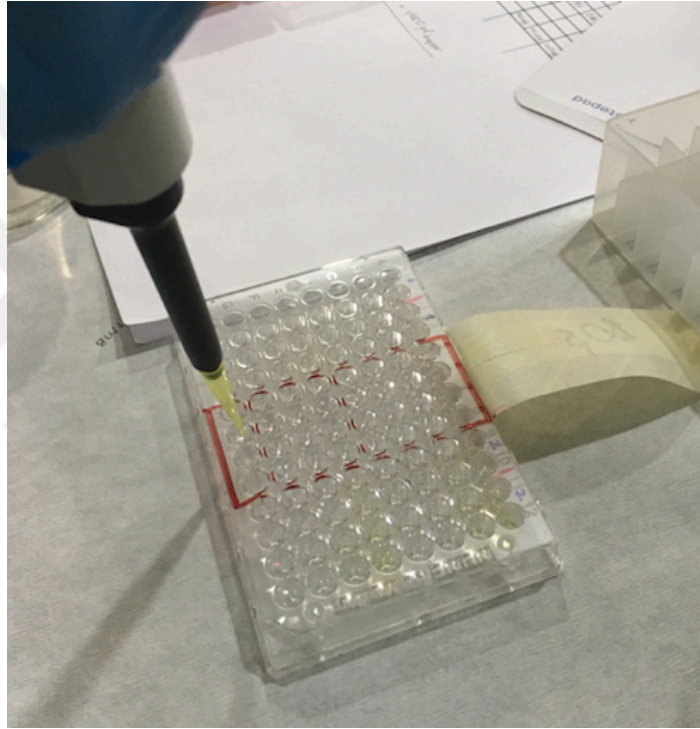
Tüm katılımcıların çalışma öncesi son 1 yıllık menstrüel siklusları sorgulandı. Menstrüel siklusu düzenli olan (menstrüel siklusun 1. gününden diğer menstrüel siklusun 1. gününe kadar geçen süre 21-35 gün arasında olan) hastalar çalışmaya alındı. Uygulama öncesi 12 haftalık süre boyunca doldurmaları istenen başağrısı günlüklerine, menstrüasyonun başlangıcından, bitimine kadar olan günleri işaretlemeleri istendi. Hastaların menstrüel sikluslarının kaç gün sürdüğü, kullanıyorlarsa mevcut doğum kontrol yöntemleri, ne zamandır bu yöntemi kullandıkları ve kaç doğum yapmış oldukları sorgulandı.

#### 3.3.3. Anketler

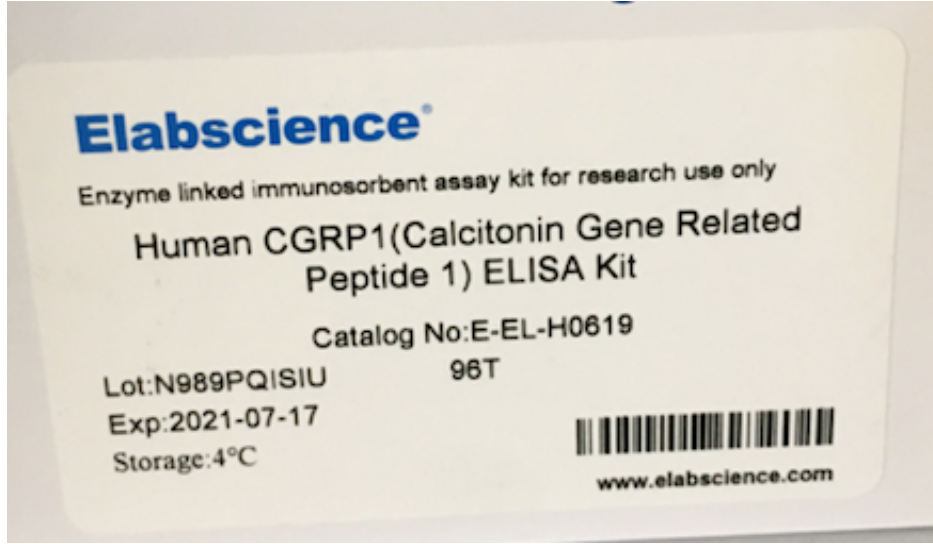
Migrene bağlı dizabilite değerlendirmesi için MIDAS (Ek-4), hastalığın neden olduğu yaşam kalitesindeki bozulmanın değerlendirilmesi için Kısa Form-36 (SF-36) (Ek-5), anksiyete ve depresyon varlığının değerlendirilmesi için Beck Depresyon Ölçeği (Ek-6) ve Beck Anksiyete Ölçeği'nin (Ek-7) uygulama öncesi hastalar tarafından doldurulması istendi.

### 3.3.4. Kan Örneği Alınması

Katılımcılar menstrüel migren ve menstrüel olmayan migren şeklinde 2 gruba ayrıldı. Her iki hasta grubundan da uygulama öncesi kan örneği menstrüasyonun iki gün öncesi veya ilk 3 günü olacak şekilde 5 günlük dönem içinde alındı. CGRP ile östradiol-progesteron düzeylerinin tayin edilmesi için, sabah saatlerinde alınan kan örnekleri 3000 devirde 10 dakika süreyle santrifüj edildikten sonra, eppendorf tüplerine alınan örnekler -20 derecede saklandı (Şekil 5-a, Şekil 5-b). Tüm örnekler sonrasında İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü'nde üreticinin talimatlarına göre ELİSA yöntemi ile çalışıldı (Şekil 5-c).



Şekil 5-a: Eppendorf tüplerine alınan kan örneklerinin pipetlenmesi



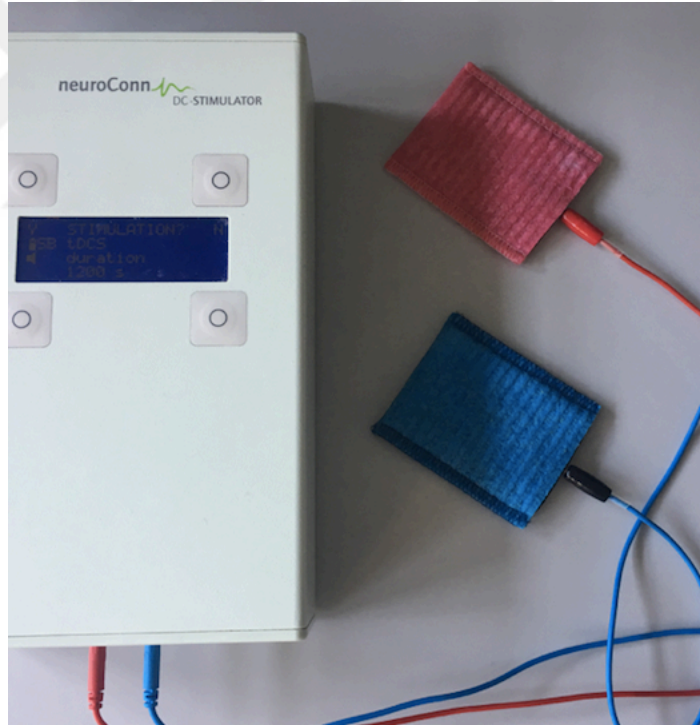
Şekil 5-b: Kalsitonin gen ilişkili peptid-1 kiti



Şekil 5-c: ELİSA cihazı

### 3.4. TDAS Uygulaması

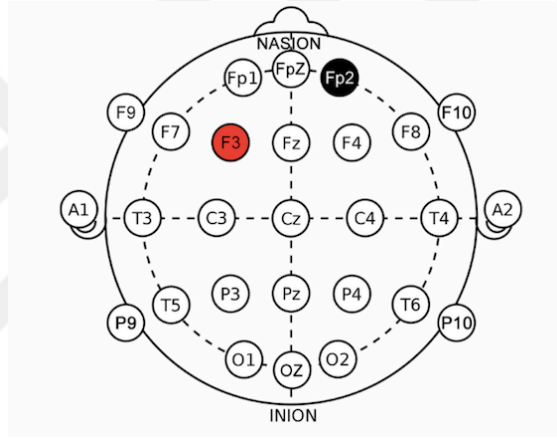
Menstrüasyondan iki gün önce veya 3 gün sonra olacak şekilde 5 günlük dönem içinde kan örneği alınan hastalara sonrasında TDAS uygulaması yapıldı. Uyarım için, NeuroConn DC-Stimulator Plus programlanabilir doğru akım stimülatörü kullanıldı (NeuroConn GmbH, Albert Einstein Str. 3, 98693 Ilmenau, Almanya) (Şekil 6-a). Uygulama öncesi elektrot yerleştirilecek cilt bölgesinde lezyon olmamasına dikkat edildi ve solüsyonla o bölge temizlendi. Hastalara günün hep aynı saatinde uygulama yapıldı. Koltuğa oturtulan hastanın, uluslararası 10-20 elektrot yerleştirme sistemine göre belirlenen bölgelerine tuzlu su ile ıslatılmış 2 tane 35 cm<sup>2</sup> (5x7 cm) boyutunda sünger elektrot yerleştirildi. Daha önce TDAS'da DLPFK uyarımı yapılmış çalışmalara benzer şekilde, aktif anodal elektrot sol DLPFK üzerine, referans olan katodal elektrot ise kontralateral supraorbital bölgeye koyuldu (Şekil 6-b, Şekil 6-c) (Andrade ve ark, 2017) (Sankarasubramanian ve ark, 2017).



Şekil 6-a: Çalışmada kullanılan TDAS cihazı



Şekil 6-b: TDAS uyarımı için, aktif anodal elektrotun (kırmızı) sol DLPFK üzerine, referans katodal (mavi) elektrotun kontralateral supraorbital bölgeye yerleştirilmiş hali



Şekil 6-c: F3 ve Fp2 elektrotlarının, uluslararası 10-20 elektrot yerleştirme sistemine göre yerleştirilmiş hali

TDAS, 20 dakika süreyle, 3 gün üst üste, 2 mA şiddetinde uygulandı. Hastaların hangi grupta olduklarını tahmin etmelerini güçleştirmek amacıyla, ‘sham’ uyarım verilenlere, aktif uyarım ile aynı lokasyonlara elektrot yerleştirilerek, uyarımın 10’ar sn. boyunca önce arttığı, sonra sabit kaldığı ve en son azalıp sonlandığı rampa yöntemi uygulandı. Uyarım 30. saniyede cihaza girilmiş olan protokole uygun olarak durduruldu. Uygulamanın güvenilirliği açısından, ‘sham’ grubuna aktif grup ile benzer şekilde kısa süreli uyarım verilmesi ve hastaların kısa süreli hafif kaşıntı hissi yaşamaması, hastanın hangi grupta olduğunu anlayamaması amacıyla körleme yöntemi olarak kullanılmaktadır (**Brunoni ve ark, 2012**). Uygulama sonrası hastalarda yan etki varlığı sorgulandı.

### 3.5. TDAS Uygulama Sonrası Dönem

Uygulama sonrası hastalardan 4 hafta süresince baş ağrısı günlüklerine atak sıklığı, şiddeti, karakteri, kullandıkları analjezik sayısı ve menstrüasyon sürelerini kaydetmeleri istendi. Üç günlük uygulamanın bitiminden 1 hafta sonra katılımcılar telefonla aranarak yan etki varlığı sorgulandı. Uygulamadan 4 hafta sonra kontrol için çağrılan hastalardan, CGRP ile östradiol-progesteron düzeylerini tayin etmek için ikinci kan örneği alındı. Örnekler -20 derecede saklandıktan sonra ELİSA yöntemi ile çalışıldı. Uygulamadan sonra hastaların doldurduğu baş ağrısı günlüklerinden atak sıklığı, şiddeti ve ağrı özellikleri ile migrene eşlik eden bulguları kaydedildi. Birinci ay kontrol MIDAS, SF-36, Beck Depresyon Ölçeği ve Beck Anksiyete Ölçeği'nin hastalar tarafından tekrar doldurulması istendi.

### 3.6. İstatistiksel Yöntemler

İstatistiksel analizler SPSS 20.0 yazılımı kullanılarak yapıldı. Sayısal verilerin Shapiro Wilk ve Kolmogorov Smirnov testi ile normal dağılımı olup olmadığı kontrol edildi.

Migren atak özellikleri (aylık atak sayısı, baş ağrılı gün sayısı, analjezik kullanımı, atak şiddeti ve süresi), anksiyete, depresyon ve yaşam kalitesi skorları, normal dağılım göstermediğinden aktif ve 'sham' grupları arasındaki başlangıçtaki farkı karşılaştırmak için Mann Whitney U, çoklu gruplar arası farkı karşılaştırmak için Kruskal Wallis ve post hoc Mann Whitney U testleri yapıldı.

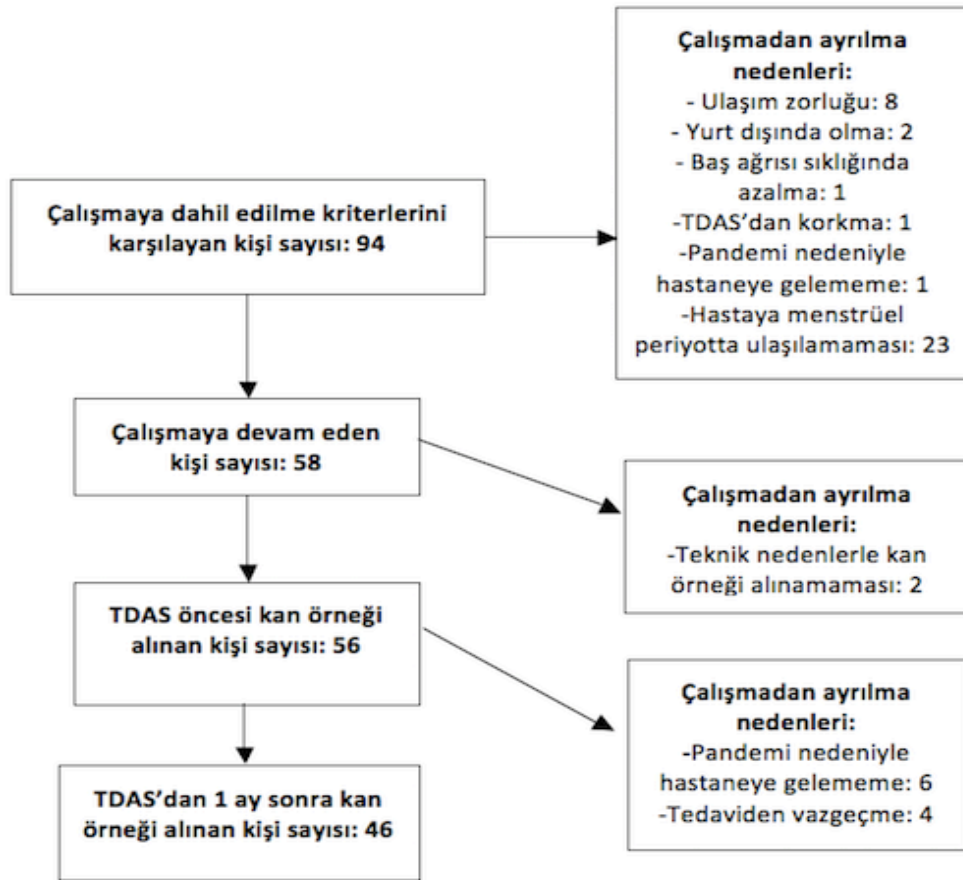
Aktif ve 'sham' grupta, baş ağrısı parametreleri, anksiyete, depresyon ve yaşam kalitesi skorlarının, TDAS öncesi ve sonrası karşılaştırması Wilcoxon testi ile yapıldı. TDAS öncesi östradiol ve progesteron değerleri Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. MM, menstrüel olmayan migren ve kontrol grubunun TDAS öncesi CGRP değerleri Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldı.

Gruplar arası TDAS öncesi ve sonrası karşılaştırmalar Mann Whitney U testi, aktif ve 'sham' grupların kendi TDAS öncesi değerlerine kıyasla karşılaştırması Wilcoxon testi ile yapıldı. Kategorik verilerin anlamlılığı ve gruplar arası yüzde oranlarının karşılaştırması için ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

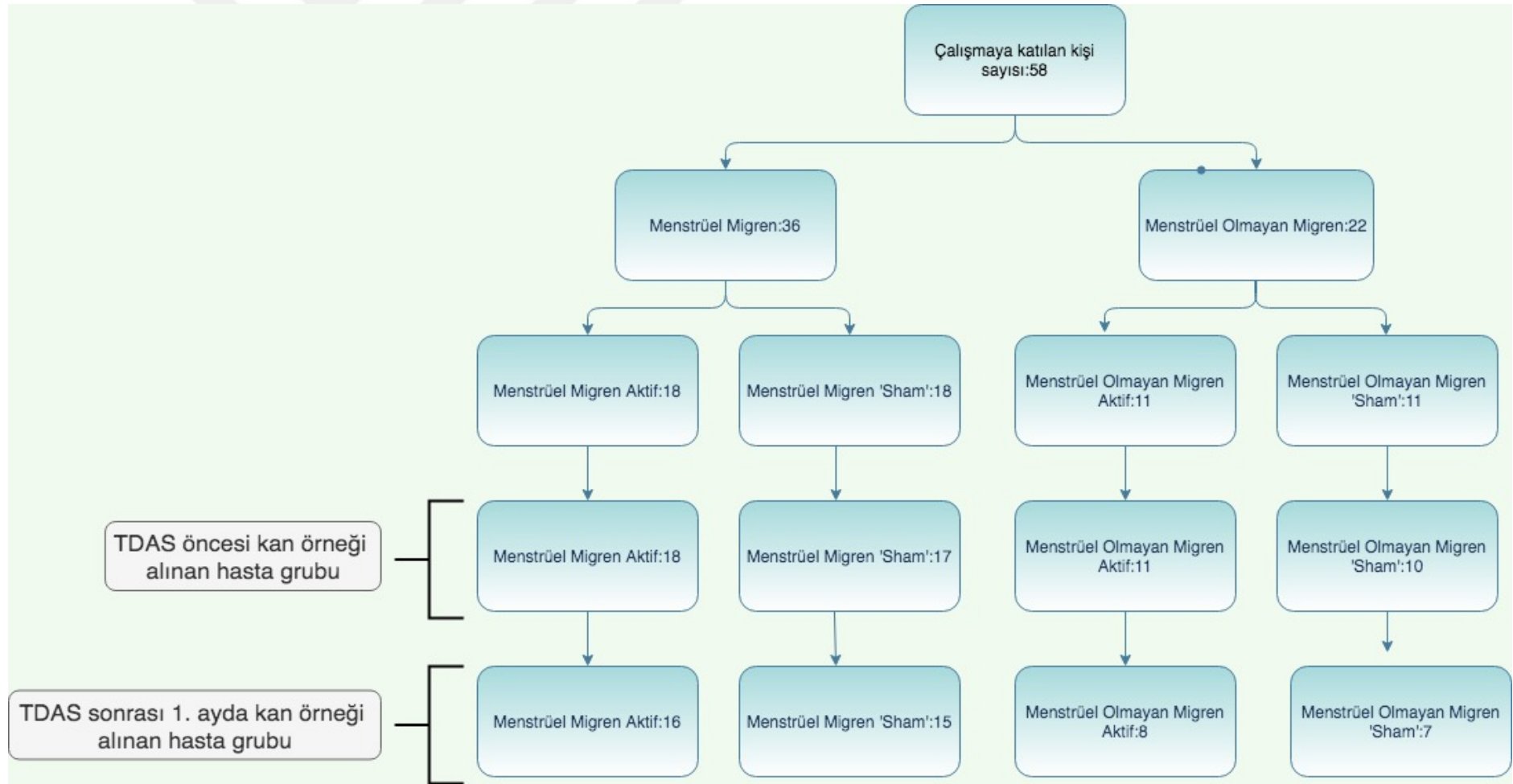
#### 4. BULGULAR

Çalışmaya dahil etme kriterlerine uygun 18-45 yaş arası 94 kadın hasta alındı. Akış şemasında belirtilen nedenlerle çalışmadan ayrılan hastalar sonrası, 36'sı MM ( $33,08 \pm 7,67$  yaş (min:19-max:45)), 22'si menstrüel olmayan migren (MM-) ( $29,68 \pm 9,63$  yaş (min:18-max:44)) olmak üzere 58 hasta ile çalışmaya devam edildi (Şekil 7). Toplam 25 gönüllü sağlıklı katılımcı da ( $31,68 \pm 7,76$  yaş (min:20-max:47)) kontrol grubuna alındı.

Hasta ve kontrol grubundan TDAS öncesi CGRP serum düzeylerini değerlendirmek üzere kan örneği alındı. İki hastanın kan örneğinin laboratuvardaki teknik nedenlerle çalışılamaması sonucu toplam 56 hastanın TDAS öncesi CGRP sonuçları değerlendirildi. Çalışmaya devam eden 46 hastadan TDAS uygulamasından 1 ay sonra ikinci kan örneği alındı (Şekil 8).



Şekil 7: Çalışmaya dahil edilen hasta sayıları



Şekil 8: Çalışmanın akış şeması

MM ve MM- şeklinde ikiye ayrılan gruplar kendi içlerinde bağımsız şekilde randomize edilerek aktif veya ‘sham’ gruplarına ayrıldı. Toplam 29 hastaya (%50) aktif, 29 hastaya (%50) sham TDAS uygulandı. Şekil 8 çalışma akış şemasını özetlemektedir.

#### 4.1. Hastaların Demografik Özellikleri

MM ve MM- iki ana grubun yaş ortalamaları, eğitim düzeyleri, vücut kitle indeksi, çocuk sahibi olma durumu, doğum kontrol yöntemi kullanma oranı benzerdi (Tablo 8). MM olan grupta hastaların %50,0’si bir işte çalışırken, MM- grupta ise hastaların %13,6 sı bir işte çalışıyordu (p:0,007).

Tablo 8: Menstrüel migrenli ve menstrüel olmayan migrenli hastaların demografik özelliklerinin karşılaştırılması

|                                          | <b>Menstrüel<br/>migren (n:36)</b> | <b>Menstrüel olmayan<br/>migren (n:22)</b> | <b>p değeri</b> |
|------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------|
| <b>Yaş*</b>                              | 33,08 ±7.67                        | 29,68±9.63                                 | ,165            |
| <b>Eğitim durumu**</b>                   |                                    |                                            |                 |
| İlköğretim                               | 14 (%38,9)                         | 3 (%13,6)                                  | ,91             |
| Lise                                     | 9 (%25)                            | 10 (%45,5)                                 |                 |
| Üniversite                               | 13 (%36,1)                         | 9 (%40,9)                                  |                 |
| <b>Çalışma durumu**</b>                  |                                    |                                            |                 |
| Öğrenci                                  | 3 (%8,3)                           | 7 (%31,8)                                  | ,007            |
| Ev hanımı                                | 15 (%41,7)                         | 12 (%54,5)                                 |                 |
| Bir işte çalışma                         | 18 (%50)                           | 3 (%13,6)                                  |                 |
| <b>Vücut kitle indeksi*</b>              | 23,66±4,31                         | 23,93±4,83                                 | ,829            |
| <b>Çocuk sahibi olma durumu**</b>        |                                    |                                            |                 |
| Evet                                     | 23 (63,9)                          | 11 (50)                                    | ,847            |
| Hayır                                    | 13 (36,1)                          | 11 (50)                                    |                 |
| <b>Doğum kontrol yöntemi kullanımı**</b> |                                    |                                            |                 |
| Evet                                     | 16 (44,4)                          | 4 (18,2)                                   | ,081            |
| Hayır                                    | 20 (55,6)                          | 18 (81,8)                                  |                 |
| <b>Menstrüel period (gün) *</b>          | 26,00±3,31                         | 25,09±3,11                                 | ,169            |

Sayısal veriler \*Mann Whitney U testi ile, kategorik veriler \*\*ki-kare testi ile karşılaştırıldı.

#### 4.2. Migren Atak Özellikleri

MM ve MM- hasta grubunda TDAS öncesi migren atak özellikleri karşılaştırıldığında; başağrılı gün sayısı, migren süresi, atak sayısı, şiddeti, tipi, yeri, eşlik eden bulantı/kusma, fonofobi ve fotofobi oranlarının benzer olduğu görüldü. En rahatsız edici semptom, profilaktik tedavi kullanımı, allodini varlığı, aylık ağrı kesici kullanımı ve ilaç aşırı kullanım başağrısı değişkenleri ile de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 9).

MM- grupta migren başlama yaşı daha erken ( $p:0,033$ ), aura varlığı daha fazlaydı ( $p:0,021$ ) (Tablo 9).

Tablo 9: Menstrüel migrenli ve menstrüel olmayan migrenli hastaların TDAS öncesi migren atak özelliklerinin karşılaştırılması

|                                      | Menstrüel<br>migren (n:36) | Menstrüel olmayan<br>migren (n:22) | p değeri |
|--------------------------------------|----------------------------|------------------------------------|----------|
| <b>Migren başlama yaşı/yıl*</b>      | 21,13 ± 6,83 (10-35)       | 17,45 ± 5,06 (9-30)                | ,033     |
| <b>Migren süresi/yıl*</b>            | 11,77 ± 7,04 (1-28)        | 12,22 ± 9,75 (1-31)                | ,885     |
| <b>Başağrılı gün sayısı/ay*</b>      | 9,38±5,47 (4-27)           | 9,72±6,40 (4-30)                   | ,916     |
| <b>Başağrısı atak sayısı/ay*</b>     | 6,52±2,84 (4-15)           | 6,68±2,43 (4-12)                   | ,600     |
| <b>Başağrısı atak süresi-saat/ay</b> | 197,13±151,12 (6-648)      | 219,72±227,67 (20-888)             | ,810     |
| <b>Başağrısı şiddeti*</b>            | 8,36±1,17                  | 8,00±1,60                          | ,404     |
| <b>Başağrısı tipi**</b>              |                            |                                    |          |
| Zonklayıcı                           | 29 (80,6)                  | 17 (77,3)                          | ,311     |
| Zonklayıcı olmayan                   | 7 (19,4)                   | 5 (22,7)                           |          |
| <b>Bulantı/Kusma**</b>               |                            |                                    |          |
| Hafif-Orta                           | 17 (47,2)                  | 7 (31,8)                           | ,252     |
| Ciddi                                | 19 (52,8)                  | 15 (68,2)                          |          |
| <b>Fotofobi**</b>                    |                            |                                    |          |
| Hafif-Orta                           | 7 (19,4)                   | 2 (9,1)                            | ,509     |
| Ciddi                                | 29 (80,6)                  | 20 (90,9)                          |          |
| <b>Fonofobi**</b>                    |                            |                                    |          |
| Hafif-Orta                           | 8 (22,2)                   | 5 (22,7)                           | ,964     |
| Ciddi                                | 28 (77,8)                  | 17 (77,3)                          |          |

|                                        |             |             |      |
|----------------------------------------|-------------|-------------|------|
| <b>En rahatsız edici semptom**</b>     |             |             | ,653 |
| Bulantı/kusma                          | 14 (38,9)   | 7 (31,8)    |      |
| Fotofobi                               | 12 (33,3)   | 10 (45,5)   |      |
| Fonofobi                               | 10 (27,8)   | 5 (22,7)    |      |
| <b>Başağrısı yerleşimi**</b>           |             |             |      |
| Sol taraf                              | 4 (11,1)    | 4 (18,2)    |      |
| Sağ taraf                              | 10 (27,8)   | 6 (27,3)    | ,866 |
| Sol veya sağ taraf                     | 16 (44,4)   | 8 (36,4)    |      |
| Sol ve sağ taraf                       | 6 (16,7)    | 4 (18,2)    |      |
| <b>Aura varlığı**</b>                  |             |             |      |
| Evet                                   | 4 (11,1)    | 8 (36,4)    | ,021 |
| Hayır                                  | 32 (88,9)   | 14 (63,6)   |      |
| <b>Profilaktik tedavi**</b>            |             |             |      |
| Evet                                   | 5 (13,9)    | 5 (22,7)    |      |
| Antidepresan                           | 4 (11,1)    | 4 (%18,2)   | ,412 |
| Beta-bloker                            | 1 (2,8)     | 1 (%4,5)    |      |
| Hayır                                  | 31 (86,1)   | 17 (77,3)   |      |
| <b>Ağrı kesici sayısı/ay*</b>          | 14,33±15,96 | 14,63±10,92 | ,573 |
| <b>İlaç aşırı kullanım başağrısı**</b> | 7 (19,4)    | 6 (27,3)    | ,488 |
| <b>Allodini varlığı**</b>              |             |             |      |
| Yok-hafif                              | 16 (44,5)   | 6 (27,2)    | ,433 |
| Orta-ciddi                             | 20 (55,5)   | 16 (72,8)   |      |

Sayısal veriler \*Mann Whitney U testi ile, kategorik veriler \*\*ki-kare testi ile karşılaştırıldı.

Çalışma sonlandırıldıktan sonra körlük bozularak kodlar açıldı ve MM ve MM- hastaları TDAS uygulamasına göre dört gruba ayrıldı:

- MM/a: Menstrüel migren aktif
- MM/s: Menstrüel migren ‘sham’
- MM-/a: Menstrüel olmayan migren aktif
- MM-/s: Menstrüel olmayan migren ‘sham’

Aktif ve ‘sham’ grupların TDAS öncesi ve sonrası migren atak özellikleri Tablo 10’da, aktif ve ‘sham’ uyarı almalarına göre dört gruba ayrılan MM ve MM- hastalarının TDAS öncesi ve sonrası migren atak özellikleri Tablo 11’de gösterilmiştir.



Tablo 10: Aktif ve ‘sham’ TDAS uyarımı alan iki grubun TDAS öncesi ve sonrası migren özelliklerinin karşılaştırılması

|                                 | Aktif (n:29)  |              | ‘Sham’ (n:29) |              | p değeri |      |                |                |
|---------------------------------|---------------|--------------|---------------|--------------|----------|------|----------------|----------------|
|                                 | TDAS öncesi   | TDAS sonrası | TDAS öncesi   | TDAS sonrası | p*       | p**  | p <sup>a</sup> | p <sup>b</sup> |
| <b>Migren atak sayısı/ay</b>    | 6,89±3,08     | 3,24±2,09    | 6,27±2,20     | 5,27±5,21    | ,600     | ,031 | <0,001         | ,031           |
| <b>Baş ağrılı gün sayısı/ay</b> | 10,75±6,63    | 3,89±2,84    | 8,27±4,58     | 7,79±6,21    | ,171     | ,004 | <0,001         | ,197           |
| <b>Analjezik sayısı/ay</b>      | 13,48±10,24   | 3,89±4,54    | 15,41±17,35   | 7,62±8,59    | ,981     | ,024 | <0,001         | <0,001         |
| <b>Ort. atak şiddeti</b>        | 8,31±1,31     | 4,31±2,03    | 8,13±1,40     | 6,17±1,98    | ,467     | ,003 | <0,001         | <0,001         |
| <b>Ort. atak süresi-saat/ay</b> | 250,58±213,91 | 38,89±55,46  | 160,82±133,20 | 69,37±96,03  | ,150     | ,087 | <0,001         | <0,001         |

Gruplar arası \*TDAS öncesi ve \*\*TDAS sonrası karşılaştırmalar Mann Whitney U testi ile; <sup>a</sup>Aktif ve <sup>b</sup>‘sham’ grupların kendi TDAS öncesi değerlerine kıyasla karşılaştırmalar Wilcoxon testi ile yapıldı.

TDAS: transkraniyal doğru akım uyarımı

Tablo 11: Menstrüel migren ve menstrüel olmayan migren hastalarının aktif ve ‘sham’ TDAS uyarımına göre, TDAS öncesi ve sonrası migren atak özelliklerinin karşılaştırılması

|                                 | Menstrüel Migren Aktif (n:18) |                | Menstrüel Migren ‘Sham’ (n:18) |              | Menstrüel Olmayan Migren Aktif (n:11) |              | Menstrüel Olmayan Migren ‘Sham’ (n:11) |              | p değeri |      |                |                |                |                |
|---------------------------------|-------------------------------|----------------|--------------------------------|--------------|---------------------------------------|--------------|----------------------------------------|--------------|----------|------|----------------|----------------|----------------|----------------|
|                                 | TDAS öncesi                   | TDAS sonrası   | TDAS öncesi                    | TDAS sonrası | TDAS öncesi                           | TDAS sonrası | TDAS öncesi                            | TDAS sonrası | p*       | p**  | p <sup>a</sup> | p <sup>b</sup> | p <sup>c</sup> | p <sup>d</sup> |
| <b>Migren atak sayısı/ay</b>    | 6,77±3,37                     | 3,50±1,97      | 6,27±2,27                      | 6,61±6,24    | 7,09±2,70                             | 2,81±2,31    | 6,27±2,19                              | 3,09±1,22    | ,863     | ,006 | <0,001         | <0,001         | <0,001         | <0,001         |
| <b>Baş ağrılı gün sayısı/ay</b> | 10,00±5,91                    | 4,38±2,93      | 8,77±5,10                      | 9,50±6,59    | 12,00±7,82                            | 3,09±2,62    | 7,45±3,67                              | 5,00±4,51    | ,463     | ,002 | <0,001         | <0,001         | <0,001         | <0,001         |
| <b>Analjezik sayısı/ay</b>      | 11,72±8,75                    | 4,00±3,74      | 16,94±20,81                    | 9,61±10,18   | 16,36±12,20                           | 3,72±5,83    | 4,36±3,44                              | 12,90±9,74   | ,876     | ,058 | <0,001         | <0,001         | <0,001         | <0,001         |
| <b>Ort. atak şiddeti</b>        | 8,55±0,70                     | 4,77±1,73      | 8,16±1,50                      | 6,38±1,97    | 7,90±1,92                             | 3,54±2,33    | 5,81±2,04                              | 8,09±1,30    | ,717     | ,010 | <0,001         | <0,001         | <0,001         | <0,001         |
| <b>Ort. atak süresi-saat/ay</b> | 226,1±152,6                   | 47,7±65,9<br>2 | 168,2±148,2                    | 75,4±108,98  | 290,63±292,7<br>3                     | 24,45±29,24  | 148,81±110,0<br>3                      | 59,54±73,89  | ,546     | ,191 | <0,001         | <0,001         | <0,001         | <0,001         |

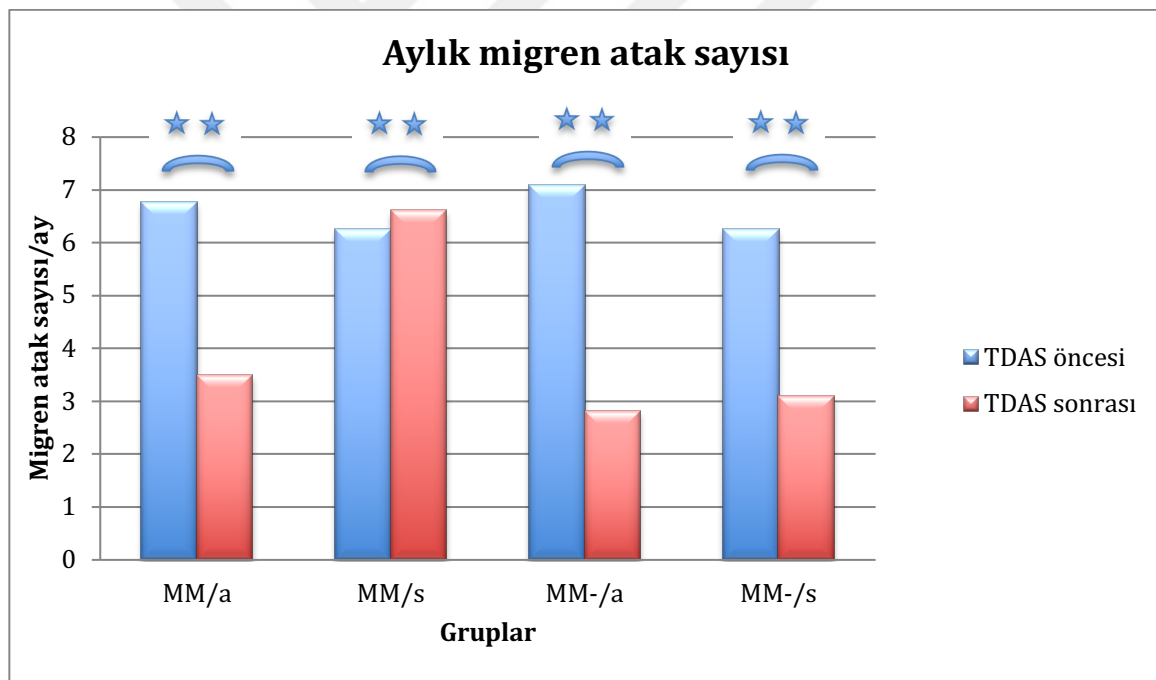
Gruplar arası \*TDAS öncesi ve \*\*TDAS sonrası karşılaştırmalar Kruskal Wallis ve “post hoc” Mann Whitney U testi ile; <sup>a</sup>Menstrüel migren aktif, <sup>b</sup>Menstrüel migren “sham”, <sup>c</sup>Menstrüel olmayan migren aktif ve <sup>d</sup>Menstrüel olmayan migren ‘sham’ gruplarının kendi başlangıç değerlerine göre TDAS sonrası değişimlerinin karşılaştırması Wilcoxon testi ile yapıldı.

TDAS: transkraniyal doğru akım stimülasyonu

#### 4.2.1. Aylık Migren Atak Sıklığı

TDAS öncesi MM ile MM- gruplarında aylık migren atak sayıları benzerdi (Tablo 9). TDAS öncesi ve sonrası migren atak sayısı hem aktif grupta ( $p<0,001$ ) ve hem de ‘sham’ grubunda ( $p:0,031$ ) azaldı. TDAS öncesi aktif ve ‘sham’ grubunda migren atak sayıları benzer iken, TDAS sonrası aktif grupta atak sayısındaki azalma ‘sham’ grubuna kıyasla anlamlı oranda daha fazlaydı ( $p:0,031$ ) (Tablo 10).

Aktif uyarım alan MM ve MM- hasta grubunda migren atak sayısında anlamlı azalma izlenirken (her iki grupta da  $p<0,001$ ), MM/s grubunda TDAS sonrasında aylık migren atak sıklığında artış ( $p<0,001$ ), MM-/s grubunda aylık atak sıklığında azalma mevcuttu ( $p<0,001$ ) (Tablo 11) (Şekil 9). Post-hoc analizlerde TDAS sonrası aylık migren atak sıklığı, MM-/a grubunda MM/s grubuna kıyasla anlamlı derecede düşüktü ( $p:0.013$ ).



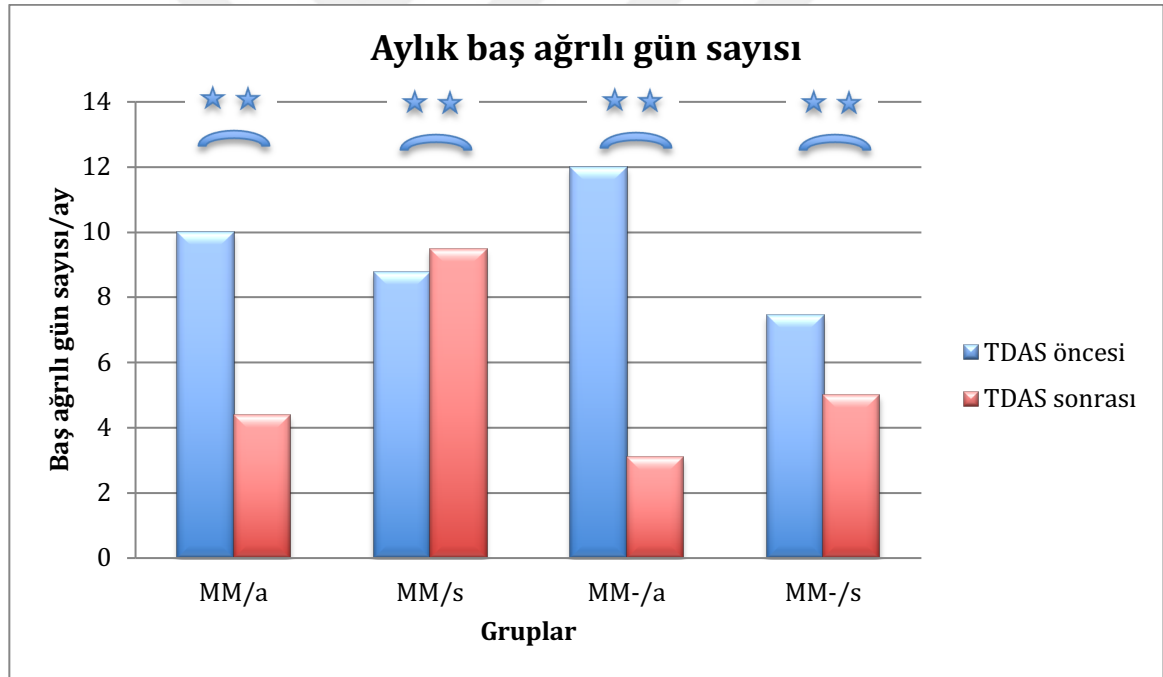
MM/a: menstrüel migren aktif, MM/s: menstrüel migren ‘sham’, MM-/a: menstrüel olmayan migren aktif, MM-/s: menstrüel olmayan migren ‘sham’ \*\*  $p<0,001$

Şekil 9: TDAS sonrası aylık migren atak sıklığı değişimi

#### 4.2.2. Aylık Başağrılı Gün Sayısı

TDAS öncesi MM ve MM- gruplarında aylık başağrılı gün sayıları benzerdi (Tablo 9). TDAS öncesi ve sonrası kıyaslandığında migren atak sayısı aktif grupta azalırken ( $p<0,001$ ), ‘sham’ grubunda değişiklik izlenmedi. TDAS öncesinde aktif ve ‘sham’ grubunda başağrılı gün sayısı benzer iken, TDAS sonrası aktif grupta başağrılı gün sayısındaki azalma ‘sham’ grubuna kıyasla daha fazlaydı ( $p:0,004$ ) (Tablo 10).

Aktif uyarım alan MM ve MM- hasta gruplarında migren atak sayısında anlamlı azalma izlenirken (her iki grupta da  $p<0,001$ ), MM/s grubunda TDAS sonrasında aylık başağrılı gün sayısında artış ( $p<0,001$ ), MM-/s grubunda aylık başağrılı gün sayısında azalma mevcuttu ( $p<0,001$ ) (Tablo 11) (Şekil 10). Post-hoc analizlerde aylık başağrılı gün sayısı, MM/s grubuna kıyasla MM-/a ( $p:0,002$ ) ve MM/a ( $p:0,031$ ) gruplarında anlamlı derecede düşüktü.



MM/a: menstrüel migren aktif, MM/s: menstrüel migren ‘sham’, MM-/a: menstrüel olmayan migren aktif, MM-/s: menstrüel olmayan migren ‘sham’ \*\*  $p<0,001$

Şekil 10: TDAS sonrası aylık başağrılı gün sayısının değişimi

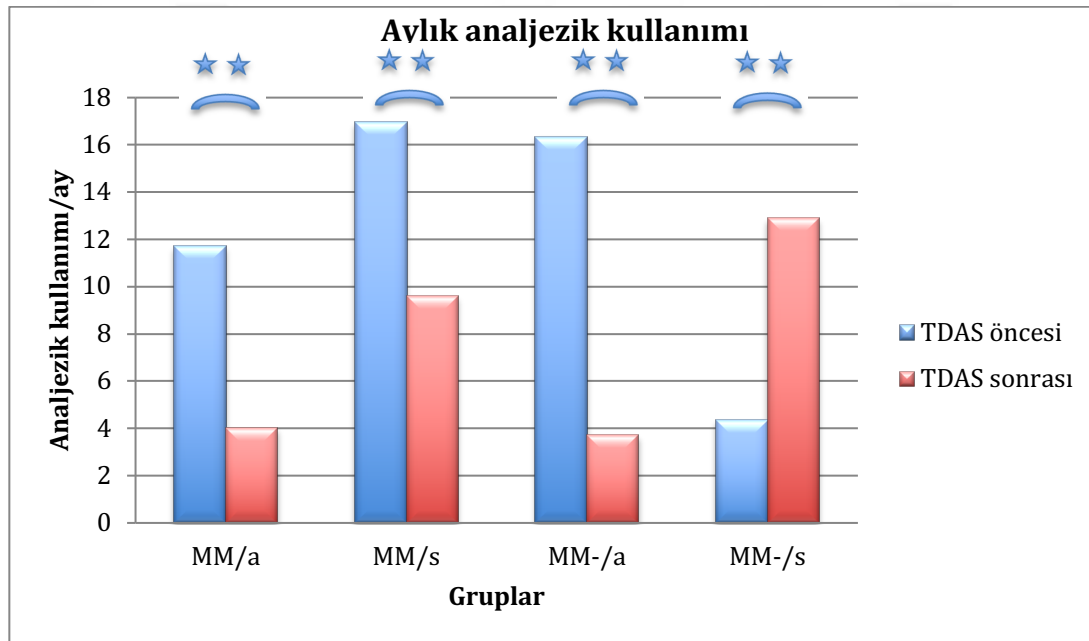
#### 4.2.3. Aylık Analjezik Kullanımı

TDAS öncesi MM ve MM- gruplarında aylık analjezik kullanım sayıları benzerdi (Tablo 9). TDAS öncesi ve sonrası kıyaslandığında aylık analjezik kullanımı

aktif ve ‘sham’ grubunda azalmıştı (her iki grupta  $p<0,001$ ). TDAS öncesinde aktif ve ‘sham’ grubunda aylık analjezik kullanım sayısı benzer iken, TDAS sonrası aktif grupta analjezik kullanımındaki azalma ‘sham’ grubuna kıyasla daha fazlaydı ( $p:0,024$ ) (Tablo 10).

Aktif uyarım alan MM ve MM- hasta gruplarında ve MM/s grubunda analjezik kullanımında anlamlı azalma izlenirken (tüm gruplarda  $p<0,001$ ), MM-/s grubunda ise analjezik kullanımında artış mevcuttu ( $p<0,001$ ) (Tablo 11) (Şekil 11).

İlaç aşırı kullanımı açısından MM/a grubunda 4 (%22,2), MM/s grubunda 3 (%16,7), MM-/a grubunda 5 (%45,5) ve MM-/s grubunda 1 (%9,1) hasta yer almaktaydı. Gruplar arasında ilaç aşırı kullanım başağrısı oranları benzerdi.



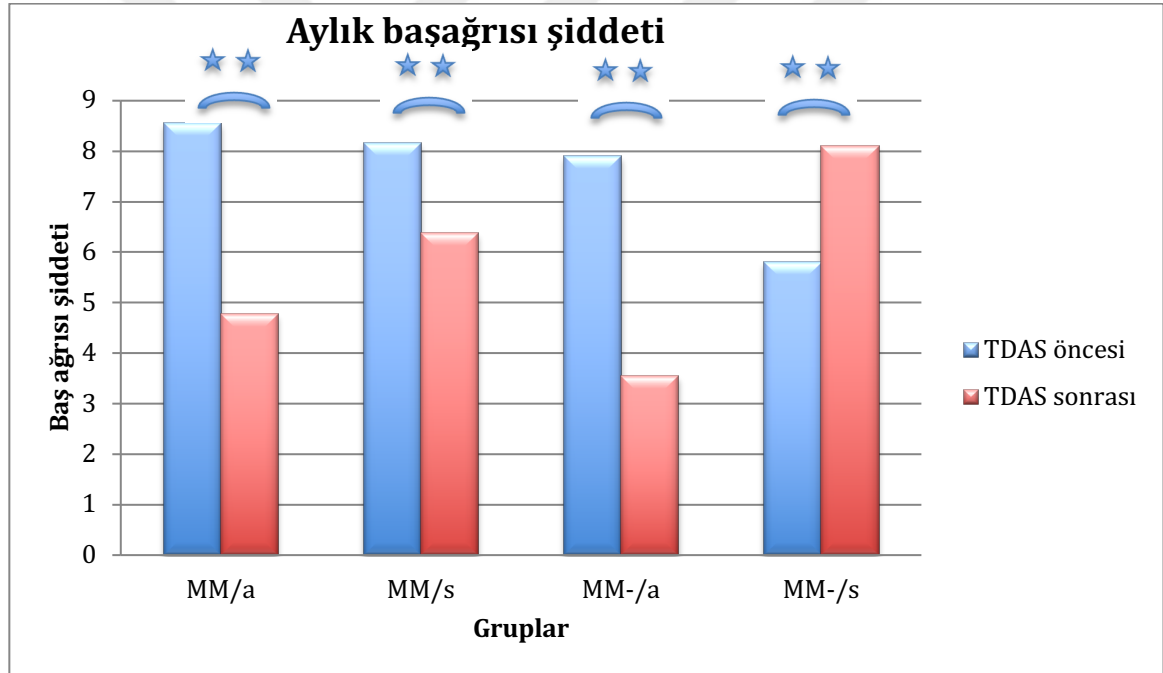
MM/a: menstrüel migren aktif, MM/s: menstrüel migren ‘sham’, MM-/a: menstrüel olmayan migren aktif, MM-/s: menstrüel olmayan migren ‘sham’ \*\*  $p<0,001$

Şekil 11: TDAS sonrası aylık analjezik kullanım sayısının değişimi

#### 4.2.4. Aylık Ortalama Atak Şiddeti

TDAS öncesi MM ve MM- gruplarında başağrısı atak şiddeti benzerdi (Tablo 9). TDAS öncesi ve sonrası kıyaslandığında başağrısı şiddeti aktif ve ‘sham’ grubunda azalmıştı (her iki grupta  $p<0,001$ ). TDAS öncesinde aktif ve ‘sham’ grubunda ortalama atak şiddeti benzer iken, TDAS sonrası aktif grupta analjezik kullanımındaki azalma ‘sham’ grubuna kıyasla daha fazlaydı ( $p:0,003$ ) (Tablo 10).

Aktif uyarım alan MM ve MM- hasta gruplarında ve MM/s grubunda ortalama atak şiddetinde anlamlı azalma izlenirken (her grupta  $p<0,001$ ), MM-/s grubunda ise atak şiddetinde artış mevcuttu ( $p<0,001$ ) (Tablo 11) (Şekil 12). Post-hoc analizlerde başağrısı ortalama atak şiddeti, MM-/a grupta MM/s grubuna kıyasla daha düşüktü ( $p:0,010$ ).



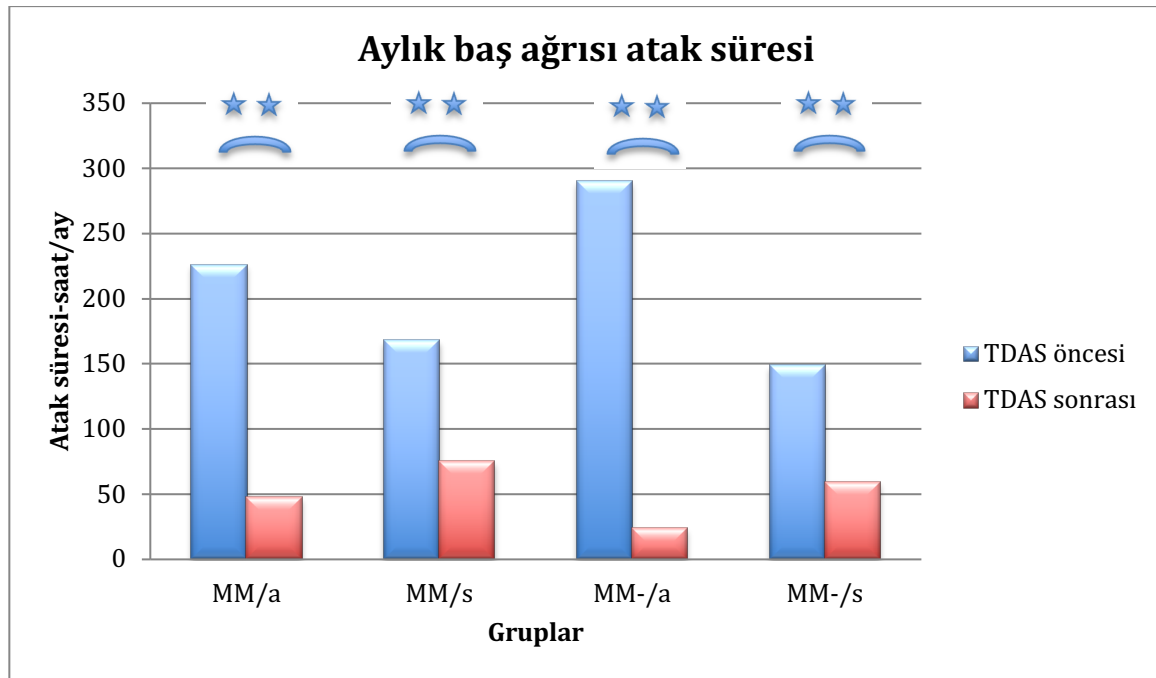
MM/a: menstrüel migren aktif, MM/s: menstrüel migren ‘sham’, MM-/a: menstrüel olmayan migren aktif, MM-/s: menstrüel olmayan migren ‘sham’ \*\*  $p<0,001$

Şekil 12: TDAS sonrası aylık başağrısı şiddeti değişimi

#### 4.2.5. Aylık Başağrısı Atak Süresi

TDAS öncesi MM ve MM- gruplarında aylık başağrısı atak süreleri benzerdi (Tablo 10). TDAS öncesi ve sonrası kıyaslandığında ise aylık başağrısı atak süresi hem aktif ve hem de ‘sham’ grubunda azalmıştı (her iki grupta  $p<0,001$ ). TDAS öncesinde ve sonrasında aktif ve ‘sham’ grubunda aylık başağrısı atak süresi benzerdi (Tablo 10).

Aktif uyarım alan MM ve MM- hasta gruplarında ortalama atak süresindeki azalma ‘sham’ grubuna kıyasla daha fazla olup, her dört grupta da başağrısı atak süresindeki azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,001$ ) (Tablo 11) (Şekil 13).



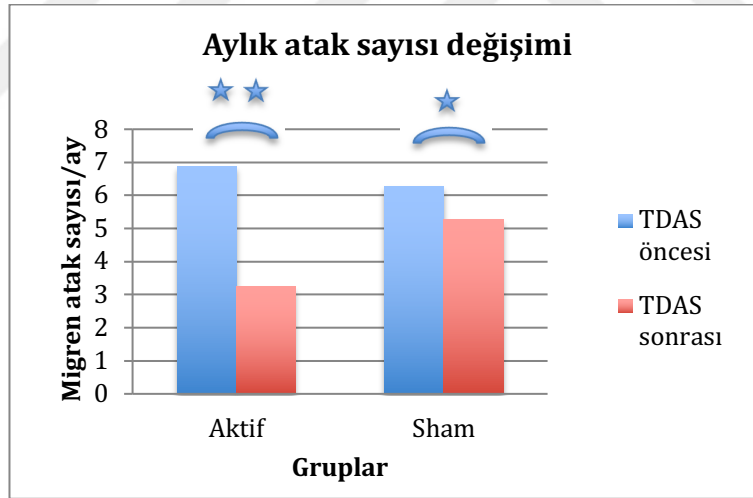
MM/a: menstrüel migren aktif, MM/s: menstrüel migren ‘sham’, MM-/a: menstrüel olmayan migren aktif, MM-/s: menstrüel olmayan migren ‘sham’ \*\*  $p<0,001$

Şekil 13: TDAS sonrası atak süresi değişimi

#### 4.2.6. Aktif ve ‘Sham’ Grupların Migren Atak Özelliklerinin Karşılaştırılması

TDAS uygulaması yapılan aktif ve ‘sham’ grupları kıyaslandığında, TDAS öncesinde aylık migren atak sayısı, başağrılı gün sayısı ve analjezik kullanım sayısı ile ortalama atak şiddetinin ve aylık başağrısı süresinin benzer olduğu görüldü (Tablo 10). TDAS uygulaması sonrasında aktif grupta, aylık migren atak sayısı ( $p:0,031$ ), başağrılı gün sayısı ( $p:0,004$ ), analjezik kullanım sayısı ( $p:0,024$ ) ile ortalama atak şiddetinin ( $p:0,003$ ) ‘sham’ grubuna göre anlamlı derecede azaldığı izlendi. Aylık başağrısı süresi her iki grupta benzerdi (Tablo 10).

Aktif ve ‘sham’ gruplarının kendi içlerinde, TDAS öncesi ve sonrası değerleri karşılaştırıldığında aktif grupta aylık migren atak sayısı, başağrılı gün sayısı, analjezik sayısı, atak şiddeti ve süresi parametrelerinin tümüne azalma izlenirken (her grup için  $p<0,001$ ), ‘sham’ grubunda sadece başağrılı gün sayısında izlenen azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi. ‘Sham’ grubunda migren atak sayısında ( $p:0,031$ ), analjezik sayısında, atak şiddetinde ve süresinde (her grup için  $p<0,001$ ) anlamlı derecede azalma mevcuttu (Tablo 10) (Şekil 14 a-b-c-d-e).



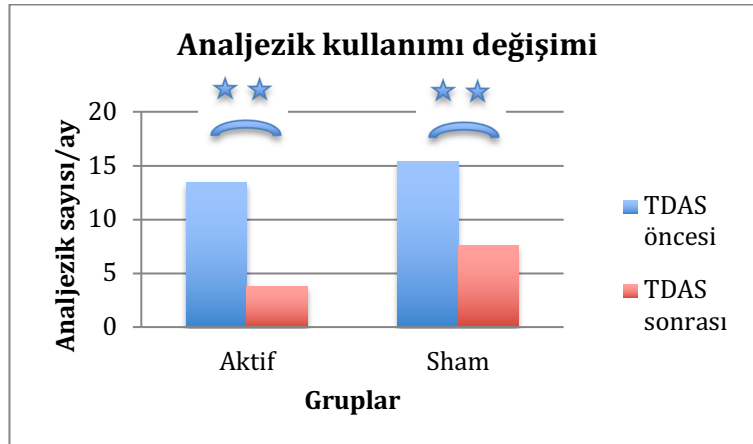
Karşılaştırmalar Wilcoxon testi ile yapıldı. \*  $p<0,05$  \*\*  $p<0,001$

Şekil 14-a: Aktif ve 'sham' grupları arasında aylık atak sayısının değişimi



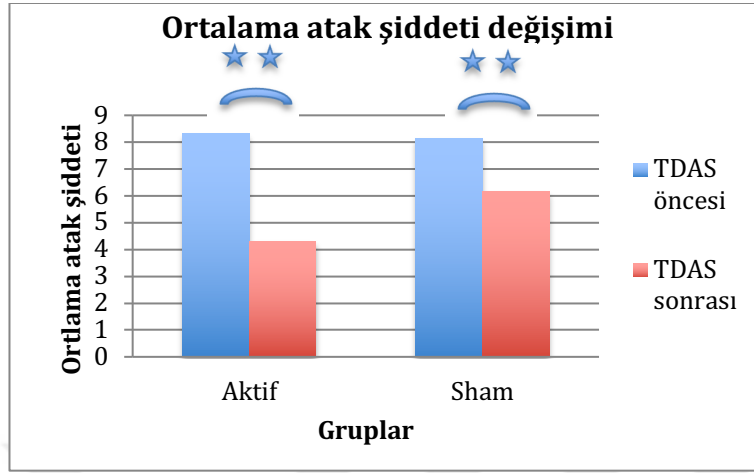
Karşılaştırmalar Wilcoxon testi ile yapıldı. \*\*  $p < 0,001$

Şekil 14-b: Aktif ve 'sham' grupları arasında aylık baş ağrılı gün sayısının değişimi



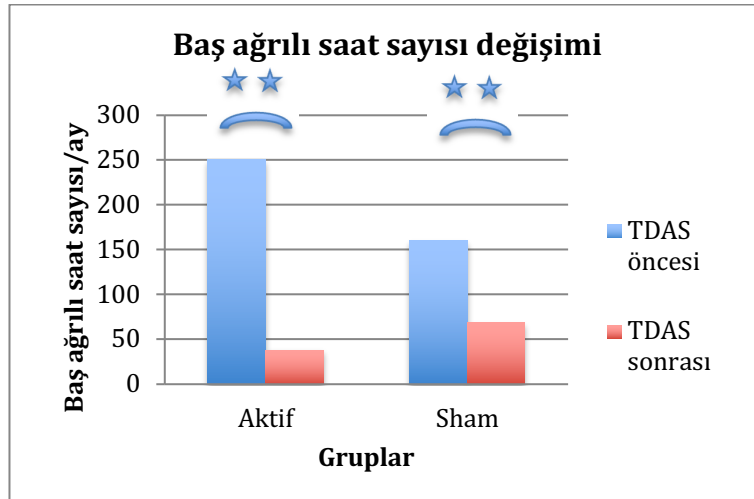
Karşılaştırmalar Wilcoxon testi ile yapıldı. \*\*  $p < 0,001$

Şekil 14-c: Aktif ve 'sham' grupları arasında aylık analjezik kullanımının değişimi



Karşılaştırmalar Wilcoxon testi ile yapıldı. \*\*  $p < 0,001$

Şekil 14-d: Aktif ve 'sham' grupları arasında aylık atak şiddetinin değişimi



Karşılaştırmalar Wilcoxon testi ile yapıldı. \*\*  $p < 0,001$

Şekil 14-e: Aktif ve 'sham' grupları arasında aylık başağrılı saat sayısının değişim

### 4.3. Klinik Testlerin Değerlendirilmesi

#### 4.3.1. MIDAS Ölçeği

MM ve MM- hasta gruplarının TDAS öncesi MIDAS skorları arasında anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 12).

Tablo 12: Menstrüel migren ve menstrüel olmayan migreni olan hastaların TDAS öncesi MIDAS skorlarının karşılaştırılması

| MIDAS  | Menstrüel migren<br>(n:36) (%) | Menstrüel olmayan<br>migren (n:22) (%) | p değeri? |
|--------|--------------------------------|----------------------------------------|-----------|
| Evre-1 | 3-8,3                          | -                                      | ,248      |
| Evre-2 | 2-5,6                          | 1-4,5                                  |           |
| Evre-3 | 5-13,9                         | 7-31,8                                 |           |
| Evre-4 | 26-72,2                        | 14-63,6                                |           |

Kategorik verilerin karşılaştırılması ki-kare testi ile yapıldı

MIDAS: migren dizabilite değerlendirme skoru

Aktif ve ‘sham’ uyarı alan hasta gruplarının TDAS öncesi ve sonrası MIDAS skorları benzerdi (Tablo 13).

Tablo 13: Aktif ve ‘sham’ TDAS uyarımı alan grupların TDAS öncesi ve sonrası MIDAS skorlarının karşılaştırılması

| MIDAS  | Aktif (n:29) (%) |                 | ‘Sham’ (n:29) (%) |                 | p değeri |      |
|--------|------------------|-----------------|-------------------|-----------------|----------|------|
|        | TDAS<br>öncesi   | TDAS<br>sonrası | TDAS<br>öncesi    | TDAS<br>sonrası | p*       | p**  |
| Evre-1 | 2-6,9            | 12-41,4         | 1-3,4             | 8-27,6          | ,440     | ,416 |
| Evre-2 | 1-3,4            | 11-37,9         | 2-6,9             | 11-37,9         |          |      |
| Evre-3 | 5-17,2           | 5-17,2          | 7-24,1            | 7-24,1          |          |      |
| Evre-4 | 21-72,4          | 1-3,4           | 19-65,5           | 3-10,3          |          |      |

\*TDAS öncesi ve \*\*TDAS sonrası gruplar arası karşılaştırmalar ki-kare testi ile yapıldı

MIDAS: migren dizabilite değerlendirme skoru, TDAS: transkraniyal doğru akım uyarımı

MM ve MM- hastalarda TDAS uyarımına göre aktif ve 'sham' uyarım alan dört grupta uyarım öncesi ve sonrası MIDAS değerleri karşılaştırıldığında da anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 14).

Tablo 14: Menstrüel migren ve menstrüel olmayan migren hasta gruplarında aktif ve ‘sham’ uyarımı alan dört alt grupta TDAS öncesi ve sonrası MIDAS skorlarının karşılaştırılması

| MIDAS  | Menstrüel Migren Aktif (n:18) |              | Menstrüel Migren ‘Sham’ (n:18) |              | Menstrüel Olmayan Migren Aktif (n:11) |              | Menstrüel Olmayan Migren ‘Sham’ (n:11) |              | p değeri |      |                |                |                |                |
|--------|-------------------------------|--------------|--------------------------------|--------------|---------------------------------------|--------------|----------------------------------------|--------------|----------|------|----------------|----------------|----------------|----------------|
|        | TDAS öncesi                   | TDAS sonrası | TDAS öncesi                    | TDAS sonrası | TDAS öncesi                           | TDAS sonrası | TDAS öncesi                            | TDAS sonrası | p*       | p**  | p <sup>a</sup> | p <sup>b</sup> | p <sup>c</sup> | p <sup>d</sup> |
| Evre-1 | 2-11,1                        | 7-38,9       | 1-5,6                          | 5-27,8       | -                                     | 5-45,5       | -                                      | 3-27,3       |          |      |                |                |                |                |
| Evre-2 | -                             | 7-38,9       | 2-11,1                         | 7-38,9       | 1-9,1                                 | 4-36,4       | -                                      | 4-36,4       | ,248     | ,937 | ,622           | ,748           | ,091           | ,284           |
| Evre-3 | 2-11,1                        | 3-16,7       | 3-16,7                         | 4-22,2       | 3-27,3                                | 2-18,2       | 4-36,4                                 | 3-27,3       |          |      |                |                |                |                |
| Evre-4 | 14-77,8                       | 1-5,6        | 12-66,7                        | 2-11,1       | 7-63,6                                | -            | 7-63,6                                 | 1-9,1        |          |      |                |                |                |                |

Gruplar arası \*TDAS öncesi ve \*\*TDAS sonrası karşılaştırmalar ile; <sup>a</sup>Menstrüel migren aktif, <sup>b</sup>Menstrüel migren “sham, <sup>c</sup>Menstrüel olmayan migren aktif ve <sup>d</sup>Menstrüel olmayan migren ‘sham’ gruplarının kendi başlangıç değerlerine göre TDAS sonrası değişimlerinin karşılaştırması ki-kare testi ile yapıldı.

MIDAS: migren dizabilite değerlendirme skoru, TDAS: transkraniyal doğru akım uyarımı

#### 4.3.2. Depresyon ve Anksiyete Ölçekleri

MM ve MM- TDAS öncesinde hastaların depresyon ve anksiyete puanları arasında anlamlı fark izlenmedi (Tablo 15).

Tablo 15: Menstrüel migren ve menstrüel olmayan migreni olan hastaların depresyon ve anksiyete puanlarının TDAS öncesi karşılaştırılması

Karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi ile yapıldı

|                 | <b>Menstrüel<br/>migren (n:36)</b> | <b>Menstrüel olmayan<br/>migren (n:22)</b> | <b>p değeri</b> |
|-----------------|------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------|
| Depresyon puanı | 13,94±8,22                         | 13,95±7,99                                 | ,736            |
| Anksiyete puanı | 14,13±8,21                         | 12,90±8,74                                 | ,682            |

Aktif ve ‘Sham’ grubun TDAS öncesi ve sonrası depresyon ve anksiyete puanları benzerdi. Aktif ve ‘Sham’ gruplarda TDAS öncesi ve sonrası kıyaslandığında depresyon puanlarında anlamlı azalma izlendi (sırasıyla p:0,002 ve p:0,007). Anksiyete puanları ise aktif grupta TDAS öncesi ve sonrası kıyaslandığında düşerken (p:0,039), ‘sham’ grubunda ise benzerdi (Tablo 16).

Tablo 16: Aktif ve ‘sham’ TDAS uyarımı alan grubun, TDAS öncesi ve sonrası depresyon ve anksiyete puanlarının karşılaştırılması

|                 | Aktif (n:29) |              | ‘Sham’ (n:29) |              | p değeri |      |                |                |
|-----------------|--------------|--------------|---------------|--------------|----------|------|----------------|----------------|
|                 | TDAS öncesi  | TDAS sonrası | TDAS öncesi   | TDAS sonrası | p*       | p**  | p <sup>a</sup> | p <sup>b</sup> |
| Depresyon puanı | 12,31±6,40   | 9,96±7,83    | 15,58±9,26    | 10,72±6,60   | ,141     | ,342 | ,002           | ,007           |
| Anksiyete puanı | 12,86±7,78   | 9,65±7,08    | 14,48±8,97    | 11,20±7,94   | ,478     | ,427 | ,039           | ,104           |

Gruplar arası \*TDAS öncesi ve \*\*TDAS sonrası karşılaştırmalar Mann Whitney U testi ile; <sup>a</sup>Aktif ve <sup>b</sup>‘sham’ grupların kendi TDAS öncesi değerlerine kıyasla karşılaştırmalar Wilcoxon testi ile yapıldı.

TDAS: transkraniyal doğru akım uyarımı

Aktif ve ‘sham’ TDAS uyarımı alan MM ve MM- gruplarında TDAS öncesi ve sonrası depresyon ve anksiyete değerleri karşılaştırıldığında, her dört grupta depresyon puanlarının (her biri için  $p < 0,001$ ) ve anksiyete puanlarının (her biri için  $p: 0,007$ ) azaldığı görüldü (Tablo 17)

Tablo 17: Aktif ve ‘sham’ TDAS uyarımı alan MM ve MM- grupta TDAS öncesi ve sonrası depresyon ve anksiyete değerlerinin karşılaştırılması

|                 | Menstrüel Migren Aktif (n:18) |              | Menstrüel Migren ‘Sham’ (n:18) |              | Menstrüel Olmayan Migren Aktif (n:11) |              | Menstrüel Olmayan Migren ‘Sham’ (n:11) |              | p değeri |      |                |                |                |                |
|-----------------|-------------------------------|--------------|--------------------------------|--------------|---------------------------------------|--------------|----------------------------------------|--------------|----------|------|----------------|----------------|----------------|----------------|
|                 | TDAS öncesi                   | TDAS sonrası | TDAS öncesi                    | TDAS sonrası | TDAS öncesi                           | TDAS sonrası | TDAS öncesi                            | TDAS sonrası | p*       | p**  | p <sup>a</sup> | p <sup>b</sup> | p <sup>c</sup> | p <sup>d</sup> |
| Depresyon puanı | 12,55±6,74                    | 11,27±8,50   | 15,33±9,46                     | 12,55±7,18   | 11,90±6,09                            | 7,81±7,45    | 16,00±9,37                             | 7,72±4,26    | ,512     | ,088 | <0,001         | <0,001         | <0,001         | <0,001         |
| Anksiyete puanı | 13,94±8,35                    | 9,83±6,82    | 14,33±8,30                     | 12,44±7,98   | 11,09±6,72                            | 9,36±7,81    | 14,72±10,39                            | 9,18±7,80    | ,799     | ,486 | ,007           | ,007           | ,007           | ,007           |

Gruplar arası \*TDAS öncesi ve \*\*TDAS sonrası karşılaştırmalar Kruskal Wallis testi ile; <sup>a</sup>Menstrüel migren aktif, <sup>b</sup>Menstrüel migren ‘sham’, <sup>c</sup>Menstrüel olmayan migren aktif ve <sup>d</sup>Menstrüel olmayan migren ‘sham’ gruplarının kendi başlangıç değerlerine göre TDAS sonrası değişimlerinin karşılaştırması Wilcoxon testi ile yapıldı.

TDAS: transkraniyal doğru akım uyarımı

#### 4.3.3. Yaşam Kalitesi Değerlendirme Ölçeği

MM ve MM- gruplarda TDAS öncesi kısa form-36 (short form, SF-36) ile değerlendirilen 9 yaşam kalitesi parametresinde farklılık izlenmedi (Tablo 18)

Tablo 18: Menstrüel migreni ve menstrüel olmayan migreni olan gruplarda TDAS öncesi SF-36 puanlarının karşılaştırılması

|     | Menstrüel<br>migren (n:36) | Menstrüel olmayan<br>migren (n:22) | p değeri |
|-----|----------------------------|------------------------------------|----------|
| FF  | 74,86±18,10                | 78,40±22,00                        | ,342     |
| RLF | 54,16±37,55                | 45,45±44,07                        | ,425     |
| RLE | 56,48±42,03                | 57,57±45,05                        | ,872     |
| EN  | 46,52±18,47                | 42,50±17,77                        | ,411     |
| EW  | 56,33±17,27                | 49,81±20,82                        | ,221     |
| SF  | 57,63±17,74                | 52,84±26,42                        | ,374     |
| P   | 39,86±20,66                | 33,86±17,33                        | ,276     |
| GS  | 45,69±19,79                | 45,90±22,60                        | ,741     |
| SD  | 41,66±22,36                | 39,77±26,34                        | ,637     |

\*Karşılaştırmalar ‘Mann-Whitney U’ testi ile yapıldı.

SF-36: short form 36, FF: fiziksel fonksiyon, RLF: fiziksel sağlık sorunlarına bağlı rol kısıtlılıkları, RLE: emosyonel sorunlara bağlı rol kısıtlılıkları, En: enerji, EW: emosyonel iyilik hali, SF: sosyal fonksiyon, P: ağrı, GS: sağlığın genel algılanması, SD: sağlık değişimi

TDAS öncesi ve sonrası aktif ve ‘sham’ grubunda SF-36’nın tüm parametreleri arasında farklılık izlenmedi (Tablo 19). Aktif grupta TDAS öncesi ve sonrası kıyaslandığında, enerji skorunda azalma (p:0,039), emosyonel iyilik (p:0,001), sosyal fonksiyon (p:0,013) ve ağrı (p:0,012) skorlarında artış görüldü. ‘Sham’ grubunda TDAS öncesi ve sonrası kıyaslandığında, emosyonel sorunlara bağlı rol kısıtlılıkları (p:0,021), sosyal fonksiyon (p:0,004), ağrı (0,018), sağlığın genel algılanması (p: 0,004) ve sağlık değişimi (p:0,02) skorlarında artış izlendi (Tablo 19).

Tablo 19: Aktif ve ‘sham’ TDAS uyarımı alan grubun, TDAS öncesi ve sonrası SF-36 puanlarının karşılaştırılması

|     | Aktif (n:29) |              | ‘Sham’ (n:29) |              | p değeri |      |                |                |
|-----|--------------|--------------|---------------|--------------|----------|------|----------------|----------------|
|     | TDAS öncesi  | TDAS sonrası | TDAS öncesi   | TDAS sonrası | p*       | p**  | p <sup>a</sup> | p <sup>b</sup> |
| FF  | 80,17±18,24  | 84,82±18,29  | 72,24±20,33   | 77,93±18,58  | ,125     | ,085 | ,201           | ,096           |
| RLF | 54,31±39,56  | 65,51±36,23  | 47,41±40,83   | 50,86±46,04  | ,533     | ,298 | ,213           | ,597           |
| RLE | 64,37±39,77  | 78,16±32,46  | 49,42±45,09   | 67,81±40,32  | ,234     | ,382 | ,154           | ,021           |
| EN  | 55,86±19,73  | 46,37±17,72  | 43,62±18,79   | 50,86±23,18  | ,558     | ,217 | ,039           | ,351           |
| EW  | 52,82±15,09  | 64,82±14,55  | 54,89±22,11   | 61,10±20,19  | ,925     | ,526 | ,001           | ,187           |
| SF  | 59,91±22,00  | 76,72±25,81  | 51,72±20,24   | 68,96±24,23  | ,152     | ,149 | ,013           | ,004           |
| P   | 36,89±19,74  | 53,18±28,39  | 38,27±19,64   | 50,42±25,58  | ,690     | ,701 | ,012           | ,018           |
| GS  | 48,27±19,23  | 52,58±16,93  | 43,27±22,13   | 52,58±24,33  | ,395     | ,755 | ,173           | ,004           |
| SD  | 41,37±23,41  | 52,93±29,56  | 40,51±24,47   | 54,31±29,93  | ,777     | ,879 | ,096           | ,020           |

Gruplar arası \*TDAS öncesi ve \*\*TDAS sonrası karşılaştırmalar Mann Whitney U testi ile; <sup>a</sup>Aktif ve <sup>b</sup>‘sham’ grupların kendi TDAS öncesi değerlerine kıyasla karşılaştırmalar Wilcoxon testi ile yapıldı.

SF-36: short form 36, FF: fiziksel fonksiyon, RLF: fiziksel sağlık sorunlarına bağlı rol kısıtlılıkları, RLE: emosyonel sorunlara bağlı rol kısıtlılıkları, En: enerji, EW: emosyonel iyilik hali, SF: sosyal fonksiyon, P: ağrı, GS: sağlığın genel algılanması, SD: sağlık değişimi, TDAS: transkraniyal doğru akım uyarımı

TDAS sonrası dört alt grup karşılaştırıldığında, sadece fiziksel sağlık sorunlarına bağlı rol kısıtlılıklarında değişim izlenmedi. MM/s grubunda enerji skorunda TDAS sonrası azalma izlenirken, diğer tüm SF-36 yaşam kalitesi parametrelerinde dört grupta da artış izlendi (Tablo 20)

Tablo 20: Menstrüel migreni ve menstrüel olmayan migreni olan hastaların TDAS uyarımına göre TDAS öncesi ve sonrası SF-36 skorlarının karşılaştırılması

|     | Menstrüel Migren |             | Menstrüel Migren |             | Menstrüel Olmayan   |             | Menstrüel Olmayan    |             | p değeri |      |                |                |                |                |
|-----|------------------|-------------|------------------|-------------|---------------------|-------------|----------------------|-------------|----------|------|----------------|----------------|----------------|----------------|
|     | Aktif (n:18)     |             | 'Sham' (n:18)    |             | Migren Aktif (n:11) |             | Migren 'Sham' (n:11) |             | p*       | p**  | p <sup>a</sup> | p <sup>b</sup> | p <sup>c</sup> | p <sup>d</sup> |
|     | TDAS             | TDAS        | TDAS             | TDAS        | TDAS                | TDAS        | TDAS                 | TDAS        |          |      |                |                |                |                |
|     | öncesi           | sonrası     | öncesi           | sonrası     | öncesi              | sonrası     | öncesi               | sonrası     |          |      |                |                |                |                |
| FF  | 81,66±14,65      | 85,83±15,83 | 68,05±19,03      | 73,05±20,73 | 77,72±23,59         | 83,18±22,50 | 79,09±21,42          | 85,90±11,13 | ,190     | ,136 | ,035           | ,035           | ,035           | ,035           |
| RLF | 56,94±36,18      | 62,50±37,62 | 51,38±39,73      | 50,00±47,74 | 50,00±46,09         | 70,45±35,03 | 40,90±43,63          | 52,27±43,35 | ,790     | ,709 | ,216           | ,216           | ,216           | ,216           |
| RLE | 68,52±35,19      | 75,92±33,93 | 44,44±45,73      | 57,40±42,48 | 57,58±47,35         | 81,82±31,13 | 57,57±44,95          | 84,85±31,13 | ,490     | ,242 | ,011           | ,011           | ,011           | ,011           |
| EN  | 48,33±18,14      | 55,27±18,18 | 44,72±19,13      | 46,11±23,48 | 43,18±17,35         | 56,81±22,94 | 41,81±19,00          | 58,63±21,45 | ,789     | ,267 | ,027           | ,027           | 0,27           | 0,27           |
| EW  | 55,33±14,79      | 63,77±13,95 | 57,33±19,83      | 55,33±20,86 | 48,72±15,36         | 66,54±16,02 | 50,90±25,92          | 70,54±15,62 | ,679     | ,155 | ,001           | ,001           | ,001           | ,001           |
| SF  | 61,80±20,32      | 71,52±27,72 | 53,47±14,09      | 64,58±24,34 | 56,81±25,22         | 85,22±20,78 | 48,86±28,20          | 76,13±23,35 | ,407     | ,118 | <0,001         | <0,001         | <0,001         | <0,001         |
| P   | 41,11±20,47      | 53,75±24,54 | 38,61±21,37      | 45,40±26,70 | 30,30±17,17         | 52,27±35,09 | 37,72±17,40          | 58,63±22,37 | ,497     | ,531 | ,001           | ,001           | ,001           | ,001           |
| GS  | 51,11±15,86      | 52,50±11,53 | 40,27±22,19      | 46,94±23,71 | 43,63±23,88         | 52,72±24,01 | 48,18±22,16          | 61,81±23,48 | ,471     | ,271 | ,004           | ,004           | ,004           | ,004           |
| SD  | 44,44±20,21      | 51,94±29,36 | 38,88±24,58      | 48,61±26,39 | 36,36±28,20         | 54,54±31,26 | 43,18±25,22          | 63,63±34,21 | ,624     | ,711 | ,006           | ,006           | ,006           | ,006           |

Gruplar arası \*TDAS öncesi ve \*\*TDAS sonrası karşılaştırmalar Kruskal Wallis testi ile; <sup>a</sup>Menstrüel migren aktif, <sup>b</sup>Menstrüel migren “sham, <sup>c</sup>Menstrüel olmayan migren aktif ve <sup>d</sup>Menstrüel olmayan migren ‘sham’ gruplarının kendi başlangıç değerlerine göre TDAS sonrası değişimlerinin karşılaştırması Wilcoxon testi ile yapıldı.

SF-36: short form 36, FF: fiziksel fonksiyon, RLF: fiziksel sağlık sorunlarına bağlı rol kısıtlılıkları, RLE: emosyonel sorunlara bağlı rol kısıtlılıkları, En: enerji, EW: emosyonel iyilik hali, SF: sosyal fonksiyon, P: ağrı, GS: sağlığın genel algılanması, SD:s ağırlık değişimi, TDAS: transkraniyal doğru akım uyarımı

#### 4.4. Yan Etkiler

Menstrüel migrenli ve menstrüel olmayan migreni olan gruplarda, hiçbir hastada yan etki nedeniyle uygulama durdurulmadı, hastalar çalışmadan ayrıldı. Hastalarda tıbbi müdahale gerektirecek yan etki izlenmedi. TDAS uygulanan aktif ve ‘sham’ hasta gruplarında yan etki oranları benzerdi (Tablo 21). Aktif uyarım alan dört hastada (%14) ve ‘sham’ uyarım alan üç hastada (%10) hafif yan etkiler izlendi.

Aktif uyarım alan iki hastada uyarım süresince devam eden, bir hastada ise sadece uyarımın başında olan kısa süreli hafif karıncalanma hissi uygulama sonrası geçti. ‘Sham’ uyarı alan üç hastada hafif yanma hissi ise uyarı verildikten kısa süre sonra sonlanmıştı. Aktif ve ‘sham’ uyarım alan gruplarda yan etki açısından fark izlenmedi.

Aktif uyarım alan bir hasta üçüncü uygulamanın sonunda 15 dakika kadar süren amnezi yaşadığını, yer ve zaman oryantasyonunda bozulma olduğunu belirtti. Hastanın şikayetleri iki saat içinde tamamen geçmişti.

Tablo 21: Aktif ve ‘sham’ TDAS uyarımı alan hastaların uygulama sonrası yan etkilerinin karşılaştırılması

| Yan etki               | Aktif (n:29)   | ‘Sham’ (n:29)  | p değeri*   |
|------------------------|----------------|----------------|-------------|
| Karıncalanma           | 3 (%11)        | -              |             |
| Yanma                  | -              | 3 (%10)        |             |
| Amnezi                 | 1 (%3)         | -              |             |
| <b>Toplam yan etki</b> | <b>4 (%14)</b> | <b>3 (%10)</b> | <b>,687</b> |

\*Karşılaştırmalar ki-kare testi ile yapıldı.

#### 4.5. Östradiol ve Progesteron Değerleri

Menstrüel migren ve menstrüel olmayan migreni olan hastaların TDAS öncesi östradiol ve progesteron değerleri benzerdi (Tablo 22).

Tablo 22: Menstrüel migren ve menstrüel olmayan migreni olan hastalarda TDAS öncesi östradiol ve progesteron düzeylerinin karşılaştırılması

|                     | Menstrüel<br>migren (n:36) | Menstrüel olmayan<br>migren (n:22) | p değeri* |
|---------------------|----------------------------|------------------------------------|-----------|
| Östradiol (pg/mL)   | 63,20 ± 41,74              | 49,13 ± 26,76                      | ,272      |
| Progesteron (ng/mL) | 1,68 ± 3,52                | 2,33 ± 4,04                        | ,306      |

\*Karşılaştırmalar 'Mann-Whitney U' testi ile yapıldı.

#### 4.6. CGRP Değerleri

Çalışmada yer alan 58 hastanın ikisinden teknik nedenlerle TDAS öncesi CGRP düzeylerini belirlemek için kan örneği alınamadı. 35 MM, 21 MM- ve 25 sağlıklı kontrol grubunda TDAS öncesi CGRP değerleri karşılaştırıldı. CGRP değerleri MM- grupta kontrol grubuna göre (p:0,000) ve kontrol grubunda MM gruba kıyasla (p:0,003) daha yüksek saptandı. (Tablo 23).

Tablo 23: Menstrüel migreni ve menstrüel olmayan migreni olan hastalarda TDAS öncesi CGRP değerlerinin karşılaştırılması

|              | Menstrüel<br>migren (n:35) | Menstrüel olmayan<br>migren (n:21) | Kontrol (n:25) | p değeri* |
|--------------|----------------------------|------------------------------------|----------------|-----------|
| CGRP (pg/mL) | 0,17±0,36                  | 0,10±0,04                          | 0,17±0,12      | ,000      |

\*Karşılaştırmalar Kruskal Wallis testi ile yapıldı.

CGRP: kalsitonin gen ilişkili peptid

TDAS uyarımından bir ay sonra hastalardan kontrol kan örneği alındı. Şekil 7’de belirtilen nedenlerle 10 hastadan kontrol kan örneği alınamadı. Toplam 46 hastanın TDAS öncesi ve sonrası sonuçları değerlendirildi.

Aktif ve ‘sham’ TDAS uyarımı alan hastaların TDAS öncesi değerleri karşılaştırıldığında, ‘sham’ grubunda CGRP değerlerinin daha yüksek olduğu görüldü ( $p:0,019$ ). İki grubun TDAS sonrası CGRP değerleri benzerdi. Aktif ve ‘sham’ grubun TDAS öncesi ve sonrası CGRP değerleri kendi içinde karşılaştırıldığında, anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 24).

Tablo 24: Aktif ve ‘sham’ TDAS uyarımı alan grubun, TDAS öncesi ve sonrası CGRP değerlerinin karşılaştırılması

|            | Aktif (n:24) |              | ‘Sham’ (n:22) |              | p değeri |      |                |                |
|------------|--------------|--------------|---------------|--------------|----------|------|----------------|----------------|
|            | TDAS öncesi  | TDAS sonrası | TDAS öncesi   | TDAS sonrası | p*       | p**  | p <sup>a</sup> | p <sup>b</sup> |
| CGRP pg/mL | 0,09±0,03    | 0,09±0,03    | 0,22±0,45     | 0,24±0,62    | ,019     | ,129 | ,886           | ,360           |

Gruplar arası \*TDAS öncesi ve \*\*TDAS sonrası karşılaştırmalar Mann Whitney U testi ile; <sup>a</sup>Aktif ve <sup>b</sup>‘sham’ grupların kendi TDAS öncesi değerlerine kıyasla karşılaştırmalar Wilcoxon testi ile yapıldı.

CGRP: kalsitonin gen ilişkili peptid, TDAS: transkraniyal doğru akım uyarımı

Hastalar TDAS uyarımına göre dört gruba ayrıldığında, TDAS öncesi ve sonrası CGRP değerleri benzerdi (Tablo 25).

Tablo 25: Menstrüel migreni ve menstrüel olmayan migreni olan hastaların TDAS uyarımına göre TDAS öncesi ve sonrası CGRP değerlerinin karşılaştırılması

| CGRP<br>pg/mL | Menstrüel Migren<br>Aktif (n:16) |                 | Menstrüel Migren<br>'Sham' (n:15) |                 | Menstrüel Olmayan<br>Migren Aktif (n:8) |                 | Menstrüel Olmayan<br>Migren 'Sham' (n:7) |                 | p değeri |      |                |                |                |                |
|---------------|----------------------------------|-----------------|-----------------------------------|-----------------|-----------------------------------------|-----------------|------------------------------------------|-----------------|----------|------|----------------|----------------|----------------|----------------|
|               | TDAS<br>öncesi                   | TDAS<br>sonrası | TDAS<br>öncesi                    | TDAS<br>sonrası | TDAS<br>öncesi                          | TDAS<br>sonrası | TDAS<br>öncesi                           | TDAS<br>sonrası | p*       | p**  | p <sup>a</sup> | p <sup>b</sup> | p <sup>c</sup> | p <sup>d</sup> |
|               | 0,09±0,02                        | 0,09±0,02       | 0,27±0,55                         | 0,31±0,75       | 0,10±0,05                               | 0,10±0,04       | 0,11±0,03                                | 0,10±0,02       | ,073     | ,466 | ,360           | ,552           | ,552           | ,552           |

Gruplar arası \*TDAS öncesi ve \*\*TDAS sonrası karşılaştırmalar Kruskal Wallis testi ile; <sup>a</sup>Menstrüel migren aktif, <sup>b</sup>Menstrüel migren "sham, <sup>c</sup>Menstrüel olmayan migren aktif ve <sup>d</sup>Menstrüel olmayan migren 'sham' gruplarının kendi başlangıç değerlerine göre TDAS sonrası değişimlerinin karşılaştırması Wilcoxon testi ile yapıldı.

CGRP: kalsitonin gen ilişkili peptid, TDAS: transkraniyal doğru akım uyarımı

## 5. TARTIŞMA

MM hastalarına DLPFK uyarımlı TDAS'ın ilk kez uygulandığı çalışmamızdan elde edilen sonuçlar, bu yöntemin MM'de etkili ve güvenilir bir tedavi seçeneği olabileceğini göstermiştir. Aktif uyarım alan grupta, migrenin klinik özelliklerinin tümünde (atak sayısı, şiddeti, süresi) 'sham' grubuna göre anlamlı oranda iyileşme izlenmesi çalışmanın en önemli bulgusudur. Ayrıca bu durumun menstrüasyon ile ilişkili olmadığı hem MM, hem de menstrüel olmayan migren hastalarında sonuçların benzer olduğu görülmüştür. Menstrüel olmayan migrene kıyasla MM'de atakların daha şiddetli ve uzun süreli olduğu bilindiğinden, MM hastalarında daha yüksek saptanması beklenen uygulama öncesi CGRP değerleri menstrüel olmayan migren ile benzer saptanmıştır. Uygulamadan 1 ay sonra bakılan CGRP değerlerinde de TDAS'dan elde edilen klinik iyileşme ile uyumlu bir azalma görülmemiştir ve iyileşmenin farklı serebral mekanizmalarla veya farklı proteinlerle ilgili olduğu düşünülmüştür.

### 5.1. Menstrüel Migren ve Menstrüel Olmayan Migren Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Kız ve erkek çocuklarda benzer olan migren prevelansı, menarş ile birlikte kadın cinsiyette artış göstermekte ve migren kadınlarda erkeklere göre 3-4 kat daha fazla görülmektedir (Ornello ve ark, 2021) (Viktor ve ark, 2010). Bu durumun östrojen düzeylerindeki düşüş ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Calhoun ve ark, 2018). Beyinde yaygın bir lokalizasyonu olan östrojen reseptörleri, özellikle trigeminal gangliyonda ve ağrı yollarında yer almaktadır (Warfvinge ve ark, 2020) (Rossetti ve ark, 2016). Trigeminal gangliyona etki ederek CGRP salınımını arttırdığı ve migren atağını başlattığı düşünülen östrojen, perimenstrüel dönemde migrenli hastalarda sağlıklı konrollere göre daha hızlı düşüş göstermektedir (Pavlovic ve ark, 2016). Östrojenin tepe noktasından düşmeye başladığı dönem, hastalarda migrene yatkınlığın en fazla arttığı dönemdir (Ornello ve ark, 2021) (Aggarwal ve ark, 2021). Migren hastalarının %60'ında ataklar menstrüasyon ile ilişkili olup, perimenstrüel migren ataklarının, siklusun diğer zamanlarına kıyasla daha şiddetli, uzun süreli, tedaviye dirençli ve rekürrens riskinin yüksek olduğu bilinmektedir (Maasumi ve ark, 2017) (van Casteren ve ark, 2021).

Çalışmamıza katılan benzer yaş ve vücut kitle indeksine sahip, 36 MM, 22 menstrüel olmayan migren hastası kıyaslandığında; MM grubunda bir işte çalışanların oranı daha yüksekti ( $p<0,007$ ). Çok net bir açıklaması olmayan bu farkın MM'li olguların belirli bir işleri ve dolayısıyla kendilerine yeterlilikleri olduğunda daha sık doktora başvurmaları ile ilgisi olabilir.

Menstrüel olmayan migren grubunda migren başlama yaşı daha erken ( $p<0,003$ ) ve aura varlığı daha fazlaydı ( $p<0,021$ ) (Tablo 9). Uluslararası Başağrısı Sınıflaması'na göre, MM'de ataklar genellikle aurasızdır (**Olesen J, 2018**). Ancak genel görüşün aksine, MM'de aura görülebildiğine dikkat çeken çalışmalar mevcuttur. Witteveen ve arkadaşlarının çalışmasında MM hastalarının %21,6'sında aura saptanmış, bu yüksek insidans retrospektif bir anket çalışması olması nedeniyle, hastaların prodromal dönem semptomlarını aura olarak değerlendirmesine bağlı olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (**Witteveen ve ark, 2017**). Farklı çalışmalarda da MM'de aura semptomlarının görülebildiği, ancak menstrüasyon dönemindeki atakların aurasız, siklusun diğer zamanlardaki atakların ise auralı olabildiği bildirilmiştir (**Dzoljic ve ark, 2002**) (**MacGregor ve ark, 2006**). Bizim çalışmamızda hastaların uzman nörologlar tarafından değerlendirilmesi, aura varlığı hakkında yanılma olasılığını büyük ölçüde ortadan kaldırmaktadır. MM hastalarının sadece %11'inde saptanan aura varlığı, genel görüşe paralel olmakla birlikte hastaların daha detaylı sorgulanması gerektiğini ve MM ataklarının aurasız olduğu şeklindeki kanının belli bir oranda değişebileceğini düşündürmektedir. Nitekim verilerimizle uyumlu şekilde 2018 yılında yayınlanan son başağrısı sınıflamasının ek bölümünde 'menstrüasyonla ilişkili auralı migren' başlığı da yer almaktadır (**Olesen J, 2018**).

Menstrüel migren olgularımızda başlangıç yaşının diğer migrenlilere göre daha geç olması ilgi çekmiştir; bu durum menstrüasyonla ilişkili migreni tetikleyen hormonal profil değişikliklerinin ergenlikten erişkin özelliklerine geçişte tam oturması ve bu tam aydınlanmamış spesifik tetiklenme mekanizmalarının daha sonra yerleşmesi ile ilgili olabilir. Migren ile benzer genetik özelliklere ve fizyopatolojiye sahip bir diğer paroksizmal hastalık olan epilepside, erken hastalık başlangıç yaşı kötü prognoz ile ilişkilendirilirken (**Atalar ve ark, 2020**), migrende başlangıç yaşı ile bu kadar net bir ilişki söz konusu değildir. Pavlovic ve arkadaşlarının çalışmasında da MM hastalarında hastalık başlangıç yaşı daha geç bulunmuştur (**Pavlovic ve ark, 2015**). Asuni ve arkadaşlarının aurasız migren hastalarında yapmış olduğu çalışmada ise, atak sıklığı ile

erken başlangıç yaşı arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (**Asuni ve ark, 2010**). Bu sonuçlara benzer şekilde çalışmamızda da menstrüel olmayan migren hastalarında MM'e göre migren başlangıç yaşı daha erken ve istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşamasa da başağrılı gün sayısı ve atak sayısı daha fazla bulunmuştur.

Çalışmamızda, her iki grup arasında başağrılı gün sayısı, atak sayısı, şiddeti ve kullanılan ağrı kesici sayısı arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Beklenenin aksine, menstrüel olmayan migren grubunda istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşamasa da allodini varlığı, ilaç aşırı kullanım başağrısı, profilaktik tedavi alma oranı ve bulantı, kusma ile fotofobinin şiddeti daha fazlaydı. MM'de atak şiddeti ve relapsların daha fazla olması beklendiğinden, bu çalışmadan elde edilen sonuçların kısıtlı hasta sayısı ile ilişkili olduğu ve tersiyer başağrısı merkezine başvuran hasta grubunun farklılıkları olduğu düşünülebilir. Diğer bir bakış açısı da menstrüel olmayan migren ataklarının, 18-45 yaş arası, östrojen düzensizliklerinin ve ovaryan yetmezliğin görülmesinin beklenmediği bir yaş grubunda, MM kadar şiddetli ve kısıtlayıcı olabileceğidir. Migren ile menstrüasyon arasındaki ilişkinin incelediği 1697 kişilik hasta grubunda, 18-60 yaş arası hastalar çalışmaya dahil edilmiş ve menstrüasyon ile ilişkili atakların, menstrüel olmayan migrene kıyasla daha fazla özürüllüğe yol açtığı görülmüştür (**Pavlovic ve ark, 2015**). Karlı ve arkadaşlarının, 989 hastanın yer aldığı çalışmalarında ise 18-65 yaş arası hastalar çalışmaya dahil edilmiş ve MM'de atak özellikleri ile ilgili benzer sonuçlar elde edilmiştir (**Karlı ve ark, 2012**). Çalışmamızda ise hasta yaş aralığının çok daha kısıtlı tutulmuş ve sadece doğurganlık çağındaki hastaların çalışmaya alınmış olması, hastalık-hormon ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalarda, daha kısıtlı yaş gruplarından elde edilecek bulguların genel kabul gören bilgilerimizden daha farklı olabileceğini düşündürmektedir.

## **5.2. Menstrüel Migren'de TDAS Etkinliğinin Değerlendirilmesi**

### **5.2.1. TDAS Etkinliğinin Migren Atak Özellikleri Açısından Değerlendirilmesi**

MM'de kullanılan tedavilerin, menstrüel olmayan migren ile benzer olması, yanıt alınamayan hastalarda daha yüksek dozlara çıkılmasına yol açmaktadır. Bu durum yetersiz migren tedavisinin en istenmeyen sonuçlarından olan, ilaç aşırı kullanımı ve kronik migren için önemli bir risk faktörüdür (**Diener ve ark, 2016**) (**Ansari ve ark,**

2020). Tedavisinde beslenme takviyelerinden (Ziaei ve ark, 2009) (Allais ve ark, 2012), hormon replasmanına (Hamoda ve ark, 2020), cerrahi yaklaşımlardan farklı nöromodülasyon tekniklerine kadar (Nierenburg ve ark, 2021) birçok seçeneğin kullanıldığı ve değerlendirildiği MM’de kanıta dayalı tedavi arayışları devam etmektedir.

Migren tedavisinde kullanılan TDAS’ın şu an için yaygın kabul gören tek bir uygulama biçimi olmayıp, farklı elektrod yerleşimleri ile hem anodal hem katodal uyarımın değişik şiddetlerde uygulandığı çalışmaları mevcuttur (Cerrahoğlu Şirin ve ark, 2019). DaSilva ve arkadaşlarının, 13 kronik migren hastası ile yapmış olduğu çalışmada, hastalar aktif ve ‘sham’ olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Hastalara 4 hafta boyunca 10 seans 2mA TDAS, 20 dakika süreyle, M1 üzerine yerleştirilen anodal ve kontralateral supraorbital alan üzerine yerleştirilen katodal elektrod ile uygulanmıştır. Tedavi sonrası aktif uyarım alan hastalarda ‘sham’ grubuna göre, ağrı şiddeti ve süresinde azalma izlenirken, TDAS’ın terapötik etkisinin ağrı nöromatriksine direk modülasyon ile ilişkili olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (Dasilva ve ark, 2012). Cerrahoğlu Şirin ve arkadaşlarının literatürde ilk kez TDAS etkinliğinin allodini varlığı dikkate alınarak değerlendirildiği çalışmasında ise, 48’inde allodini olan 77 migrenli hastaya sol M1 uyarımlı anodal TDAS 3 gün ard arda uygulanmıştır. Aktif uyarım alan grupta, atak sıklığı, süresi ve başağrılı gün sayısında çalışmamızla uyumlu şekilde ‘sham’ grubuna göre anlamlı azalma izlenirken, santral sensitizasyonu yansıtan allodini skorlarında da azalma görülmüştür (Cerrahoğlu Şirin ve ark, 2021). Migren tedavisinde TDAS’ın kullanıldığı çalışmalarda daha sık olarak M1 uyarımı uygulanmakla birlikte, yapılan karşılaştırmalı çalışmada, DLPFK uyarımı yapılan grupta baş ağrısının şiddeti M1 grubuna kıyasla daha fazla azalmış ve daha az yan etki görülmüştür (Andrade ve ark, 2017). Biz çalışmamızda bu nedenle DLPFK uygulamasını tercih ettik ve olumlu sonuçlar elde ettik. Ağrının algılanmasında rol oynayan M1 ve DLPFK’in daha fazla sayıda karşılaştırmalı çalışma ile değerlendirilmesi, TDAS’da uyarım bölgesinin seçiminde klinisyene yol gösterici olabilir.

Çalışmamız dışında literatürde TDAS’ın MM’de etkinliğini küçük bir hasta grubunda değerlendiren tek bir çalışma mevcuttur. Wickmann ve arkadaşlarının yapmış olduğu bu çalışmada, sadece 16 MM hastasına 2 mA şiddetinde katodal TDAS (katod Oz, anod Cz yerleşimli) uyarımı yapılmış ve uygulamaya menstrüel siklustan 5 gün

önce başlanıp, 5 gün boyunca, 20 dakika süreyle, 12 hafta boyunca devam edilmiştir. Birincil etkinlik sonlanım noktası olan atak sıklığı, aktif grupta ‘sham’ grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan azalma gösterirken, ikincil etkinlik sonlanım noktası olan ağrılı gün sayısındaki azalma da ise, her iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir (**Wickmann ve ark, 2015**). Ancak çalışmadaki hasta sayısı yetersizliği ve protokol farkı MM’de TDAS etkinliği ile ilgili yeterli ve güvenli bir değerlendirme yapılmasına imkan vermemektedir.

Çalışmamızda ilk kez DLPFK uyarımlı anodal TDAS geniş bir MM hasta grubunda uygulandı. Toplam 29 hastaya aktif, 29 hastaya ‘sham’ TDAS uygulaması yapıldı. Hastaların uygulama öncesi, migren atak özellikleri benzerdi. Uygulama sonrası aktif grupta ‘sham’ grubuna göre; atak sayısında ( $p<0,031$ ), şiddetinde ( $p<0,003$ ), başağrılı gün sayısında ( $p<0,004$ ) ve analjezik kullanımında ( $p<0,024$ ) tutarlı şekilde azalma saptandı (Tablo 10).

Aktif ve ‘sham’ uyarım alan hastalar alt gruplara ayrıldıklarında; MM’i olan 18 hasta aktif, 18 hasta ‘sham’ uyarı alırken, menstrüel olmayan migreni olan 11 hasta aktif, 11 hasta ‘sham’ uyarı almıştı. Tüm grupların uyarım öncesi migren atak özellikleri benzerdi. Uyarım sonrası; MM’i olan ‘sham’ grubunda migren atak sayısında ve başağrılı gün sayısında, menstrüel olmayan migreni olan ‘sham’ grubunda ise analjezik kullanımında ve atak şiddetinde artış izlendi (her biri için  $p<0,001$ ) Aktif uyarım alan MM ve menstrüel olmayan migren hastalarında tüm migren atak özelliklerinde iyileşme mevcuttu (her biri için  $p<0,001$ ) (Şekil 14 a-b-c-d-e).

Aktif uyarım alan grupta, migrenin menstrüasyon ile ilişkisinden bağımsız olarak izlenen atak özelliklerindeki iyileşme, TDAS’ın MM profilaktik tedavisinde de kullanılabilecek, etkili bir yöntem olduğunu göstermektedir. Migren hastalarında sık kullanılan M1 ve kullanımı giderek sıklaşan DLPFK uyarımlı TDAS çalışmaları, MM hastalarında daha önce yapılmadığından, bu çalışmadan elde edilen sonuçların uyarım yeri ile ilişkisi hakkında net bir yorum ve karşılaştırma yapmak mümkün değildir. Yine migrenli hastalar ile yapılan TDAS çalışmalarında, tekrarlayıcı aylık uyarımlar ve çoklu seanslar sonucu klinik iyileşmenin arttığı görülmüştür (**Dasilva ve ark, 2012**) (**Andrade ve ark, 2017**) (**Alhassani ve ark, 2017**). Bizim hastalarımızda sadece 3 seanslık uygulamadan elde edilen sonuçlar, DLPFK uyarımlı TDAS’ın MM hastalarında kısa vadede de etkili olabileceğini göstermektedir. Kullandığımız bu kısa protokolün hasta uyumu açısından ve MM hedef günlerine yönelik olması açısından

daha başarılı olacağı düşünülebilir.

Çift kör olarak tasarlanan bu çalışmada, hastaların hangi grupta olduklarını tahmin etmelerini güçleştirmek amacıyla uyarımın 10'ar sn. boyunca önce arttığı, sonra sabit kaldığı ve en son azalıp sonlandığı rampa yöntemi uygulandı. Bu yöntem derlemelerde de başarılı bir sham yöntemi olarak değerlendirilmiştir (**Cerrahoğlu Şirin ve ark, 2019**). 'Sham' grubuna verilen 30 sn.'lik uyarım sonrası, cihaz kapatıldı. Yan etki olarak aktif grupta en sık karıncalanma, sham grubunda ise yanma hissi saptanırken, her iki grupta yan etki oranlarının benzer olması, hastaların hangi grupta olduklarını tahmin edemediklerini, bu nedenle elde edilen klinik sonuçların plasebo yanıtından bağımsız olduğunu düşündürmektedir.

Yan etki profilinin TDAS grubunda oldukça iyi olması dikkat çekicidir ve bir çok çalışmada benzer sonuçlar elde edilmiştir (**Cerrahoğlu Şirin ve ark, 2019**).

### 5.2.2. TDAS Etkinliğinin Klinik Test Sonuçları Açısından Değerlendirilmesi

MM'de atakların, siklusun diğer zamanlarındaki ataklara göre, daha şiddetli ve uzun süreli olması, hastaların günlük yaşam aktivitelerini daha fazla kısıtlamaktadır (**Lay ve ark, 2007**). Birçok çalışmada migrenin sosyal yaşam, aile ve iş hayatında neden olduğu kısıtlılıklar incelenmiş ancak menstrüel migren hastalarına özel bir çalışmaya rastlanılmamıştır (**Stuginski-Barbosa ve ark, 2012**) (**Pradeep ve ark, 2020**). Çalışmamızda MM'e bağlı iş gücü kaybı, yaşam kalitesindeki düşüş ve psikolojik durumlarının değerlendirilmesi amacıyla hastalara MIDAS, Beck depresyon, Beck anksiyete ve SF-36 testleri yapıldı.

Tüm hasta gruplarında (MM/a, MM/s, MM-/a, MM-/s) uyarım öncesi klinik test skorları benzerdi. Grupların dört evreden oluşan MIDAS skorlarına bakıldığında; uyarım öncesi yoğunluğun en fazla evre-4'te olduğu görüldü. Migren nedeniyle yüksek iş gücü kaybı yaşayan bireylerin tümünde TDAS sonrası iş gücü kaybında istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan azalma görüldü (Tablo 14). Uyarım öncesi benzer olan Beck depresyon ve Beck anksiyete puanları da uyarım sonrası her dört grupta anlamlı azalma gösterdi (Tablo 17). Hastalara yapılan bir diğer test de yaşam kalitesi değerlendirme ölçeğiydi. Uyarım öncesi her alt parametrede benzer skorların izlendiği dört grupta da, fiziksel sağlık sorunlarına bağlı rol kısıtlılıkları hariç, uyarım sonrası tüm gruplarda anlamlı iyileşme görüldü (Tablo 20).

Uyarım sonrası ortaya çıkan klinik testlerdeki düzelme sonuçları hem MM hem de menstrüel olmayan migren hastalarında TDAS sonucu gelişen yaşam kalitesindeki artışı yansıtmaktadır. Diğer yandan, sham grubunda da görülen tedavi yanıtları, TDAS'a bağlı plasebo etkinin yerini ve gücünü sorgulatmaktadır. Macedo ve arkadaşlarının yapmış olduğu ve 32 çalışmanın değerlendirildiği meta-analizde, migrende plasebo yanıtı %21, plasebo alanlarda yan etki oranı %30 bulunmuştur (**Macedo ve ark, 2007**). Ancak bu meta-analizdeki tüm çalışmalarda sadece oral tedavi alan hastalar değerlendirilmiştir. Migren profilaksisinde plasebo etkisini değerlendiren başka bir meta-analizde, hastalarda 'sham' akupunktur ve 'sham' cerrahi müdahale sonrası gelişen tedaviye yanıtılık oranlarının oral farmakolojik plasebo ajanlarından daha fazla olduğu görülmüştür (**Meissner ve ark, 2013**). Hem hastalarda oral tedavi dışı seçeneklerde artan plasebo yanıtları, hem de TDAS'ın yan etki profilinin düşük, kısa süreli, ağrısız ve oral tedaviler gibi süreklilik gerektirmeyen bir uygulama olması, 'sham' uyarım alan hastalarımızdaki klinik iyileşmeyi açıklayabilir.

### **5.3. Menstrüel Migren'de CGRP'nin Rolünün ve TDAS Etkisi ile İlişkisinin Değerlendirilmesi**

Trigeminovasküler sistemin aktivasyonu ile kraniyal dolaşımda düzeyleri artan CGRP'nin, vazodilatasyon ve nörojenik inflamasyona yol açarak migrenin tipik zonklayıcı ağrısına neden olması, migrende CGRP'nin rolüne dikkati çekmiştir (**Edvinsson, 2015**). CGRP düzeylerinin atak döneminde interiktal döneme kıyasla daha yüksek saptanması (**Cernuda-Morollon ve ark, 2013**), migrenin patofizyolojisinden tedavisine tüm alanlarda CGRP molekülüne odaklanılmasına yol açmıştır.

Migren ve CGRP ile ilgili çalışmalarda en çok eleştirilen hususlardan biri, CGRP düzeylerinin kadın-erkek ayrımına, kadınlarda ise menstrüel siklusun fazlarına göre kategorize edilmemiş olmasıdır (**Labastida-Ramirez ve ark, 2017**). CGRP'nin hormonal etkilerden bağımsız olarak değerlendirilebilmesi amacıyla, çalışmamızda CGRP düzeyini belirlemek için menstrual siklusun 2 gün öncesi ve 3 gün sonrasını kapsayan süreçte toplam 56 hastadan (iki hastadan teknik nedenlerle alınamadı) kan örneği alındı. 35 MM, 21 menstrüel olmayan migren ve 25 sağlıklı kişiden TDAS uygulaması öncesi alınan CGRP düzeyleri karşılaştırıldı. Optik dansitometre ile ölçülen, uygulama öncesi ve uygulamanın 1. ayındaki CGRP seviyelerinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Literatürde yer alan CGRP plazma konsantrasyonları, ELİSA veya radyoimmünoassay laboratuvar metodolojisine göre değişmekte ve migren hastalarında büyük sapmalar (~20-250 pg/ml arasında) göstermektedir (**Raffaelli ve ark, 2021**). Hastalarımızın CGRP sonuçlarının, diğer çalışmalara kıyasla daha düşük saptanması, ELİSA yönteminin kullanıldığı bu çalışmadan elde edilen sonuçların, kullanılan kite bağlı olarak düşük çıktığını düşündürmektedir. TDAS sonucu hastalarda izlenen klinik iyileşmenin, CGRP değerlerine de yansması beklenirken, uygulama öncesi bakılan CGRP değerlerinin bile düşük saptanması, bu çalışmada TDAS etkinliğinin CGRP düzeyleri üzerinden değerlendirilmemesi gerektiğini göstermektedir. Migren patogenezinde PACAP gibi diğer maddelerin de rolüne dikkat çekildiğinden, farklı nöro-medyatörler ile TDAS ilişkisi gelecek çalışmalarda incelenmelidir.

#### **5.4. Menstrüel Migren’de CGRP İlişkili Tedaviler ile TDAS’ın Karşılaştırılması**

Migrende CGRP’nin öneminin anlaşılması, CGRP reseptör antagonistleri ve monoklonal antikörlerinin gelişimini hızlandırmış ve bu tedaviler migrenli hastalarda kullanılmaya başlanmıştır. Kadın hastalar ile yapılan bir çalışmada, altı ay, sadece perimenstrüel dönemde hastalara yedi gün boyunca telcagepant verilmiş, perimenstrüel baş ağrısında azalma görülmüş ancak hastalarda karaciğer enzimlerinde artış izlenmiştir (Ho ve ark, 2016). CGRP reseptör antagonistlerinin kullanımı ile gelişen hepatotoksisite, tedavide monoklonal antikörleri daha ön plana çıkarmıştır (**Dodick, 2019**). Migrende etkinliği kanıtlanmış olan bu tedavilerin, MM hastalarındaki etkinliği alt grup analizleri ile değerlendirilmiş olup (**Pavlovic ve ark, 2020**), sadece MM hastalarını içeren çalışma sayısı yetersizdir. Silvestro ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, ilk kez monoklonal antikörlerin etkinliği en az 3 farklı oral profilaktik tedavi denenmiş ancak başarılı olunamamış 40 MM hastasında değerlendirilmiştir. Hastalardan beşine Galcanezumab, ikisine Fremanezumab, 33 hastaya da Erenumab, 6 ay süre boyunca uygulanmış ve tedavi sonunda atak süresinde, şiddetinde ve menstrüel migrenli gün sayısında anlamlı oranda azalma izlenmiştir. Galcanezumab ve Fremanezumab kullanan hasta sayısı yetersiz olduğundan, tedavi seçenekleri arasında karşılaştırma yapılamamıştır (**Silvestro ve ark, 2021**). Elde edilen sonuçlar, MM hastalarının profilaksisinde monoklonal antikörlerin kullanımının artması yönünde umut vericidir.

Ancak hastalarda bu tedaviye ulaşmada en önemli engellerden birini ekonomik nedenler oluşturmaktadır. Dahası yeni geliştirilen bu tedavilerin uzun kullanımında sistemik yan etkilerinin ortaya çıkabileceği endişesi sürmektedir. Uzun süreli, yüksek tedavi maliyeti, monoklonal antikorların kullanımını kısıtlayabildiğinden, TDAS gibi hem ucuz hem de sistemik yan etki açısından güvenilir bir tedavi seçeneği MM hastalarında tercih edilebilir. Cihazın kullanım kolaylığı, uygulamanın ağrısız olması ve çalışmamızda MM hastalarında TDAS sonrası izlenen atak sayısı, süresi ve şiddetindeki anlamlı azalma birlikte değerlendirildiğinde, TDAS'ın MM profilaksisinde yaygın tercih edilen bir yöntem olabileceği öngörülmektedir.

### 5.5. Kısıtlılıklar

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı, kısa vadede elde edilen klinik iyileşme sonuçlarının uzun vadede nasıl bir değişim göstereceğinin bilinmemesidir. Sadece 3 seanslık bir uygulama ile elde edilen iyileşmenin, tekrarlayan uyarımlar ile artması beklendiğinden, hastalarda tekrarlayan aylık seansların yapılacağı, yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Diğer bir kısıtlama 'sham' grubunda görülen iyileşmenin TDAS'ın plasebo etkisine bağlı olabileceğinin düşünülmesidir. 'Sham' grubunda uyarımın rampa yöntemi ile verilmesi ve her iki grupta yan etki oranlarının benzer olması, hastaların hangi grupta yer aldıklarını bilmediklerini düşündürmektedir.

Hastalara sadece DLPFK uyarımlı TDAS uygulaması yapılmış olması ve bunun farklı lokalizasyonlardaki uyarımlardan elde edilecek sonuçlar ile karşılaştırılmamış olması da bir diğer önemli kısıtlamadır.

En önemli sorunlardan biri de orta derecede olan hasta sayısının daha da büyük gruplar şeklinde olmasının sonuçlarımızı daha güvenilir hale getireceği düşüncesidir. Pandemi gelişmesi çalışmaya alınan hasta sayısını kısıtlayan bir faktör olmuştur.

## 6. SONUÇ

İlk kez MM hastalarına DLPFK uyarımlı TDAS uygulaması yapılmış ve elde edilen sonuçlardan migren atak sayısı, süresi ve şiddetindeki azalma oranları uygulamanın etkinliğini göstermiştir. Hastalığa spesifik hiçbir tedavinin olmadığı, menstrüel olmayan migrene kıyasla atakların daha şiddetli ve tedaviye direncin daha fazla olabildiği bu hasta grubunda, üç seanslık DLPFK uyarımlı TDAS uygulaması sonrası görülen klinik iyileşme, tekrarlayan uygulamalar için cesaret vericidir. Bu nedenle ağrı modülasyonunda önemli yeri olan DLPFK'in, ağrısız, ucuz ve güvenilir bir teknik olan TDAS ile uyarımının, MM hastalarında önemli bir tedavi seçeneği olabileceği düşünülmektedir.

## KAYNAKLAR

- Aggarwal M, Puri V, Puri S. Effects of estrogen on the serotonergic system and calcitonin gene-related peptide in trigeminal ganglia of rats. *Annals of Neurosciences*. 2012; 19: 151-157.
- Akerman S, Holland PR, Goadsby PJ. Diencephalic and brainstem mechanisms in migraine. *Nature Reviews Neuroscience*. 2011; 12: 570-584.
- Alhassani G, Treleaven J, Schabrun SSM. Combined transcranial and transspinal direct current stimulation in chronic headache: A feasibility and safety trial for a novel intervention. *Hong Kong Physiotherapy Journal*. 2017; 37: 1-9.
- Allais G, Gabellari IC, Burzio C, Rolando S, De Lorenzo C, Mana O, Benedetto C. Premenstrual syndrome, and migraine. *Neurological Sciences*. 2012; 33: 111-115.
- Allais G, Chiarle G, Sinigaglia S, Airola G, Schiapparelli P, Bergandi F, Benedetto C. Treating migraine with contraceptives. *Neurological Sciences*. 2017; 38: 85-89.
- Allais G, Chiarle G, Sinigaglia S, Mana O, Benedetto C. Migraine during pregnancy and in the puerperium. *Neurological Sciences*. 2019; 40: 81-91.
- Almeida TF, Roizenblatt S, Tufik S. Afferent pain pathways: A neuroanatomical review. *Brain Research*. 2004; 1000: 40-56.
- Amandusson A, Hermanson O, Blomqvist A. Estrogen receptor-like immunoreactivity in the medullary and spinal dorsal horn of the female rat. *Neuroscience Letters*. 1995; 196: 25-28.
- Amandusson A, Blomqvist A. Estrogenic influences in pain processing. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2013; 34: 329-349.
- Ambrus GG, Al-Moyed H, Chaieb L, Sarp L, Antal A, Paulus W. The fade in-short stimulation-fade out approach to sham tDCS-reliable at 1 mA for naïve and experienced subjects, but not investigators. *Brain Stimulation*. 2012; 5(4): 499-504.
- Amin FM, Hougaard A, Magon S, Asghar MS, Ahmad NN, Rostrup E, Sprenger T, Ashina M. Change in brain network connectivity during PACAP38-induced migraine attacks. *Neurology*. 2016; 86(2): 180-187.
- Andrade SM, de Brito Aranha REL, de Oliveira EA, de Mendonça CTPL, Martins WKN, Alves NT, Fernandez-Calvo B. Transcranial direct current stimulation over the primary motor vs prefrontal cortex in refractory chronic migraine: A pilot randomized controlled trial. *Journal of the Neurological Sciences*. 2017; 378: 225-

232.

- Ansari H, Ziad S. Drug-drug interactions in headache medicine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2016; 56(7): 1241-1248.
- Ansari T, Lagman-Bartolome AM, Monsour D, Lay C. Management of menstrual migraine. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2020; 20(10): 1-6.
- Antal A, Kriener N, Lang N, Boros K, Paulus W. Cathodal transcranial direct current stimulation of the visual cortex in the prophylactic treatment of migraine. *Cephalalgia*. 2011; 31(7): 820-828.
- Antal A, Ambrus GG, Chaieb L. Toward unraveling reading-related modulations of tDCS-induced neuroplasticity in the human visual cortex. *Frontiers in Psychology*. 2014; 5: 642.
- Anttila V, Stefansson H, Kallela M, Todt U, Terwindt GM, Calafato MS, Nyholt DR, Dimas AS, Freilinger T, Müller-Myhsok B, Artto V, Inouye M, Alakurtti K, Kaunisto MA, Hamalainen E, de Vries B, Stam AH, Weller CM, Heinze A, Palotie A. Genome-wide association study of migraine implicates a common susceptibility variant on 8q22.1. *Nature Genetics*. 2010; 42(10): 869-873.
- Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *European Journal of Pain*. 2005; 9(4): 463.
- Apkarian AV, Baliki MN, Geha PY. Towards a theory of chronic pain. *Progress in Neurobiology*. 2009; 87(2): 81-97.
- Asuni C, Manchia M, Deidda A, Stochino ME, Cherchi A, del Zompo M. Mixture analysis of age at onset in migraine without aura: evidence for three subgroups. *Headache*. 2010; 50(8): 1313-1319.
- Atalar AÇ, Vanlı Yavuz EN, Yılmaz E, Bebek N, Baykan B. Long-term follow-up of a large cohort with focal epilepsy of unknown cause: Deciphering their clinical and prognostic characteristics. *Journal of Neurology*. 2020; 267(3): 838-847.
- Auvichayapat P, Janyacharoen T, Rotenberg A, Tiamkao S, Krisanaprakornkit T, Sinawat S, Punjaruk W, Thinkhamrop B, Auvichayapat N. Migraine prophylaxis by anodal transcranial direct current stimulation, a randomized, placebo-controlled trial. *Journal of the Medical Association of Thailand*. 2012; 95(8): 1009-1012.
- Baykan B, Ertas M, Karlı N, Uluduz D, Uygunoglu U, Ekizoglu E, Kocasoy Orhan E,

- Saip S, Zarifoglu M, Siva A. Migraine incidence in 5 years: a population-based prospective longitudinal study in Turkey. *Journal of Headache and Pain*. 2015; 16(1): 1-10.
- Becker WJ. Acute migraine treatment. *Continuum*. 2015; 21(4): 953-972.
- Bikson M, Datta A, Elwassif M. Establishing safety limits for transcranial direct current stimulation. *Clinical Neurophysiology*. 2009; 120(6): 1033-1034.
- Blumenfeld AM, Bloudek LM, Becker WJ, Buse DC, Varon SF, Maglinte GA, Wilcox TK, Kawata AK, Lipton RB. Patterns of use and reasons for discontinuation of prophylactic medications for episodic migraine and chronic migraine: Results from the second international burden of migraine study (IBMS-II). *Headache*. 2013; 53(4): 644-655.
- Boggio PS, Zaghi S, Lopes M, Fregni F. Modulatory effects of anodal transcranial direct current stimulation on perception and pain thresholds in healthy volunteers. *European Journal of Neurology*. 2008; 15(10): 1124-1130.
- Bohotin V, Fumal A, Vandenheede M, Bohotin C, Schoenen J. Excitability of visual V1-V2 and motor cortices to single transcranial magnetic stimuli in migraine: A reappraisal using a figure-of-eight coil. *Cephalalgia*. 2003; 23(4): 264-270.
- Boran HE, Bolay H. Pathophysiology of migraine. *Archives of Neuropsychiatry*. 2013; 50(1): 1-7.
- Borsook D, Erpelding N, Lebel A, Linnman C, Veggeberg R, Grant PE, Buettner C, Becerra L, Burstein R. Sex and the migraine brain. *Neurobiology of Disease*. 2014; 68: 200-214.
- Brennan KC, Pietrobon D. A Systems Neuroscience Approach to Migraine. *Neuron*. 2018; 97(5): 1004-1021.
- Brighina F, Piazza A, Daniele O, Fierro B. Modulation of visual cortical excitability in migraine with aura: Effects of 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation. *Experimental Brain Research*. 2002; 145(2): 177-181.
- Brighina F, Palermo A, Fierro B. Cortical inhibition and habituation to evoked potentials: Relevance for pathophysiology of migraine. *Journal of Headache and Pain*. 2009; 10(2): 77-84.
- Brighina F, De Tommaso M, Giglia F, Scalia S, Cosentino G, Puma A, Panetta M, Giglia G, Fierro B. Modulation of pain perception by transcranial magnetic stimulation of left prefrontal cortex. *Journal of Headache and Pain*. 2011; 12(2):

185-191.

- Brunoni AR, Nitsche MA, Bolognini N, Bikson M, Wagner T, Merabet L, Edwards DJ, Valero-Cabre A, Rotenberg A, Pascual-Leone A, Ferrucci R, Priori A, Boggio PS, Fregni F. Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): Challenges and future directions. *Brain Stimulation*. 2012; 5(3): 175-195.
- Burch RC, Buse DC, Lipton RB. Migraine: epidemiology, burden, and comorbidity. *Neurologic Clinics*. 2019; 37(4): 631-649.
- Burstein R, Jakubowski M, Garcia-Nicas E, Kainz V, Bajwa Z, Hargreaves R, Becerra L, Borsook D. Thalamic sensitization transforms localized pain into widespread allodynia. *Annals of Neurology*. 2010; 68(1): 81-91.
- Buse DC, Loder EW, Gorman JA, Stewart WF, Reed ML, Fanning KM, Serrano D, Lipton RB. Sex differences in the prevalence, symptoms, and associated features of migraine, probable migraine and other severe headache: Results of the American migraine prevalence and prevention (AMPP) study. *Headache*. 2013; 53(8): 1278-1299.
- Cady RK, Vause CV, Ho TW, Bigal ME, Durham PL. Elevated saliva calcitonin gene-related peptide levels during acute migraine predict therapeutic response to rizatriptan. *Headache*. 2009; 49(9): 1258-1266.
- Calhoun AH, Ford S, Millen C, Finkel AG, Truong Y, Nie Y. The prevalence of neck pain in migraine. *Headache*. 2010; 50(8): 1273-1277.
- Calhoun AH. Understanding menstrual migraine. *Headache*. 2018; 58(4): 626-630.
- Cernuda-Morollon E, Larrosa D, Ramon C, Vega J, Martinez-Camblor P, Pascual J. Interictal increase of CGRP levels in peripheral blood as a biomarker for chronic migraine. *Neurology*. 2013; 81(14): 1191-1196.
- Cernuda-Morollon E, Ramon C, Martinez-Camblor P, Serrano-Pertierra E, Larrosa D, Pascual J. OnabotulinumtoxinA decreases interictal CGRP plasma levels in patients with chronic migraine. *Pain*. 2015; 156(5): 820-824.
- Cerrahoğlu Şirin T, Aksu S, Kurt A, Karamürsel S, Baykan B. Efficacy and mechanisms of transcranial electrical stimulation in headache disorders. *Neurological Sciences and Neurophysiology*. 2019; 36(2): 57-68.
- Cerrahoğlu Şirin T, Aksu S, Hasirci Bayir BR, Ulukan Ç, Karamürsel S, Kurt A, Baykan B. Is allodynia a determinant factor in the effectiveness of transcranial

- direct current stimulation in the prophylaxis of migraine? *Neuromodulation*. 2021; 24(5): 899-909.
- Chadaide Z, Arlt S, Antal A, Nitsche MA, Lang N, Paulus W. Transcranial direct current stimulation reveals inhibitory deficiency in migraine. *Cephalalgia*. 2007; 27(7): 833-839.
- Charles A. The evolution of a migraine attack-A review of recent evidence. *Headache*. 2013; 53(2): 413-419.
- Charles A. The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. *Lancet Neurology*. 2018; 17(2): 174-182.
- Chen JL, Carta S, Soldado-Magraner J, Schneider BL, Helmchen F. Behaviour-dependent recruitment of long-range projection neurons in somatosensory cortex. *Nature*. 2013; 499(7458): 336-340.
- Chen Z, Chen X, Liu M, Dong Z, Ma L, Yu S. Altered functional connectivity of amygdala underlying the neuromechanism of migraine pathogenesis. *Journal of Headache and Pain*. 2017; 18(1): 7.
- Chong CD, Gaw N, Fu Y, Li J, Wu T, Schwedt TJ. Migraine classification using magnetic resonance imaging resting-state functional connectivity data. *Cephalalgia*. 2017; 37(9): 828-844.
- Coppola G, Di Renzo A, Tinelli E, Di Lorenzo C, Di Lorenzo G, Parisi V, Serrao M, Schoenen J, Pierelli F. Thalamo-cortical network activity during spontaneous migraine attacks. *Neurology*. 2016; 87(20): 2154-2160.
- Cui J, Shen Y, Li R. Estrogen synthesis and signaling pathways during aging: From periphery to brain. *Trends in Molecular Medicine*. 2013; 19(3): 197-209.
- Cupini LM, Corbelli I, Sarchelli P. Menstrual migraine: What it is and does it matter? *Journal of Neurology*. 2021; 268(7): 2355-2363.
- D'Onofrio F, Raimo S, Spitaleri D, Casucci G, Bussone G. Usefulness of nutraceuticals in migraine prophylaxis. *Neurological Sciences*. 2017; 38(1): 117-120.
- Dasilva AF, Mendonca ME, Zaghi S, Lopes M, Dossantos MF, Spierings EL, Bajwa Z, Datta A, Bikson M, Fregni F. TDCS-induced analgesia and electrical fields in pain-related neural networks in chronic migraine. *Headache*. 2012; 52(8): 1283-1295.
- De Aguiar V, Paolazzi CL, Miceli G. tDCS in post-stroke aphasia: The role of stimulation parameters, behavioral treatment and patient characteristics. *Cortex*.

- 2015; 63: 296-316.
- De Matteis E, Guglielmetti M, Ornello R, Spuntarelli V, Martelletti P, Sacco S. Targeting CGRP for migraine treatment: mechanisms, antibodies, small molecules, perspectives. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2020; 20(6): 627-641.
- De Tommaso M, Ambrosini A, Brighina F, Coppola G, Perrotta A, Pierelli F, Sandrini G, Valeriani M, Marinazzo D, Stramaglia S, Schoenen J. Altered processing of sensory stimuli in patients with migraine. *Nature Reviews Neurology*. 2014; 10(3): 144-155.
- Diener HC, Holle D, Solbach K, Gaul C. Medication-overuse headache: risk factors, pathophysiology and management. *Nature Reviews Neurology*. 2016; 12(10): 575-83.
- Dima L, Balan A, Moga MA, Dinu CG, Dimienescu OG, Varga I, Neculau AE. Botulinum toxin a valuable prophylactic agent for migraines and a possible future option for the prevention of hormonal variations-triggered migraines. *Toxins*. 2019; 11(8): 465.
- Dodick D, Lipton RB, Martin V, Papademetriou V, Rosamond W, VanDenBrink AM, Loutfi H, Welch KM, Goadsby PJ, Hahn S, Hutchinson S, Matchar D, Silberstein S, Smith TR., Purdy RA, Sainers J. Consensus statement: Cardiovascular safety profile of triptans (5-HT 1B/1D agonists) in the acute treatment of migraine. *Headache*. 2004; 44(5): 414-425.
- Dodick DW. Triptan nonresponder studies: Implications for clinical practice. *Headache*. 2005; 45(2): 156-162.
- Dodick DW. Migraine. *Lancet*. 2018; 391: 1315-1330.
- Dodick DW. CGRP ligand and receptor monoclonal antibodies for migraine prevention: Evidence review and clinical implications. *Cephalalgia*. 2019; 39(3): 445-458.
- Drouot X, Nguyen JP, Peschanski M, Lefaucheur JP. The antalgic efficacy of chronic motor cortex stimulation is related to sensory changes in the painful zone. *Brain*. 2002; 125: 1660-1664.
- Durand S, Fromy B, Bouye P, Saumet JL, Abraham P. Vasodilatation in response to repeated anodal current application in the human skin relies on aspirin-sensitive mechanisms. *Journal of Physiology*. 2002; 540(1): 261-269.

- Dzoljic E, Sipetic S, Vlajinac H, Marinkovic J, Brzakovic B, Pokrajac M, Kostic V. Prevalence of menstrually related migraine and nonmigraine primary headache in female students of Belgrade University. *Headache*. 2002; 42(3): 185-193.
- Edvinsson L, Chan KY, Eftekhari S, Nilsson E, De Vries R, Saveland H, Dirven CMF, Danser AHJ. Effect of the calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor antagonist telcagepant in human cranial arteries. *Cephalalgia*. 2010; 30(10): 1233-1240.
- Edvinsson L. CGRP receptor antagonists and antibodies against CGRP and its receptor in migraine treatment. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2015; 80(2): 193-199.
- Edvinsson L. The journey to establish CGRP as a migraine target: A retrospective view. *Headache*. 2015; 55(9): 1249-1255.
- Edvinsson L. The Trigemino-vascular Pathway: Role of CGRP and CGRP receptors in migraine. *Headache*. 2017; 57: 47-55.
- Edvinsson L. CGRP and migraine: from bench to bedside. *Revue Neurologique*. 2021; 177(7): 785-790.
- Edvinsson L, Edvinsson JCA, Haanes KA. Biological and small molecule strategies in migraine therapy with relation to the calcitonin gene-related peptide family of peptides. *British Journal of Pharmacology*. 2021. Basım aşamasında.
- Eftekhari S, Salvatore CA, Calamari A, Kane SA, Tajti J, Edvinsson L. Differential distribution of calcitonin gene-related peptide and its receptor components in the human trigeminal ganglion. *Neuroscience*. 2010; 169(2): 683-696.
- Eftekhari S, Warfvinge K, Blixt FW, Edvinsson L. Differentiation of nerve fibers storing CGRP and CGRP receptors in the peripheral trigemino-vascular system. *Journal of Pain*. 2013; 14(11): 1289-1303.
- Elder GJ, Taylor JP. Transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation: Treatments for cognitive and neuropsychiatric symptoms in the neurodegenerative dementias? *Alzheimer's Research and Therapy*. 2014; 6(9): 74.
- Ertas M, Baykan B, Kocasoy Orhan E, Zarifoglu M, Karli 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. *Journal of Headache and Pain*. 2012; 13(2): 147-157.
- Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, Sandor PS. EFNS guideline on

- the drug treatment of migraine-Revised report of an EFNS task force. *European Journal of Neurology*. 2009; 16(9): 968-981.
- Ferrari MD, Goadsby PJ, Roon KI, Lipton RB. Triptans (serotonin, 5-HT<sub>1B/1D</sub> agonists) in migraine: Detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials. *Cephalalgia*. 2002; 22(8): 633-658.
- Ferrari MD, Klever RR, Terwindt GM, Ayata C, van den Maagdenberg AMJM. Migraine pathophysiology: Lessons from mouse models and human genetics. *Lancet Neurology*. 2015; 14(1): 65-80.
- Fertonani A, Ferrari C, Miniussi C. What do you feel if I apply transcranial electric stimulation? Safety, sensations and secondary induced effects. *Clinical Neurophysiology*. 2015; 126(11): 2181-2188.
- Fierro B, De Tommaso M, Giglia F, Giglia G, Palermo A, Brighina F. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) during capsaicin-induced pain: Modulatory effects on motor cortex excitability. *Experimental Brain Research*. 2010; 203(1): 31-38.
- Freilinger T, Anttila V, De Vries B, Malik R, Kallela M, Terwindt GM, Pozo-Rosich P, Winsvold B, Nyholt DR, Van Oosterhout WPJ, Artto V, Todt U, Hamalainen E, Fernandez-Morales J, Louter MA, Kaunisto MA, Schoenen J, Raitakari O, Lehtimäki T, Van Den Maagdenberg AMJM. Genome-wide association analysis identifies susceptibility loci for migraine without aura. *Nature Genetics*. 2012; 44(7): 777-782.
- Fritsch B, Reis J, Martinowich K, Schambra HM, Ji Y, Cohen LG, Lu B. Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: Potential implications for motor learning. *Neuron*. 2010; 66(2): 198-204.
- Froemke RC. Plasticity of cortical excitatory-inhibitory balance. *Annual Review of Neuroscience*. 2015; 38(1): 195-219.
- Gandiga PC, Hummel FC, Cohen LG. Transcranial DC stimulation (tDCS): A tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clinical Neurophysiology*. 2006; 117(4): 845-850.
- Giffin NJ, Ruggiero L, Lipton RB, Silberstein SD, Tvedskov JF, Olesen J, Altman J, Goadsby PJ, Macrae A. Premonitory symptoms in migraine: An electronic diary study. *Neurology*. 2003; 60(6): 935-940.
- Giffin NJ, Lipton RB, Silberstein SD, Olesen J, Goadsby PJ. The migraine postdrome.

- Neurology. 2016; 87(3): 309-313.
- Gil-Gouveia R, Oliveira AG, Martins IP. The impact of cognitive symptoms on migraine attack-related disability. *Cephalalgia*. 2015; 36(5): 422-430.
- Gingell JJ, Hendrikse ER, Hay DL. New insights into the regulation of CGRP-family receptors. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2019; 40(1): 71-83.
- Giordano J, Bikson M, Kappenman ES, Clark VP, Coslett HB, Hamblin MR, Hamilton R, Jankord R, Kozumbo WJ, McKinley RA, Nitsche MA, Reilly JP, Richardson J, Wurzman R, Calabrese E. Mechanisms and effects of transcranial direct current stimulation. *Dose-Response*. 2017; 15(1): 1559325816685467.
- Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Annals of Neurology*. 1990; 28(2): 183-187.
- Goadsby PJ, Sprenger T. Current practice and future directions in the prevention and acute management of migraine. *Lancet Neurology*. 2010; 9(3): 285-298.
- Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of migraine: A disorder of sensory processing. *Physiological Reviews*. 2017; 97(2): 553-622.
- Gori S, Lucchesi C, Baldacci F, Bonuccelli U. Preferential occurrence of attacks during night sleep and/or upon awakening negatively affects migraine clinical presentation. *Functional Neurology*. 2015; 30(2): 119-123.
- Grazzi L, Egeo G, Calhoun AH, McClure CK, Liebler E, Barbanti P. Non-invasive Vagus Nerve Stimulation (nVNS) as mini-prophylaxis for menstrual/menstrually related migraine: An open-label study. *Journal of Headache and Pain*. 2016; 17(1): 91.
- Groves PM, Thompson RF. Habituation: A dual-process theory. *Psychological Review*. 1970; 77(5): 419-450.
- Gu Q. Neuromodulatory transmitter systems in the cortex and their role in cortical plasticity. *Neuroscience*. 2002; 111(4): 815-835.
- Hamoda H, Panay N, Pedder H, Arya R, Savvas M. The British Menopause Society & Women's Health Concern 2020 recommendations on hormone replacement therapy in menopausal women. *Post Reproductive Health*. 2020; 26: 181-209.
- Hansen JM, Goadsby PJ, Charles AC. Variability of clinical features in attacks of migraine with aura. *Cephalalgia*. 2016; 36(3): 216-224.

- Hay DL, Garelja ML, Poyner DR, Walker CS. Update on the pharmacology of calcitonin/CGRP family of peptides: IUPHAR Review 25. *British Journal of Pharmacology*. 2018; 175(1): 3-17.
- Hendrikse ER, Bower RL, Hay DL, Walker CS. Molecular studies of CGRP and the CGRP family of peptides in the central nervous system. *Cephalalgia*. 2019; 39(3): 403-419.
- Hepp Z, Bloudek LM, Varon SF. Systematic review of migraine prophylaxis adherence and persistence. *Journal of Managed Care Pharmacy*. 2014; 20(1): 22-33.
- Herrero MT, Barcia C, Navarro JM. Functional anatomy of thalamus and basal ganglia. *Child's Nervous System*. 2002; 18(8): 386-404.
- Hirayama A, Saitoh Y, Kishima H, Shimokawa T, Oshino S, Hirata M, Kato A, Yoshimine T. Reduction of intractable deafferentation pain by navigation-guided repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex. *Pain*. 2006; 122(1-2): 22-27.
- Ho TW, Edvinsson L, Goadsby PJ. CGRP and its receptors provide new insights into migraine pathophysiology. *Nature Reviews Neurology*. 2010; 6(10): 573-582.
- Ho TW, Connor KM, Zhang Y, Pearlman E, Koppenhaver J, Fan X, Lines C, Edvinsson L, Goadsby PJ, Michelson D. Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist telcagepant for migraine prevention. *Neurology*. 2014; 83(11): 958-966.
- Ho TW, Ho AP, Ge Y, Assaid C, Gottwald R, MacGregor EA, Mannix LK, Van Oosterhout WPJ, Koppenhaver J, Lines C, Ferrari MD, Michelson D. Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist telcagepant for prevention of headache in women with perimenstrual migraine. *Cephalalgia*. 2016; 36(2): 148-161.
- Hodkinson DJ, Wilcox SL, Veggeberg R, Nosedá R, Burstein R, Borsook D, Becerra L. Increased amplitude of thalamocortical low-frequency oscillations in patients with migraine. *Journal of Neuroscience*. 2016; 36(30): 8026-8036.
- Holland PR, Saengjaroentharn C, Vila-Pueyo M. The role of the brainstem in migraine: Potential brainstem effects of CGRP and CGRP receptor activation in animal models. *Cephalalgia*. 2019; 39(3): 390-402.
- Hougaard A, Amin FM, Larsson HBW, Rostrup E, Ashina M. Increased intrinsic brain connectivity between pons and somatosensory cortex during attacks of migraine with aura. *Human Brain Mapping*. 2017; 38(5): 2635-2642.

- Iannetti GD, Mouraux A. From the neuromatrix to the pain matrix (and back). *Experimental Brain Research*. 2010; 205(1): 1-12.
- Irimia P, Carmona-Abellan M, Martinez-Vila E. Chronic migraine: A therapeutic challenge for clinicians. *Expert Opinion on Emerging Drugs*. 2012; 17(4): 445-447.
- Meissner K, Fassler M, Rücker G, Kleijnen J, Hrobjartsson A, Schneider A, Antes G, Linde K. Differential effectiveness of placebo treatments: a systematic review of migraine prophylaxis. *JAMA Internal Medicine*. 2013; 173(21): 1941-1951.
- Kalu UG, Sexton CE, Loo CK, Ebmeier KP. Transcranial direct current stimulation in the treatment of major depression: A meta-analysis. *Psychological Medicine*. 2012; 42(9): 1791-1800.
- Karlı N, Baykan B, Ertas M, Zarifoğlu M, Siva A, Saip S, Özkaya G. Impact of sex hormonal changes on tension-type headache and migraine: A cross-sectional population-based survey in 2,600 women. *Journal of Headache and Pain*. 2012; 13(7): 557-565.
- Karsan N, Prabhakar P, Goadsby PJ. Characterising the premonitory stage of migraine in children: A clinic-based study of 100 patients in a specialist headache service. *Journal of Headache and Pain*. 2016; 17(1): 94.
- Katafuchi T, Minamino N. Structure and biological properties of three calcitonin receptor-stimulating peptides, novel members of the calcitonin gene-related peptide family. *Peptides*. 2004; 25(11): 2039-2045.
- Kelman L. Pain characteristics of the acute migraine attack. *Headache*. 2006; 46(6): 942-953.
- Kessler SK, Turkeltaub PE, Benson JG, Hamilton RH. Differences in the experience of active and sham transcranial direct current stimulation. *Brain Stimulation*. 2012; 5(2): 155-162.
- Khan S, Olesen A, Ashina M. CGRP, a target for preventive therapy in migraine and cluster headache: Systematic review of clinical data. *Cephalalgia*. 2019; 39(3): 374-389.
- Labastida-Ramirez A, Rubio-Beltran E, Villalon CM, MaassenVanDenBrink A. Gender aspects of CGRP in migraine. *Cephalalgia*. 2019; 39(3): 435-444.
- Lang N, Nitsche MA, Paulus W, Rothwell JC, Lemon RN. Effects of transcranial direct current stimulation over the human motor cortex on corticospinal and transcallosal

- excitability. *Experimental Brain Research*. 2004; 156(4): 439-443.
- Lang N, Siebner HR, Ward NS, Lee L, Nitsche MA, Paulus W, Rothwell JC, Lemon RN, Frackowiak RS. How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain? *European Journal of Neuroscience*. 2005; 22(2): 495-504.
- Lauritzen M. Pathophysiology of the migraine aura: The spreading depression theory. *Brain*. 1994; 117(1): 199-210.
- Lay CL, Payne R. Recognition and treatment of menstrual migraine. *Neurologist*. 2007; 13(4): 197-204.
- Lefaucheur JP. A comprehensive database of published tDCS clinical trials (2005–2016). *Neurophysiologie Clinique*. 2016; 46(6): 319-398.
- Lundblad C, Haanes KA, Grande G, Edvinsson L. Experimental inflammation following dural application of complete Freund's adjuvant or inflammatory soup does not alter brain and trigeminal microvascular passage. *Journal of Headache and Pain*. 2015; 16(1): 91.
- Maasumi K, Tepper SJ, Kriegler JS. Menstrual migraine and treatment options: review. *Headache*. 2017; 57(2): 194-208.
- Macdermott AB, Mayer ML, Westbrook GL, Smith SJ, Barker JL. NMDA-receptor activation increases cytoplasmic calcium concentration in cultured spinal cord neurones. *Nature*. 1986; 321(6069): 519-522.
- Macedo A, Banos JE, Farre M. Placebo response in the prophylaxis of migraine: a meta-analysis. *European Journal of Pain*. 2008; 12(1): 68-75.
- MacGregor EA, Frith A, Ellis J, Aspinall L, Hackshaw A. Incidence of migraine relative to menstrual cycle phases of rising and falling estrogen. *Neurology*. 2006; 67(12): 2154-2158.
- MacGregor EA. Menstrual migraine: Therapeutic approaches. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2009; 2(5):327-336.
- Magis D, Lisicki M, Coppola G. Highlights in migraine electrophysiology: Are controversies just reflecting disease heterogeneity? *Current Opinion in Neurology*. 2016; 29(3): 320-330.
- Magis D, D'Ostilio K, Lisicki M, Lee C, Schoenen J. Anodal frontal tDCS for chronic cluster headache treatment: A proof-of-concept trial targeting the anterior cingulate cortex and searching for nociceptive correlates. *Journal of Headache and Pain*.

- 2018; 19(1): 72.
- Maniyar FH, Sprenger T, Schankin C, Goadsby PJ. Photic hypersensitivity in the premonitory phase of migraine-a positron emission tomography study. *European Journal of Neurology*. 2014; 21(9): 1178-1183.
- Maniyar FH, Sprenger T, Monteith T, Schankin C, Goadsby PJ. Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks. *Brain*. 2014; 137: 232-241.
- Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The acute treatment of migraine in adults: The American headache society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache*. 2015; 55(1): 3-20.
- Marquez de Prado B, Hammond DL, Russo AF. Genetic enhancement of calcitonin gene-related peptide-induced central sensitization to mechanical stimuli in mice. *Journal of Pain*. 2009; 10(9): 992-1000.
- Mauskop A, Altura BT, Altura BM. Serum ionized magnesium levels and serum ionized calcium/ionized magnesium ratios in women with menstrual migraine. *Headache*. 2002; 42(4): 242-248.
- Meissner K, Fassler M, Rücker G, Kleijnen J, Hrobjartsson A, Schneider A, Antes G, Linde K. Differential effectiveness of placebo treatments: a systematic review of migraine prophylaxis. *JAMA Internal Med*. 2013; 173(21): 1941-1951.
- Messina R, Goadsby PJ. CGRP-a target for acute therapy in migraine: Clinical data. *Cephalalgia*. 2019; 39(3): 420-427.
- Messlinger K, Fischer MJM, Lennerz JK. Neuropeptide effects in the trigeminal system: Pathophysiology and clinical relevance in migraine. *Keio Journal of Medicine*. 2011; 60(3): 82-89.
- Messlinger K, Lennerz JK, Eberhardt M, Fischer MJM. CGRP and NO in the trigeminal system: Mechanisms and role in headache generation. *Headache*. 2012; 52(9): 1411-1427.
- Mulleners WM, Chronicle EP, Palmer JE, Koehler PJ, Vredeveld JW. Visual cortex excitability in migraine with and without aura. *Headache*. 2001; 41(6): 565-572.
- Nguyen JP, Nizard J, Keravel Y, Lefaucheur JP. Invasive brain stimulation for the treatment of neuropathic pain. *Nature Reviews Neurology*. 2011; 7(12): 699-709.
- Nierenburg HDC, Ailani J, Malloy M, Siavoshi S, Hu NN, Yusuf N. Systematic review of preventive and acute treatment of menstrual migraine. *Headache*. 2015;

55(8):1052-1071.

- Nierenburg H, Rabany L, Lin T, Sharon R, Harris D, Ironi A, Wright P, Chuang L. Remote electrical neuromodulation (REN) for the acute treatment of menstrual migraine: A retrospective survey study of effectiveness and tolerability. *Pain and Therapy*. 2021. Basım aşamasında
- Nitsche MA, Fricke K, Henschke U, Schlitterlau A, Liebetanz D, Lang N, Henning S, Tergau F, Paulus W. Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *Journal of Physiology*. 2003; 553(1): 293-301.
- Nitsche MA, Nitsche MS, Klein CC, Tergau F, Rothwell JC, Paulus W. Level of action of cathodal DC polarisation induced inhibition of the human motor cortex. *Clinical Neurophysiology*. 2003; 114(4): 600-604.
- Nosedá R, Burstein R. Migraine pathophysiology: Anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain. *Pain*. 2013; 154: 44-53.
- O'Connell NE, Cossar J, Marston L, Wand BM, Bunce D, Moseley GL, de Souza LH. Rethinking clinical trials of transcranial direct current stimulation: Participant and assessor blinding is inadequate at intensities of 2mA. *PLoS ONE*. 2012; 7(10): e47514.
- Olesen J, Friberg L, Olsen TS, Iversen HK, Lassen NA, Andersen AR, Karle A. Timing and topography of cerebral blood flow, aura, and headache during migraine attacks. *Annals of Neurology*. 1990; 28(6): 791-798.
- Olesen J. Headache classification committee of the international headache society (IHS) The international classification of headache disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018; 38(1): 1-211.
- Oliver KR, Wainwright A, Edvinsson L, Pickard JD, Hill RG. Immunohistochemical localization of calcitonin receptor-like receptor and receptor activity-modifying proteins in the human cerebral vasculature. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2002; 22(5): 620-629.
- Oostenveld R, Praamstra P. The five percent electrode system for high-resolution EEG and ERP measurements. *Clinical Neurophysiology*. 2001; 112(4): 713-719.

- Ornello R, De Matteis E, Di Felice C, Caponnetto V, Pistoia F, Sacco S. Acute and preventive management of migraine during menstruation and menopause. *Journal of Clinical Medicine*. 2021; 10(11): 2263.
- Palm U, Keeser D, Schiller C, Fintescu Z, Reisinger E, Padberg F, Nitsche M. Skin lesions after treatment with transcranial direct current stimulation (tDCS). *Brain Stimulation*. 2008; 1(4): 386-387.
- Pavlovic JM, Stewart WF, Bruce CA, Gorman JA, Sun H, Buse DC, Lipton RB. Burden of migraine related to menses: Results from the AMPP study. *Journal of Headache and Pain*. 2015; 16: 24.
- Pavlovic JM, Allshouse AA, Santoro NF, Crawford SL, Thurston RC, Neal-Perry GS, Lipton RB, Derby CA. Sex hormones in women with and without migraine. *Neurology*. 2016; 87(1): 49-56.
- Pavlovic JM, Paemeleire K, Göbel H, Bonner J, Rapoport A, Kagan R, Zhang F, Picard H, Mikol DD. Efficacy and safety of erenumab in women with a history of menstrual migraine. *Journal of Headache and Pain*. 2020; 21(1): 95.
- Peyron R, Laurent B, Garcia-Larrea L. Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000). *Neurophysiologie Clinique*. 2000; 30(5): 263-288.
- Pinchuk D, Pinchuk O, Sirbiladze K, Shugar O. Clinical effectiveness of primary and secondary headache treatment by transcranial direct current stimulation. *Frontiers in Neurology*. 2013; 4: 25.
- Pinkerman B, Holroyd K. Menstrual and nonmenstrual migraines differ in women with menstrually-related migraine. *Cephalalgia*. 2010; 30(10): 1187-1194.
- Plow EB, Pascual-Leone A, MacHado A. Brain stimulation in the treatment of chronic neuropathic and non-cancerous pain. *Journal of Pain*. 2012; 13(5): 411-424.
- Poreisz C, Boros K, Antal A, Paulus W. Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Research Bulletin*. 2007; 72(4-6): 208-214.
- Pozo-Rosich P, Storer RJ, Charbit AR, Goadsby PJ. Periaqueductal gray calcitonin gene-related peptide modulates trigeminovascular neurons. *Cephalalgia*. 2015; 35(14): 1298-1307.
- Pradeep R, Nemichandra SC, Harsha S, Radhika K. Migraine Disability, Quality of Life, and Its Predictors. *Annals of Neurosciences*. 2020; 27(1): 18-23.

- Przeklasa-Muszynska A, Kocot-Kepska M, Dobrogowski J, Wiatr M, Mika J. Transcranial direct current stimulation (tDCS) and its influence on analgesics effectiveness in patients suffering from migraine headache. *Pharmacological Reports*. 2017; 69(4): 714-721.
- Puledda F, Goadsby PJ. The role of noninvasive neuromodulation in migraine management. *European Neurological Review*. 2016; 11(2): 106-108.
- Puledda F, Messina R, Goadsby PJ. An update on migraine: Current understanding and future directions. *Journal of Neurology*. 2017; 264(9), 2031-2039.
- Quintela E, Castillo J, Munoz P, Pascual J. Premonitory and resolution symptoms in migraine: A prospective study in 100 unselected patients. *Cephalalgia*. 2006; 26(9): 1051-1060.
- Raffaelli B, Overeem LH, Mecklenburg J, Hofacker MD, Knoth H, Nowak CP, Neeb L, Ebert AD, Sehoul J, Mechsner S, Reuter U. Plasma calcitonin gene-related peptide (CGRP) in migraine and endometriosis during the menstrual cycle. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 2021; 8(6): 1251-1259.
- Reed T, Cohen Kadosh R. Transcranial electrical stimulation (tES) mechanisms and its effects on cortical excitability and connectivity. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2018; 41(6): 1123-1130.
- Rocca MA, Valsasina P, Absinta M, Colombo B, Barcella V, Falini A, Comi G, Filippi M. Central nervous system dysregulation extends beyond the pain-matrix network in cluster headache. *Cephalalgia*. 2010; 30(11): 1383-1391.
- Rocha S, Melo L, Boudoux C, Foerster A, Araujo D, Monte-Silva K. Transcranial direct current stimulation in the prophylactic treatment of migraine based on interictal visual cortex excitability abnormalities: A pilot randomized controlled trial. *Journal of the Neurological Sciences*. 2015; 349(1-2): 33-39.
- Rossetti MF, Cambiasso MJ, Holschbach MA, Cabrera R. Oestrogens and progestagens: Synthesis and action in the brain. *Journal of Neuroendocrinology*. 2016; 28(7).
- Russell FA, King R, Smillie SJ, Kodji X, Brain SD. Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology. *Physiological reviews*. 2014; 94(4): 1099-1142.
- Rybicka JM, Balce DR, Chaudhuri S, Allan ERO, Yates RM. Phagosomal proteolysis in dendritic cells is modulated by NADPH oxidase in a pH-independent manner. *EMBO Journal*. 2012; 31(4): 932-944.

- Sankarasubramanian V, Cunningham DA, Potter-Baker KA, Beall EB, Roelle SM, Varnerin NM, Machado AG, Jones SE, Lowe MJ, Plow EB. Transcranial direct current stimulation targeting primary motor versus dorsolateral prefrontal cortices: Proof-of-concept study investigating functional connectivity of thalamocortical networks specific to sensory-affective information processing. *Brain Connectivity*. 2017; 7(3): 182-196.
- Santangelo G, Russo A, Trojano L, Falco F, Marcuccio L, Siciliano M, Conte F, Garramone F, Tessitore A, Tedeschi G. Cognitive dysfunctions and psychological symptoms in migraine without aura: a cross-sectional study. *Journal of Headache and Pain*. 2016; 17(1): 76.
- Shapiro RE, Hochstetler HM, Dennehy EB, Khanna R, Doty EG, Berg PH, Starling AJ. Lasmiditan for acute treatment of migraine in patients with cardiovascular risk factors: post-hoc analysis of pooled results from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials. *Journal of Headache and Pain*. 2019; 20(1): 90.
- Schoenen J. Is chronic migraine a never-ending migraine attack? *Pain*. 2011; 152(2): 239-240.
- Schulte LH, May A. The migraine generator revisited: continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks. *Brain*. 2016; 139(7): 1987-1993.
- Schwedt TJ, Chiang CC, Chong CD, Dodick DW. Functional MRI of migraine. *Lancet Neurology*. 2015; 14(1): 81-91.
- Schweinhardt P, Glynn C, Brooks J, McQuay H, Jack T, Chessell I, Bountra C, Tracey I. An fMRI study of cerebral processing of brush-evoked allodynia in neuropathic pain patients. *NeuroImage*. 2006; 32(1): 256-265.
- Silberstein S, Tfelt-Hansen P, Dodick DW, Limmroth V, Lipton RB, Pascual J, Wang SJ. Guidelines for controlled trials of prophylactic treatment of chronic migraine in adults. *Cephalalgia*. 2008; 28(5): 484-495.
- Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E. Evidence-based guideline update: Pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults report of the quality standards subcommittee of the American academy of neurology and the american headache society. *Neurology*. 2012; 78(17): 1337-1345.

- Silberstein SD, Blumenfeld AM, Cady RK, Turner IM, Lipton RB, Diener HC, Aurora SK, Sirimanne M, DeGryse RE, Turkel CC, Dodick DW. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: PREEMPT 24-week pooled subgroup analysis of patients who had acute headache medication overuse at baseline. *Journal of the Neurological Sciences*. 2013; 331(1-2): 48-56.
- Silberstein S, Patel S. Menstrual migraine: An updated review on hormonal causes, prophylaxis and treatment. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2014; 15(14): 2063-2070.
- Silvestro M, Orologio I, Bonavita S, Scotto di Clemente F, Fasano C, Tessitore A, Tedeschi G, Russo A. Effectiveness and Safety of CGRP-mAbs in Menstrual-Related Migraine: A Real-World Experience. *Pain and Therapy*. 2021. Basım aşamasında
- Solomon S, Elkind A, Freitag F, Gallagher RM, Moore K, Swerdlow B, Malkin S. Safety and effectiveness of cranial electrotherapy in the treatment of tension headache. *Headache*. 1989; 29(7): 445-450.
- Somerville BW. The role of estradiol withdrawal in the etiology of menstrual migraine. *Neurology*. 1972; 22(4): 355-365.
- Spierings ELH, Padamsee A. Menstrual-cycle and menstruation disorders in episodic vs chronic migraine: An exploratory study. *Pain Medicine*. 2015; 16(7): 1426-1432.
- Stagg CJ, Nitsche MA. Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *Neuroscientist*. 2011; 17(1): 37-53.
- Stagg CJ, Lin RL, Mezue M, Segerdahl A, Kong Y, Xie J, Tracey I. Widespread modulation of cerebral perfusion induced during and after transcranial direct current stimulation applied to the left dorsolateral prefrontal cortex. *Journal of Neuroscience*. 2013; 33(28): 11425-11431.
- Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T. GBD 2015: migraine is the third cause of disability in under 50s. *Journal of Headache and Pain*. 2016; 17(1): 104.
- Stilling JM, Monchi O, Amoozegar F, Debert CT. Transcranial magnetic and direct current stimulation (TMS/tDCS) for the treatment of headache: A systematic review. *Headache*. 2019; 59(3): 339-357.
- Storer RJ, Akerman S, Goadsby PJ. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) modulates nociceptive trigeminovascular transmission in the cat. *British Journal of Pharmacology*. 2004; 142(7): 1171-1181.

- Stuginski-Barbosa J, Dach F, Bigal M, Speciali JG. Chronic pain and depression in the quality of life of women with migraine--a controlled study. *Headache*. 2012; 52(3): 400-408.
- Summ O, Charbit AR, Andreou AP, Goadsby PJ. Modulation of nociceptive transmission with calcitonin gene-related peptide receptor antagonists in the thalamus. *Brain*. 2010; 133(9): 2540-2548.
- Turi Z, Csifcsak G, Boayue NM, Aslaksen P, Antal A, Paulus W, Groot J, Hawkins GE, Forstmann B, Opitz A, Thielscher A, Mittner M. Blinding is compromised for transcranial direct current stimulation at 1 mA for 20 min in young healthy adults. *European Journal of Neuroscience*. 2019; 50(8): 3261-3268.
- van Casteren DS, Verhagen IE, van der Arend BWH, van Zwet EW, MaassenVanDenBrink A, Terwindt GM. Comparing Perimenstrual and Nonperimenstrual Migraine Attacks Using an e-Diary. *Neurology*. 2021; 97(17): e1661-e1671.
- Vaseghi B, Zoghi M, Jaberzadeh S. Does anodal transcranial direct current stimulation modulate sensory perception and pain? A meta-analysis study. *Clinical Neurophysiology*. 2014; 125(9): 1847-1858.
- Vaseghi B, Zoghi M, Jaberzadeh S. Differential effects of cathodal transcranial direct current stimulation of prefrontal, motor and somatosensory cortices on cortical excitability and pain perception-a double-blind randomised sham-controlled study. *European Journal of Neuroscience*. 2015; 42(7): 2426-2437.
- Viana M, Sances G, Linde M, Ghiotto N, Guaschino E, Allena M, Terrazzino S, Nappi G, Goadsby PJ, Tassorelli C. Clinical features of migraine aura: Results from a prospective diary-aided study. *Cephalalgia*. 2017; 37(10): 979-989.
- Victor TW, Hu X, Campbell JC, Buse DC, Lipton RB. Migraine prevalence by age and sex in the United States: A life-span study. *Cephalalgia*. 2010; 30: 1065-1072.
- Vigano A, D'Elia TS, Sava SL, Auve 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. *The Journal of Headache and Pain*. 2013; 14(1): 23.
- Vigano A, Toscano M, Puledra F, Di Piero V. Treating chronic migraine with neuromodulation: The role of neurophysiological abnormalities and maladaptive

- plasticity. *Frontiers in Pharmacology*. 2019; 10: 32.
- Von Luckner A, Riederer F. Magnesium in migraine prophylaxis-Is there an evidence-based rationale? A systematic review. *Headache*. 2018; 58(2): 199-209.
- Vos T, Allen C, Arora M, Barber RM, Brown A, Carter A, Casey DC, Charlson FJ, Chen AZ, Coggeshall M, Cornaby L, Dandona L, Dicker DJ, Dilegge T, Erskine HE, Ferrari AJ, Fitzmaurice C, Fleming T, Forouzanfar MH, Zuhlke LJ. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016; 388(10053): 1545-1602.
- Vos T, Abajobir AA, Abbafati C, Abbas KM, Abate KH, Abd-Allah F, Abdulle AM, Abebo TA, Abera SF, Aboyans V, Abu-Raddad LJ, Ackerman IN, Adamu AA, Adetokunboh O, Afarideh M, Afshin A, Agarwal SK, Aggarwal R, Agrawal A, Murray CJL. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017; 390(10100): 1211-1259.
- Warfvinge K, Edvinsson L. Distribution of CGRP and CGRP receptor components in the rat brain. *Cephalalgia*. 2019; 39(3), 342-353.
- Warfvinge K, Krause DN, Maddahi A, Edvinsson JCA, Edvinsson L, Haanes KA. Estrogen receptors  $\alpha$ ,  $\beta$  and GPER in the CNS and trigeminal system-molecular and functional aspects. *Journal of Headache and Pain*. 2020; 21: 13.
- Weber MJ, Messing SB, Rao H, Detre JA, Thompson-Schill SL. Prefrontal transcranial direct current stimulation alters activation and connectivity in cortical and subcortical reward systems: A tDCS-fMRI study. *Human Brain Mapping*. 2014; 35(8): 3673-3686.
- Wickmann F, Stephani C, Czesnik D, Klinker F, Timaus C, Chaieb L, Paulus W, Antal A. Prophylactic treatment in menstrual migraine: A proof-of-concept study. *Journal of the Neurological Sciences*. 2015; 354(1-2): 103-109.
- Woods AJ, Antal A, Bikson M, Boggio PS, Brunoni AR, Celnik P, Cohen LG, Fregni F, Herrmann CS, Kappenman ES, Knotkova H, Liebetanz D, Miniussi C, Miranda PC, Paulus W, Priori A, Reato D, Stagg C, Wenderoth N, Nitsche MA. A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools. *Clinical Neurophysiology*. 2016; 127(2): 1031-1048.

- Worthington I, Pringsheim T, Gawel MJ, Gladstone J, Cooper P, Dilli E, Aube M, Leroux E, Becker WJ. Canadian headache society guideline: Acute drug therapy for migraine headache. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2013; 40: 1-80.
- Yu Y, Lundeberg T, Yu LC. Role of calcitonin gene-related peptide and its antagonist on the evoked discharge frequency of wide dynamic range neurons in the dorsal horn of the spinal cord in rats. *Regulatory Peptides*. 2002; 103(1): 23-27.
- Ziaei S, Kazemnejad A, Sedighi A. The effect of vitamin E on the treatment of menstrual migraine. *Medical Science Monitor*. 2009; 15(1): CR16-9.



## FORMLAR

### Ek-2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

#### Açıklama:

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

Sorumlu Araştırmacının adı, soyadı: Prof. Dr. Betül Baykan

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

Destekleyici kuruluş: Yok

Araştırmanın adı: **Menstrüel Migren Hastalarında Profilakside Transkraniyal Doğru Akım Stimülasyonunun Etkinliğinin ve CGRP Düzeyleri İle Bağlantısının Değerlendirilmesi**

#### I- Araştırmanın Hakkında Bilgi

##### Giriş

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

bir tanığın gözetiminde bu belgeyi onaylamanız istenecek ve gerektiğinde parmak iziniz alınacaktır.

### Araştırma Hakkında Bilgi

Bu çalışmada transkraniyal (kafatası geçişli) elektriksel uyarım tekniği (tDAS) kullanılacaktır. Bu uygulamada, saçlı deriye verilen çok düşük şiddetteki elektriksel akımın oluşturduğu alanda, beynin bazı fizyolojik etkinliklerinde değişiklikler oluşması sağlanmaktadır. Beklenen değişiklikler, uygulamanın yapıldığı kafa üzerindeki bölgeye göre değişebilmektedir.

Eğer bu uygulamayı kabul ederseniz, sağlık örgütlerince ve Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu FDA tarafından kullanımı onaylanmış şiddetlerde akım veren bir transkraniyal elektriksel uyarıcı<sup>1</sup> kullanılacaktır. 9 voltluk bir pil ile çalışan bu aygıtın başka hiçbir elektriksel bağlantısı yoktur. TES (transkraniyal elektriksel stimülatör) aygıtı, iki ince kabloya bağlı elektrotlar içerir. Yumuşak yastık biçimli bu elektrotların, tuzlu suya batırılarak elektriksel direnci düşürülmüştür. Uygulama başlamadan önce bu elektrotlar amaca göre kafa yüzeyinde belirli bölgelere yerleştirilecektir. Bir saç bandıyla bu elektrotlar yerinde tutulacaktır. Deney başladığında, belki elektrotların değme yerinde hafif bir **kaşınma** veya **yanma hissi** oluşabilir. Bu normaldir, **geçici ve zararsızdır**. Uygulama tamamlandığında aygıt durdurulur ve elektrotlarınız sökülür. Saç bandının basıncıyla deride hafif bir geçici kızarıklık oluşabilir.

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

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

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

---

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

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

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

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

## **II- Katılımcının Beyanı**

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

Söz konusu araştırma sonucu hastalığımda klinik değişiklik olmayabileceği konusunda bilgilendirildim.

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

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

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

**“Menstrüel Migren Hastalarında Profilakside Transkraniyal Doğru Akım Stimülasyonunun Etkinliğinin ve CGRP Düzeyleri İle Bağlantısının Değerlendirilmesi”** çalışması kapsamında bilgilerimin

Sadece yukarıda bahsi geçen çalışmada kullanılmasına izin veriyorum. ☐

İleride yapılması planlanan tüm çalışmalarda kullanılmasına izin veriyorum. ☐

Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum. ☐

#### **İmza ve Ulaşım Bilgileri**

Gönüllünün Adı Soyadı:

Adres

Telefon

Tarih:

İmza:

Araştırmacını Adı, Soyadı: Prof. Dr. Betül Baykan

Adres: İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniği

Telefon: 02124142000-32598



## Ek-3: Olgu Takip Formu

## Olgu Takip Formu

Olgu No:

Tarih:

## ÇALIŞMA AKIŞ ŞEMASI

|                                                                                                       | 1.vizit               | 2.vizit |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------|
|                                                                                                       | Tarama ve hasta alımı | 1. ay*  |
| Hastanın çalışmaya uygunluğunun belirlenmesi                                                          | X                     |         |
| Bilgilendirilmiş onam alınması                                                                        | X                     |         |
| Demografik bilgiler                                                                                   | X                     |         |
| Tıbbi öykü                                                                                            | X                     |         |
| Fizik ve nörolojik muayene                                                                            | X                     |         |
| Eşlik eden hastalıklar ve kullanılan ilaçlar                                                          | X                     |         |
| Hastanın eğitilmesi ve örnek bir günce doldurulması                                                   | X                     |         |
| Ağrı güncesinin verilmesi                                                                             | X                     | X       |
| Anket formlarının doldurulması                                                                        | X                     | X       |
| Hastadan kan örneği alınması                                                                          | X                     | X       |
| Hastanın yeni bir yakınmasının, genel sağlık durumunda bir değişikliğin olup olmadığının sorgulanması |                       | X       |
| Geçirilen migren atağı sayısının kaydı                                                                | X                     | X       |
| Doldurulan güncelerin gözden geçirilmesi                                                              | X                     | X       |
| Kullanılan tüm ilaçların değerlendirilmesi                                                            | X                     | X       |
| Araştırmacının ve hastanın tedaviye verilen yanıtı genel olarak değerlendirmesi                       |                       | X       |

|                                                         |   |   |   |
|---------------------------------------------------------|---|---|---|
| Tüm çalışmanın hasta tarafından genel değerlendirilmesi |   |   | X |
| Advers olayların kaydedilmesi                           | X | X | X |

Adı-Soyadı:

Telefon no:

Yaş:

Meslek:

Eğitim düzeyi:

1-Okuryazar değil ☐2-İlköğretim ☐3-Lise ☐4-Üniversite ☐

Ek hastalık:

**BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM ALINMA TARİHİ:**

| ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ                                                         | EVET                     | HAYIR                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1. 18-44 yaşlarında kadın hasta                                                           | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Son 1 yıldır düzenli menstrüel siklusu (21-35 gün) olan kadın                          | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Hormonal doğum kontrol yöntemi kullanmayan                                             | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. Over cerrahisi geçirmemiş olan                                                         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. ICHD-III kriterlerine göre en az 1 yıldır aurasız veya auralı migren tanısı olan       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. Ayda >3 atak geçiren                                                                   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. Migren profilaksi tedavisi için antiepileptik ilaç kullanmayan                         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8. Çalışmaya katılmak için kendisi ya da yasal temsilcisi tarafından yazılı onay verilmiş | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Yalnızca yukarıdaki yanıtların hepsi **EVET** ise hasta çalışmaya alınabilir.

| ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLMEME KRİTERLERİ                                       | EVET                     | HAYIR                    |
|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1. 18 yaşın altında olan kadın hasta                                      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. İntraserebral yer kaplayan oluşumu veya diğer progresif hastalığı olan | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Migren profilaksisi için antiepileptik ilaç kullanan                   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. Gebe                                                                   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

|                                                                                            |                          |                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 5. Elektrod yerleştirme alanında yapısal lezyonu olan                                      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. Çalışma işlemlerini yerine getirmek için gerekli zihinsel kapasiteden yoksun hastalar   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. Major depresyonu olan                                                                   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8. Kalp pili ve başka herhangi bir elektronik cihazı olan                                  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9. Beyin cerrahisi geçirmiş olan hasta                                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10. Hormonal doğum yöntemleri kullanan hasta                                               | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 11. Over cerrahisi geçirmiş olan hasta                                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Yalnızca yukarıdaki soruların hepsinin yanıtı <b>HAYIR</b> ise hasta çalışmaya alınabilir. |                          |                          |

### 1. Vizit Tarih:

**Migren başlangıç yaşı:**

**Boy: ..... Kilo: .....**

**Ağrı lokalizasyonu:**

**Ağrı tipi:**

**Migrene eşlik eden semptom**

1. Bulantı/kusma ☐ Şiddeti: ...../3  
 2. Fotofobi ☐ Şiddeti: ...../3  
 3. Fonofobi ☐ Şiddeti: ...../3  
 (0=yok, 1=hafif, 2=orta,3=şiddetli)

**Migren tipi:**

1-aurasız ☐

2-auralı ☐

3-diğer: (oftalmik, hemiplejik, baziller).....

**En kısıtlayıcı olan:.....**

**Aylık toplam atak sıklığı/gün:**

(Şiddet 3 puan üzerinden değerlendirilecek 0=yok, 1=hafif, 2=orta,3=şiddetli)

4'den fazla atak varsa tümünün tarih, süre, ilaç kullanımı ve şiddeti yazılacak

**Tarih                      Süre                      İlaç                      Şiddet**

1. Atak.....                      .....                      .....                      .....  
 2. Atak .....                      .....                      .....                      .....  
 3. Atak .....                      .....                      .....                      .....  
 4. Atak .....                      .....                      .....                      .....

|                                                     |            |                            |                                                  |
|-----------------------------------------------------|------------|----------------------------|--------------------------------------------------|
| <b>Kullanılan profilaktik ilaç ve süresi:</b>       |            |                            |                                                  |
| <b>Kan örneği alındı mı? Evet:..... Hayır:.....</b> |            |                            |                                                  |
| Migren                                              | Dizabilite | Değerlendirme              | Skoru Kısa form-36(SF-36) puan :<br>(MIDAS)puan: |
| Beck depresyon ölçek puan:                          |            | Beck anksiyete ölçek puan: |                                                  |
|                                                     |            |                            |                                                  |

Diğer notlar yorumlar:

### Menstrüel Siklusun Sorgulanması:

Son 1 yıldır menstruel siklusunuz düzenli mi? Evet:\_\_\_\_\_ Hayır:\_\_\_\_\_



Kaç gün arayla olur?

(İlk adet in 1. gününden diğer adet in 1. gününe kadar geçen süre sorgulanacak)

(Düzenli menstrual siklus diyebilmek için süre 21-35 gün arasında olmalı)

Mevcut doğum kontrol yönteminiz nedir?

Ne zamandır bu yöntemle korunuyorsunuz?

Çocuğunuz var mı? Yok:\_\_\_ Canlı doğum:\_\_\_ Ölü doğum:\_\_\_ Düşük:\_\_\_

### tDAS UYGULAMA

tDAS 1.gün uygulama. Tarih:....

Yan etki 1- yok 2-var:.....ne kadar şiddetli, ne zaman başladı ,ne kadar sürdü.....

tDAS 2.gün uygulama. Tarih:....

Yan etki 1- yok 2-var:.....ne kadar şiddetli, ne zaman başladı, ne kadar sürdü.....

tDAS 3.gün uygulama. Tarih:....

Yan etki 1- yok 2-var:.....ne kadar şiddetli, ne zaman başladı, ne kadar sürdü.....

**2.VİZİT (tDAS sonrası 1.ay) Tarih:../../201.**

**Migrene eşlik eden semptom**

1. Bulantı/kusma ☐ Şiddeti: ...../3  
 2. Fotofobi ☐ Şiddeti: ...../3  
 3. Fonofobi ☐ Şiddeti: ...../3  
 (0=yok, 1=hafif, 2=orta,3=şiddetli)
- Boy:..... Kilo:.....

**Aylık toplam atak sıklığı/gün:**

(Şiddet 3 puan üzerinden değerlendirilecek 0=yok, 1=hafif, 2=orta,3=şiddetli)

4den fazla atak varsa tümünün tarih,süre,ilaç kullanımı ve şiddeti yazılacak

| Tarih         | Süre  | İlaç  | Şiddet |
|---------------|-------|-------|--------|
| 1. Atak.....  | ..... | ..... | .....  |
| 2. Atak ..... | ..... | ..... | .....  |
| 3. Atak ..... | ..... | ..... | .....  |
| 4. Atak ..... | ..... | ..... | .....  |

**Kullanılan profilaktik ilaç:**

**Kan örneği alındı mı? Evet:..... Hayır:.....**

Migren Dizabilite Değerlendirme Kısa form-36(SF-36) puan :  
 Skoru(MIDAS)puan:

Beck depresyon ölçek puan:

Beck anksiyete ölçek puan:

Diğer notlar yorumlar:

#### Ek-4: MIDAS Formu

#### MIDAS SORULAR

\* **1 ve 2 numaralı sorularda:** İŞ, ücret aldığı iş, OKUL ise lise veya üniversite eğitimi anlamına gelir.

\*\* **3 ve 4 numaralı sorularda:** EV İŞLERİ evde yapılan iş, evin bakımı ve onarımı ile ilgili işler, alışveriş, çocuklarının ve yakınlarının bakımı gibi işleri kapsar.

1. Son 3 ay içinde başağrılarınız nedeniyle kaç gün işe veya okula gidemediniz?\* \_\_\_\_\_

2. Son 3 ay içinde başağrılarınız nedeniyle okulda veya işteki verimliliğinizin yarı yarıya veya daha fazla azaldığı gün sayısı nedir? **(1. soruda işe veya okula gidemediğinizi belirttiğiniz günleri dahil etmeyin.)\*** \_\_\_\_\_

3. Son 3 ay içinde başağrılarınız nedeniyle kaç gün ev işlerinizi yapamadınız?\*\* \_\_\_\_\_

4. Son 3 ay içinde başağrılarınız nedeniyle ev işlerindeki verimliliğinizin yarı yarıya veya daha fazla azaldığı gün sayısı nedir? **(3. soruda ev işlerini yapamadığınızı belirttiğiniz günleri dahil etmeyin.)\*\*** \_\_\_\_\_

5. Son 3 ay içinde başağrılarınız nedeniyle kaç gün ailenize, sosyal yaşamınıza veya boş zamanlarınızda yaptığınız faaliyetlere zaman ayıramadınız? \_\_\_\_\_

**Kaybedilen Toplam Gün Sayısı (Skor)** \_\_\_\_\_

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

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

0 |-----| 10

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

## Ek-5: Kısa Form 36

## SF-36 (Kısa Form 36)

Hastanın Adı Soyadı: \_\_\_\_\_ Tarih: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

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

**B1**

1) Genel olarak sağlığınız için aşağıdakilerden hangisini söyleyebilirsiniz?

Mükemmel  
☐Çok iyi  
☐İyi  
☐Orta  
☐Kötü  
☐**B2**

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

Bir yıl öncesi  
☐Çok daha iyi  
☐Biraz iyi  
☐İlenen ilenen aynı  
☐Biraz daha kötü  
☐Çok daha kötü  
☐

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

**B3**

|                                                                                                               | Evet, Çok Kısıtlı        | Evet, Biraz Kısıtlı      | Hayır, Hiç Kısıtlı Değil |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 3) Koşmak, ağır kaldırmak, ağır sporlara katılmak gibi ağır etkinlikler                                       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4) Bir masayı çekmek, elektrik süpürgeyi itmek ve ağır olmayan sporları yapmak gibi orta dereceli etkinlikler | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5) Market poşetlerini kaldırmak veya taşımak                                                                  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6) Birkaç kat merdiven çıkmak                                                                                 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7) Bir kat merdiven çıkmak                                                                                    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8) Eğilmek, diz çökmek, çönmek, diz çökmek                                                                    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9) Bir kilometreden fazla yürümek                                                                             | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10) Birkaç yüz metre yürümek                                                                                  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 11) Yüz metre yürümek                                                                                         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 12) Kendi başına banyo yapmak ve giyinmek                                                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

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

**B4**

|                                                                                                                      | Evet                     | Hayır                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 13) Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamanı kısalttınız mı?                             | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 14) Arzu ettiğinizden daha az şeyi mi tamamlayabildiniz?                                                             | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 15) Çalışma veya diğer yaptığınız işlerin çeşidinde kısıtlama yaptınız mı?                                           | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 16) Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizi yapmada güçlük çektiniz mi? (Aşırı efor - çaba sarf ettiniz mi?) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

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

**B5**

|                                                                                                          | Evet                     | Hayır                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 17) Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamanı kısalttınız mı?                 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 18) Arzu ettiğinizden daha az işi mi tamamlayabildiniz?                                                  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 19) İşinizde veya diğer aktivitelerinizde ilgili işleri her zamanki kadar dikkat vererek yapamadınız mı? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

### SF-36 (Kısa Form 36) Sayfa-2

**B6**

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

Hiç Etkilemedi  
☐1

Çok Az  
☐2

Orta Derecede  
☐3

Epeyce  
☐4

Çok Fazla  
☐5

**B7**

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

Hiç Olmadı  
☐1

Çok Az  
☐2

Hafif  
☐3

Orta  
☐4

Çok  
☐5

Pek Çok  
☐6

**B8**

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

Hiç Etkilemedi  
☐1

Biraz etkilendi  
☐2

Orta Derecede  
☐3

Epey Etkiledi  
☐4

Çok Etkiledi  
☐5

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

**B9**

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

**B10**

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

Sürekli  
☐1

Çoğu zaman  
☐2

Bazen  
☐3

Ara sıra  
☐4

Hiç bir zaman  
☐5

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

**B11**

|                                                         | Kesinlikle doğru           | Çoğunlukla doğru           | Emin değilim               | Çoğunlukla yanlış          | Kesinlikle yanlış          |
|---------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 33) Ben diğer insanlara göre daha kolay hastalanıyorum. | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 34) Tanıdığım kişiler kadar sağlıklıyım.                | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 35) Sağlığımın kötüleşmekte olduğunu sanıyorum.         | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 36) Sağlığım mükemmeldir.                               | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |

Ware JE Jr, Sherbourne CD (1992) Med Care. 30(2):3-10

## Ek-6: Beck Depresyon Anketi

### BECK DEPRESYON ENVANTERİ

#### AÇIKLAMA:

Sayın cevaplayıcı aşağıda gruplar halinde cümleler verilmektedir. Öncelikle her gruptaki cümleleri dikkatle okuyarak, BUGÜN DÂHİL GEÇEN HAFTA içinde kendinizi nasıl hissettiğini en iyi anlatan cümleyi seçiniz. Eğer bir grupta durumunuzu, duygularınızı tarif eden birden fazla cümle varsa her birini daire içine alarak işaretleyiniz.

Soruları vereceğiniz samimi ve dürüst cevaplar araştırmanın bilimsel niteliği açısından son derece önemlidir. Bilimsel katkı ve yardımlarınız için sonsuz teşekkürler.

- 1- 0. Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissetmiyorum.  
 1. Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.  
 2. Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.  
 3. O kadar üzüntülü ve sıkıntılıyım ki artık dayanamıyorum.
- 2- 0. Gelecek hakkında mutsuz ve karamsar değilim.  
 1. Gelecek hakkında karamsarım.  
 2. Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.  
 3. Geleceğim hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.
- 3- 0. Kendimi başarısız bir insan olarak görmüyorum.  
 1. Çevremdeki birçok kişiden daha çok başarısızlıklarım olmuş gibi hissediyorum.  
 2. Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum.  
 3. Kendimi tümüyle başarısız biri olarak görüyorum.
- 4- 0. Birçok şeyden eskisi kadar zevk alıyorum.  
 1. Eskiden olduğu gibi her şeyden hoşlanmıyorum.  
 2. Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.  
 3. Her şeyden sıkılıyorum.
- 5- 0. Kendimi herhangi bir şekilde suçlu hissetmiyorum.  
 1. Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.  
 2. Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.  
 3. Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.
- 6- 0. Bana cezalandırılmışım gibi geliyor.  
 1. Cezalandırılabilceğimi hissediyorum.  
 2. Cezalandırılmayı bekliyorum.  
 3. Cezalandırıldığımı hissediyorum.
- 7- 0. Kendimden memnunum.  
 1. Kendi kendimden pek memnun değilim.  
 2. Kendime çok kızıyorum.  
 3. Kendimden nefret ediyorum.
- 8- 0. Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.  
 1. Zayıf yanların veya hatalarım için kendi kendimi eleştiririm.

## Ek-6: Beck Anksiyete Ölçeği

## Beck Anksiyete Ölçeği

Hastanın Soyadı, Adı:.....

Tarih:.....

Aşağıda insanların kaygılı ya da endişeli oldukları zamanlarda yaşadıkları bazı belirtiler verilmiştir.

Lütfen her maddeyi dikkatle okuyunuz. Daha sonra, her maddedeki belirtinin BUGÜN DAHİL SON BİR (1) HAFTADIR sizi ne kadar rahatsız ettiğini yandakine uygun yere (x) işareti koyarak belirleyiniz.

|                                                                   | Hiç | Hafif düzeyde<br>Beni pek et-<br>kilemedi | Orta düzeyde<br>Hoş değildi ama kat-<br>lanabildim | Ciddi düzeyde<br>Dayanmakta çok zor-<br>landım |
|-------------------------------------------------------------------|-----|-------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| 1. Bedeninizin herhangi bir yerinde uyuşma veya karın-<br>calanma |     |                                           |                                                    |                                                |
| 2. Sıcak/ ateş basmaları                                          |     |                                           |                                                    |                                                |
| 3. Bacaklarda halsizlik, titreme                                  |     |                                           |                                                    |                                                |
| 4. Gevşeyememe                                                    |     |                                           |                                                    |                                                |
| 5. Çok kötü şeyler olacak 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)                             |     |                                           |                                                    |                                                |

Toplam BECK-A skoru:.....

designed by Emrah SONGUR M.D.

## İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

### MENSTRÜEL MİGREN HASTALARINDA PROFİLAKSİDE TRANSKRANİYAL DOĞRU AKIM STİMÜLASYONUNUN ETKİNLİĞİNİN VE CGRP DÜZEYLERİ İLE BAĞLANTISININ DEĞERLENDİRİLMESİ

#### ORJİNALLİK RAPORU

%**5**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**4**

İNTERNET KAYNAKLARI

%**1**

YAYINLAR

%

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

#### BİRİNCİL KAYNAKLAR

**1**

[nek.istanbul.edu.tr:4444](http://nek.istanbul.edu.tr:4444)

İnternet Kaynağı

%**1**

**2**

[tanjuyildon.tr.gg](http://tanjuyildon.tr.gg)

İnternet Kaynağı

<%**1**

**3**

[docplayer.cz](http://docplayer.cz)

İnternet Kaynağı

<%**1**

**4**

[www.journalagent.com](http://www.journalagent.com)

İnternet Kaynağı

<%**1**

**5**

[www.noroloji.org.tr](http://www.noroloji.org.tr)

İnternet Kaynağı

<%**1**

**6**

[tez.yok.gov.tr](http://tez.yok.gov.tr)

İnternet Kaynağı

<%**1**

**7**

[adudspace.adu.edu.tr:8080](http://adudspace.adu.edu.tr:8080)

İnternet Kaynağı

<%**1**

**8**

[readgur.com](http://readgur.com)

İnternet Kaynağı

<%**1**