

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



MİGREN HASTALARINDA
BÜYÜK OKSİPİTAL SİNİR BLOKAJININ
SEMPATİK DERİ YANITINA ETKİSİ

TEZ DANIŞMANI:
DOÇ. DR. MURAT YILMAZ

UZMANLIK TEZİ

DR. SADETTİN ERSOY

2024

BOLU

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



MİGREN HASTALARINDA
BÜYÜK OKSİPİTAL SİNİR BLOKAJININ
SEMPATİK DERİ YANITINA ETKİSİ

TEZ DANIŞMANI:
DOÇ. DR. MURAT YILMAZ

UZMANLIK TEZİ

DR. SADETTİN ERSOY

2024

BOLU

ÖZET

**MİGREN HASTALARINDA BÜYÜK OKSİPİTAL SİNİR BLOKAJININ
SEMPATİK DERİ YANITINA ETKİSİ
TIPTA UZMANLIK TEZİ
SADETTİN ERSOY
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

(TEZ DANIŞMANI: DOÇ.DR. MURAT YILMAZ)

BOLU, MAYIS - 2024

XII roma rakamı + 76 sayfa

GİRİŞ VE AMAÇ: Migren, günlük yaşamı etkileyen yaygın bir nörolojik rahatsızlıktır. Bu çalışma, migren tedavisinde alternatif bir yöntem olan GON blokajının, hastaların sempatik deri yanıtları üzerindeki etkilerini incelemeyi amaçlamaktadır. Abant İzzet Baysal Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji polikliniklerinde gerçekleştirilen çalışma, migren tanısı alan hastalara uygulanan blokajın migren tedavisindeki mekanizmasını anlamak ve sempatik deri yanıtlarının üzerindeki etkisini değerlendirmektedir.

MATERYAL VE METOD: GON blokajının etki mekanizmasını ve sempatik deri yanıtının takipte önemini değerlendirmek amacıyla gönüllü 20 adet GON blokajı tedavisine ihtiyaç duyan migren hastası dahil edilmiştir. Bu hastalara ilk dört tanesi birer hafta arayla, sonraki iki tanesi birer ay arayla olmak üzere altı adet GON blokajı tedavisi uygulanmıştır. Blokajlardan önce, ikinci blokajdan sonra ve altıncı blokajdan sonra olmak üzere üç adet sempatik deri yanıtı ölçümü yapılmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası migren ağrı skalaları ile aralarındaki ilişki karşılaştırılmıştır.

BULGULAR: Migren interval döneminde yapılan ölçümlerde; hem latans hem de amplitüd değerlerinde, tedavi öncesinde ve sonrasında, sağ ve sol taraflar arasında anlamlı farklılık izlenmedi. Tedavi sonrasında hastaların aylık migren sıklığı, vizüel ağrı skalası, aylık analjezi kullanımı, aylık fonksiyon kaybı, MIDAS ve HIT-6 ölçeklerinde anlamlı düşüş gözlemlendi($p<0.001$). Hastalarda tedavi öncesinde, tedavinin 2. seansında ve tedavinin 6. seansında yapılan B-SDY ölçümlerinin varyans analizinde anlamlı fark izlendi($p<0.05$). 1. ve 3. B-SDY ölçümlerinin amplitüdlerinin yüzde (%) cinsinden değişiklik oranları korelasyon açısından karşılaştırıldı. HIT-6 skorundaki yüzde (%) cinsinden olan değişim hem sağ hem de sol B-SDY amplitüdları ile korele saptanırken($p<0.05$), diğer parametrelerde anlamlı korelasyon izlenmedi($p>0.05$).

SONUÇ: Çalışmamız GON blokajının etkinliğini desteklemektedir. Bu yöntemin daha yaygın bir şekilde benimsenmesi gerektiğini göstermektedir. Son dönemlerde, migrenin otonom sinir sistemi ile ilişkisini araştıran çalışmaların artmasıyla birlikte, GON blokajının migren tedavisindeki etki mekanizmasının, otonom sinir sistemi açısından da değerlendirilmesi gerektiği ortaya çıkmaktadır.

ANAHTAR KELİMELER: Migren, Büyük oksipital sinir blokajı, GON, Sempatik Deri Yanıtı

ABSTRACT

**EFFECT OF GREATER OCCIPITAL NERVE BLOCK ON SYMPATHIC SKIN
RESPONSE IN MIGRAINE PATIENTS
MEDICAL SPECIALIZATION THESIS
SADETTİN ERSOY
BOLU ABANT İZZET BAYSAL UNIVERSITY NEUROLOGY DEPARTMENT
(SUPERVISOR: DOÇ. DR. MURAT YILMAZ)**

BOLU, MAY 2024

XII Roman Numeral + 76 Pages Number

INTRODUCTION: Migraine is a common neurological disorder that affects daily life. This study aims to examine the effects of GON block, an alternative method in migraine treatment, on the sympathetic skin responses of patients. The study, carried out in the Neurology outpatient clinics of Abant İzzet Baysal University Training and Research Hospital, aims to understand the mechanism of blockade applied to patients diagnosed with migraine in migraine treatment and evaluate its effect on sympathetic skin responses.

MATERIALS AND METHODS: In order to evaluate the mechanism of action of GON block and the importance of sympathetic skin response in follow-up, 20 voluntary migraine patients who needed GON block treatment were included. Six GON block treatments were applied to these patients, the first four at one week intervals and the next two at one month intervals. Three sympathetic skin response measurements were made: before the blocks, after the second block and after the sixth block. Migraine pain scales before and after treatment and their relationship were compared.

RESULTS: In measurements performed during the migraine interval period, there was no significant difference between the latency and amplitude values before and after treatment, between the right and left sides. After treatment, significant decreases were observed in patients' monthly migraine frequency, visual pain scale, monthly analgesic use, monthly functional loss, MIDAS, and HIT-6 scales ($p<0.001$). Significant differences were observed in the variance analysis of B-SDY measurements performed in patients before treatment, at the 2nd session of treatment, and at the 6th session of treatment ($p<0.05$). The percentage (%) change rates of the amplitudes of the 1st and 3rd B-SDY measurements were compared in terms of correlation. The percentage (%) change in HIT-6 score was found to be correlated with both right and left B-SDY amplitudes ($p<0.05$), while no significant correlation was observed in other parameters ($p>0.05$).

CONCLUSION: Our study supports the effectiveness of greater occipital nerve block. It indicates the need for this method to be more widely adopted. With the increasing number of studies investigating the relationship between migraine and the autonomic nervous system in recent years, it has become apparent that the mechanism of action of greater occipital nerve block in migraine treatment needs to be evaluated from the perspective of the autonomic nervous system as well.

KEYWORDS: Migraine, Greater occipital nerve block, GON, Sympathetic Skin Response

TEŞEKKÜR

Bu tezin kusursuz bir şekilde literatüre katkı sağlayabilmesi için bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen tez danışmanım Doç.Dr. Murat Yılmaz'a;

Uzmanlık eğitimim süresince bana hem nörolojiyi hem de iyi bir doktor olmayı öğreten, her zaman yanımda olan değerli hocalarım Prof.Dr. Serpil Yıldız, Doç.Dr.

Şule Aydın Türkoğlu,

Doç.Dr. Muhammed Nur Öğün ve Doç.Dr. Canan Akünal'a;

Çocuk Nörolojisi rotasyonumda bilgisini ve ilgisini esirgemeyen

Doç.Dr. Ayşegül Danış'a;

Birlikte çalışmaktan gurur duyduğum, son derece zeki ve çalışkan asistan arkadaşlarıma;

Özverileri, çalışkanlıkları ve liyakatleri sayesinde birçok şeyi başardığımız; bana ekip çalışması ve birlikteliğin önemini öğreten; değerli hemşire, teknisyen, sekreter ve tüm personele;

Büyük fedakarlıklarla yetişmemde emekleri olan, haklarını ödeyemeyeceğim çok değerli anneme, babama ve kardeşime;

Her türlü sıkıntıda beni yalnız bırakmayan sevgili eşim Dr. Elif Hazal Ersoy'a;

Sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Sadettin Ersoy

2024

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY SAYFASI	Error! Bookmark not defined.
ÖZET	III
ABSTRACT	IV
ETİK BEYAN	Error! Bookmark not defined.
ŞEKİL LİSTESİ	IX
TABLO LİSTESİ	IX
KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ	X
1 GİRİŞ	1
2 GENEL BİLGİLER	2
2.1 Migren	2
2.1.1 Migrenin Kısa Tarihçesi	2
2.1.2 Uluslararası Baş Ağrısı Sınıflandırması	4
2.1.3 Migren Tanı Kriterleri	6
2.1.3.1 Aurasız Migren Tanı Kriterleri	6
2.1.3.2 Auralı Migren Tanı Kriterleri	7
2.1.3.3 Beyinsapı Auralı Migren Tanı Kriterleri.....	8
2.1.3.4 Hemiplejik Migren Tanı Kriterleri.....	8
2.1.3.5 Kronik Migren Tanı Kriterleri	9
1.1.1 Migren Epidemiyolojisi	9
2.1.4 Migrende Tetikleyici Faktörler	10
2.1.5 Migren Evreleri ve Patofizyolojisi	11
2.1.5.1 Migren Patofizyolojisi ile İlgili Teoriler	11
2.1.5.1.1 Vasküler Teori.....	11
2.1.5.1.2 Kortikal Yayılan Depresyon Teorisi.....	12
2.1.5.1.3 Trigeminovasküler Teori.....	12
2.1.5.1.4 Kalsitonin Gen İlişkili Peptitin Rolü	13
2.1.5.1.5 Serotonin Rolü.....	14
2.1.5.1.6 Sağdan Sola Kardiyak Şant	14
2.1.5.2 Prodromal Evre	15
2.1.5.3 Aura Evresi	16
2.1.5.4 Baş Ağrısı Evresi	16
2.1.5.5 Postdromal Evre.....	17
2.1.6 Migren Tedavisi	17

2.1.6.1	Uluslararası Baş Ağrısı Derneğince Belirtilen Migren Tedavisinde Önemli Noktalar	17
2.1.6.1.1	Triptanlar ve Ergot Alkolidleri	17
2.1.6.1.2	Antiemetikler ve Analjezik Ajanlar	18
2.1.6.1.3	Acil Serviste Tedavi.....	18
2.1.6.1.4	Migren Atağının İlaçsız Tedavisi	19
2.1.6.1.5	Migrenin Önleyici Tedavisi	19
2.1.6.1.6	Monoklonal Antikorlar, CGRP ve CGRP Reseptör Antagonistleri	19
2.1.6.1.7	Migren Önleyici Tedavinin Süresi.....	21
2.1.6.1.8	Diğer Öneriler.....	21
2.1.6.1.9	Girişimsel Prosedürler	21
2.1.6.1.10	Psikoterapötik yöntemler ve migren önleme için yaşam tarzı değişiklikleri.....	22
2.1.6.1.11	Beslenme ve diyetler	22
2.1.6.2	Migrenin Akut Tedavisi	23
2.1.6.2.1	Akut Migrende Tedaviye Yaklaşım Teknikleri.....	23
2.1.6.2.1.1	Ataklar Arasında Basamaklı Yaklaşım	23
2.1.6.2.1.2	Ataklar Sırasında Basamaklı Yaklaşım.....	23
2.1.6.2.1.3	Şiddete Göre Basamaklı Yaklaşım	23
2.1.6.2.1.4	Hafif Ataklarda Tedavi.....	24
2.1.6.2.1.5	Orta-Ağır Şiddetli Ataklarda Tedavi.....	24
2.1.6.2.2	Migren Statusunda Tedavi	24
2.1.6.2.3	Acil Serviste Müdahale	24
2.1.6.2.4	Gebe Hastada Akut Baş Ağrısı Tedavisi.....	25
2.1.6.3	Migrenin Profilaktik Tedavisi.....	26
2.1.6.3.1	Migrende Profilaktik Tedavi Endikasyonları.....	26
2.1.6.3.2	Migrende Profilaktik Tedavi Başarı Hedefleri	26
2.1.6.3.3	Profilaktik Tedavi İlkeleri	26
2.1.6.3.4	Birinci Basamak Tedavi.....	29
2.1.6.3.5	İkinci Basamak Tedavi	29
2.1.6.3.6	Migren Profilaktik Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	29
2.1.6.3.6.1	Beta Blokörler.....	30
2.1.6.3.6.2	Antiepileptik İlaçlar	31
2.1.6.3.6.3	Antidepresan ilaçlar	31
2.1.6.3.6.4	Kalsiyum Kanal Blokörleri.....	32
2.1.6.3.6.5	Anjiotensin Reseptör Blokörleri ve Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri	32

2.1.6.3.6.6	Kalsitonin Gen İlişkili Peptid (CGRP) Antagonistleri.....	33
2.1.6.4	GON Blokaşı'nın Migren Tedavisindeki Yeri.....	33
2.2	Otonom Sinir Sistemi.....	35
2.2.1	Sempatik Sinir Sistemi Anatomi ve Fizyolojisi	36
2.2.2	Parasempatik Sinir Sistemi Anatomi ve Fizyolojisi	38
2.2.3	Migrende Otonomik Sinir Sistemi	39
2.3	Sempatik Deri Yanıtı	41
2.3.1	Ter Bezlerinin İnnervasyonu	41
2.3.2	Sempatik Deri Yanıtının Tarihçesi ve Oluşumu	41
2.3.3	Sempatik Deri Yanıtının Klinik Kullanımı	42
2.3.4	Sempatik Deri Yanıtı Kayıt Yöntemleri.....	42
3	GEREÇ VE YÖNTEM	43
3.1	Araştırmmanın Tipi.....	43
1.1	Örnekleme ve Hasta Seçimi.....	44
3.2	Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	45
3.3	Veri Toplama Araçları.....	45
3.3.1	Sosyodemografik ve klinik hasta bilgi formu	45
3.3.2	Sempatik Deri Yanıtı Ölçümleri.....	46
3.4	İstatistiksel Analiz.....	49
4	BULGULAR.....	50
4.1	Çalışma Örnekleme Özeti.....	50
4.2	Migren Hastalarının İnterval Döneminde Tedavi Öncesi ve Sonrası Sağ ve Sol B-SDY Ölçümlerinin Karşılaştırılması.....	52
4.3	Migren Hastalarında GON Blokaşı Tedavisi Öncesi ve Sonrasında Değerlendirilen Ölçeklerin Karşılaştırılması.....	52
4.4	Migren Hastalarında Tedavi Öncesi ve Sonrası B-SDY Ölçümlerinin Karşılaştırılması.....	56
4.5	Migren Hastalarında Tedavi ile B-SDY Ölçümlerindeki Değişimin Diğer Parametreler ile Korelasyonu	59
5	TARTIŞMA	60
6	SONUÇ VE ÖNERİLER	63
7	Kaynaklar.....	65

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1	Kranial trepanasyon uygulaması	3
Şekil 2	Migrenin Patofizyolojisi(49).....	13
Şekil 3	GON Blokağı, genellikle oksipital çıkıntıdan mastoid çıkıntıya çizilen hattın 1/3 medialine uygulanır(126).....	35
Şekil 4	Sempatik Sinir Sistemi İnnervasyonları(142)	38
Şekil 5	Santral Otonomik Ağ (146)	40
Şekil 6	Sağ Ense Bölgesi.....	47
Şekil 7	Sol Ense Bölgesi	47
Şekil 8	Median sinir uyarımı	48
Şekil 9	SDY kayıt örneğı.....	48
Şekil 10	SDY kayıt örneğı 2.....	49
Şekil 11	Tedavi öncesi ve sonrası HIT-6 değerleri.....	54
Şekil 12	Sağ B-SDY Amplitüd değerleri	58

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 1	Bireysel ilaç seçiminde değerlendirilmesi gereken ilaç özellikleri(86, 87)	28
Tablo 2	Epizodik migren profilaksisinde kullanılan ilaçların kanıt düzeyleri (87, 90)	30
Tablo 3	Tedavi öncesi B-SDY tanımlayıcı istatistik	51
Tablo 4	2. GON blokağı tedavisi sonrası B-SDY tanımlayıcı istatistik	51
Tablo 5	6. GON blokağı tedavisi sonrası B-SDY tanımlayıcı istatistik	51
Tablo 6	Tedavi öncesi ve sonrası B-SDY ölçümlerinin sağ taraf ve sol taraf karşılaştırılması	52
Tablo 7	İlgili parametrelerin dağılımı. (Ağrı sıklığı, fonksiyon kaybı ve analjezi kullanımı aylık bazda kaydedildi.).....	53
Tablo 8	GON blokağı tedavisi öncesi ve tedavi sonrası etkinlik karşılaştırılması (Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi)	54
Tablo 9	B-SDY ölçümlerinin Friedman sıralamalı iki yönlü varyans analizi ile karşılaştırılması	57
Tablo 10	Parametrik dağılım gösteren sağ latans ölçümlerinin bonferoni düzeltmesi sonrası rmANOVA ile karşılaştırılması	57
Tablo 11	Sağ B-SDY ölçümlerinin Wilcoxon işaretli sıralar testi ile ikili ilişkisi	59
Tablo 12	Parametrik dağılım gösteren Sağ B-SDY latans ölçümlerinin ikili ilişkisi	59
Tablo 13	B-SDY ölçümlerindeki değişim yüzdesi ile diğer parametrelerdeki değişim yüzdelerinin korelasyon analizi	60

KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ

ACh	: Asetilkolin
B-SDY	: Boyun Sempatik Deri Yanıtı
CGRP	: Kalsitonin Gen İlişkili Peptid
CG	: Servikal Dorsal Kök Ganglionu
EEG	: Elektroensefalografi
EMG	: Elektromiyografi
GKS	: Glaskow Koma Skoru
GON	: Büyük Oksipital Sinir
HIT-6	: Baş Ağrısı Etki Testi
ICHD	: Uluslararası Baş Ağrısı Sınıflandırması
IHS	: Uluslararası Baş Ağrısı Topluluğu
LC	: Locus Coeruleus
MIDAS	: Baş Ağrısı Özürölülük Ölçeğı
MR	: Manyetik Rezonans
NE	: Norepinefrin
ÖRN	: Örneğın
PACAP	: Pitüiter Adenilat Siklaz Aktive Edici Polipeptid
PAG	: Periaquaduktal Gri Cevher
RVM	: Rostroventral Medulla
SuS	: Superior Salivator Çekirdek
SPG	: Sfenopalatin Ganglion
SDY	: Sempatik Deri Yanıtı
TG	: Trigeminal Ganglion
TCC	: Trigeminoservikal Kompleks
TNC	: Trigeminal Nükleus Caudalis
VAS	: Vizüel Ağrı Skalası

1 GİRİŞ

Migren, şiddetli ve tekrarlayan baş ağrısı atakları ile karakterize olan ve genellikle kişinin günlük yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyen bir nörolojik bozukluktur. Migren atakları sıklıkla başın tek bir tarafında yoğun ağrı, mide bulantısı, kusma ve ışığa veya sese karşı hassasiyet gibi semptomlarla birlikte ortaya çıkar.(1) Bu semptomlar, migrenin zorlayıcı doğası nedeniyle hem hastalar hem de sağlık uzmanları için büyük bir endişe kaynağıdır.

Son yıllarda, migren tedavisinde GON blokajı gibi geleneksel olmayan yaklaşımların kullanımı artmıştır. GON blokajı, baş ağrısının şiddetini hafifletmek ve atakları kontrol altına almak amacıyla uygulanan bir yöntemdir. Bu prosedürde, büyük oksipital sinirin etrafına lokal anestezi veya kortikosteroid gibi ilaçlar enjekte edilir. Bununla birlikte, bu tedavi yönteminin etkinliği ve migrenin altında yatan nedenlerini anlama konusundaki potansiyeli hala araştırma aşamasındadır(2).

Otonomik disfonksiyon, otonomik sinir sisteminin normal işlevlerinden sapması veya düzensiz çalışması olarak tanımlanır. Otonomik sinir sistemi, vücudun otomatik olarak düzenlenen işlevlerini kontrol eder ve bu işlevler arasında kalp atış hızı, kan basıncı, sindirim, solunum ve terleme gibi önemli süreçler bulunur. Otonomik disfonksiyon, bu işlevlerin anormal bir şekilde artması veya azalması sonucu çeşitli semptomlara yol açabilir.

Migren hastalarında otonomik disfonksiyonun belirtileri sıkça görülür. Özellikle migren atağının başlangıcında veya atak sırasında; kalp hızının artması, kan basıncının yükselmesi, mide bulantısı ve kusma gibi semptomlar otonomik sinir sistemi ile ilişkilendirilebilir(3).

Sempatik deri yanıtı (SDY); sudomotor sempatik efferent liflerin refleks aktivasyonundan kaynaklanan, derinin derin katmanlarında üretilen yavaş bir dalgadır(4). Sempatik deri yanıtı, vücudun çevresel uyarıcılara verdiği otomatik ve refleksif bir tepkidir ve sıklıkla kişinin duygusal veya fiziksel durumundan etkilenir.

GON blokajının migren tedavisinde kullanılması, bu otonomik disfonksiyon nedeniyle şiddetlenen semptomların azaltılmasına yardımcı olabilir. Bu bağlamda, sempatik deri yanıtının GON blokajı sonrasında nasıl değiştiğini incelemek, migren tedavisi konusundaki anlayışımızı derinleştirmek için önemli bir adım olabilir.

Bu tez çalışması; GON blokajı uygulanan hastaların boyun bölgesinden kaydedilen sempatik deri yanıtlarını tedavi öncesinde ve sonrasında incelemiş, bu yanıtlardaki değişiklikleri, tedavi sonucu semptomların azalma düzeyi ile ilişkilendirmeyi amaçlamıştır. Bu sayede SDY ölçümlerinin, hastanın tedaviden fayda görüp görmeyeceği konusunda öngörücü olabileceği ve rutinde kolay ve ucuz bir yöntem olarak kullanılabileceğinin gösterilmesi hedeflenmiştir.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Migren

2.1.1 Migrenin Kısa Tarihçesi

Migren; tekrarlayan, şiddetli baş ağrıları ile karakterize edilen, sıklıkla bulantı, kusma ve ışık ve sese karşı hassasiyet gibi diğer semptomlarla birlikte görülen nörolojik bir bozukluktur. Tarih boyunca migren, esrarengiz bir hastalık olarak insanları şaşırtmış ve rahatsız etmiş, geçmişte birçok araştırmacının merakını cezbetmiştir. Bu merak geçmişten gelen tıbbi, kültürel ve hatta sanatsal kayıtlar bırakmıştır.

Migrenin kökenleri antik zamanlara kadar izlenebilir. Migren benzeri semptomların en eski kayıtlarından biri antik Mısır'a kadar uzanır. Burada yoğun baş ağrıların, "hasta baş ağrıları" olarak bilinen tanımları papirüs kitaplarına yazılmıştır. Bu metinler ayrıca, bu rahatsızlığı tetiklediğine inanılan tanrıları yatıştırmak amacıyla yapılan çeşitli bitkiler ve ritüelleri içermektedir. Bu ritüellerden birinde elde yılan tutularak şu sözlerin söylenmesi gerekiyordu:

“Kafam! Kafam!” dedi Horus. "Başımın yan tarafı!" dedi Thoth. "Alnım ağrıyor" dedi Horus. "Alnımın üst kısmı!" dedi Thoth. ‘Başın şakaklarına kadar iyileşsin!’ ‘Kes şunu, Apopis! Başınızın arkası Ra'nın döngüsüne yöneliktir! ... Ey Nefertem! Başınızın arkası başınızın önü olacak! ... Ey In-c.f.! Vücudunun gövdesi kesilecek... Ama ilahi mahkeme yerine oturduğunda boynum sağlam kalacak.'

Bu sözler söylendikten sonra yılan ile hastanın başı ovularak baş ağrısı tedavi ediliyordu. Başarılı bir mısırlı hekimin ruhsal güçlerle iyi ilişkilerinin olması ve büyü ritüellerini iyi bilmesi gerekiyordu(5).

Antik mısırdaki migren tedavisi amacıyla uygulanan işlemlerden birisi de kranial trepanasyon denilen bir teknikti. Kafatasında bir delik açılarak kötü ruhların uzaklaştırılması ve hastalığın tedavi edilmesi amaçlanıyordu(6)(Şekil 1.).

Şekil 1 Kranial trepanasyon uygulaması



“Tıbbın Babası” olarak anılan antik Yunanlı doktor Hipokrat (M.Ö. 460-370) tarafından migrenin ilk bilimsel olarak dokümente edilmesiyle, migren anlayışında önemli katkılarda bulunulmuştur. Ağrının mideden yükselen buharla ilişkili olduğunu düşünmüş ve bu rahatsızlığı hafifletmek için beslenme değişiklikleri dahil dengeli bir yaşam tarzını savunmuştur. Onun gözlemleri, sonraki dönemlerde migren üzerine yapılan tıbbi düşüncenin temelini atmıştır(7, 8).

İbni Sina 11. Yüzyılda yazdığı kitabında baş ağrılarından çeşitlerinden söz etmiştir. Bu baş ağrılarından bazılarında ışığa ve sese duyarlılık olduğunu vurgulamıştır(9, 10).

17. yüzyılda Thomas Willis (1,621-1,675), “megrim”in kafa içindeki kan damarlarının genişlemesinden kaynaklandığı hipotezini yayımlayarak ilk vasküler teoriyi ortaya atmış oldu(11). 1873 yılında Edward Liveing, migrenin optik talamustan

gelişen sinir fırtınalarından kaynaklandığını öne sürdü(12). 1.898'de Moebius "parankim efendi, dolaşım ise hizmetçidir" sözü ile migren atağının oluşması için hem beyin hem de kan damarı fonksiyon bozukluklarının gerekli olduğunu belirtmiştir(12, 13).

20. yüzyıl, nörolojik araştırmada büyük bir artışa tanık olmuştur ve migren atağının nörolojik temellerinin daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Elektroensefalografi (EEG), manyetik rezonans (MR) taramaları ve hücre temelli çalışmalar gibi yeni teknikler, migren ataklarının nörolojik temellerini keşfetmeye olanak tanımıştır. Serotoninin migren üzerindeki rolünün keşfi, triptanlar ve diğer hedefe yönelik tedavilerin gelişimine yol açarak tedavi seçeneklerinde devrim yapmıştır.

Günümüzde migren araştırmaları genetik, hormonal tetikleyiciler ve nörovasküler mekanizmalar üzerine yapılan çalışmalar ile devam etmektedir. Uluslararası baş ağrısı toplulukları migrenin tanısı, doğru ve etkili tedavileri için kapsamlı bir çerçeve sunmaktadır.

Migren tarihi, antik mistisizmden modern nörobilime uzanan bir yolculuktur. Antik Mısır'ın ilkel ritüellerinden 21. yüzyılın keskin araştırmalarına kadar, migren anlayışımız önemli ölçüde gelişmiştir. Bu ilerleme, dünya genelinde milyonlarca kişinin bu durumdan muzdarip olduğu düşünüldüğünde insanlık için büyük önem arz etmektedir. Teknolojinin ve bilimsel çalışmaların hızla ilerlediği bu yüzyılda, migren hastalığını anlayışımız çok daha ileriye gidecektir.

2.1.2 Uluslararası Baş Ağrısı Sınıflandırması

Uluslararası baş ağrısı topluluğu (IHS) tarafınca baş ağrısı sınıflandırmasının üçüncü versiyonu 2018 yılında "Cephalalgia" dergisinde yayınlanmıştır. Yazarlar, hastalığın tanısı esnasında ne kadar detayına inilmesi gerektiğini klinisyenin inisiyatifine bırakmıştır(14). İlgili baş ağrısı sınıflandırmasının özeti şu şekildedir:

1. Migren

1.1 Aurasız Migren

1.2 Auralı migren

1.2.1 Tipik auralı migren

1.2.1.1 Baş ağrısıyla birlikte tipik aura

1.2.1.2 Baş ağrısı olmayan tipik aura

1.2.2 Beyin sapı auralı migren

- 1.2.3 Hemiplejik migren
- 1.2.4 Retinal migren
- 1.3 Kronik migren
- 1.4 Migrenin komplikasyonları
- 1.5 Olası migren
- 1.6 Migrenle ilişkili olabilecek epizodik sendromlar
- 2. Gerilim tipi baş ağrısı (GTH)
 - 2.1 Sık olmayan epizodik gerilim tipi baş ağrısı
 - 2.2 Sık epizodik gerilim tipi baş ağrısı
 - 2.3 Kronik gerilim tipi baş ağrısı
 - 2.4 Olası gerilim tipi baş ağrısı
- 3. Trigeminal otonomik sefaljiler (TOS)
 - 3.1 Küme baş ağrısı
 - 3.2 Paroksizmal hemikrania
 - 3.3 Kısa süreli tek taraflı nevraljiform baş ağrısı atakları
 - 3.4 Hemicrania Continua
 - 3.5 Olası trigeminal otonomik sefalji
- 4. Diğer birincil baş ağrısı bozuklukları
- 5. Travma veya kafa ve/veya boyun yaralanmasına atfedilen baş ağrısı
- 6. Kranial ve/veya servikal vasküler bozukluğa atfedilen baş ağrısı
- 7. Vasküler olmayan kafa içi bozukluğa atfedilen baş ağrısı
- 8. Bir maddeye veya onun yoksunluğuna atfedilen baş ağrısı
 - 8.1 Bir maddenin kullanımına veya maddeye maruz kalmaya atfedilen baş ağrısı
 - 8.2 Aşırı ilaç kullanımına bağlı baş ağrısı (MOH)
- 9. Enfeksiyona atfedilen baş ağrısı

10. Homeostazis bozukluğuna atfedilen baş ağrısı

11. Kafatası, boyun, gözler, kulaklar, burun, sinüsler, dişler, ağız veya diğer yüz veya servikal yapıdaki bozukluklara atfedilen baş ağrısı veya yüz ağrısı

12. Psikiyatrik bozukluğa atfedilen baş ağrısı

13. Kranial sinirlerin ağrılı lezyonları ve diğer yüz ağrıları

14. Diğer baş ağrısı bozuklukları

2.1.3 Migren Tanı Kriterleri

Migren tanı kriterleri, migren ağrısının tanısında uluslararası bir konsensus oluşturmak amacıyla bazı topluluklar tarafından oluşturulmuştur. Amerikan Baş Ağrısı Derneği ve Uluslararası Baş Ağrısı Topluluğu gibi uluslararası kuruluşlar bunlara örnek olarak verilebilir. Bazı hastalar birden fazla tanı kriterini karşılayabilmektedir. Birden fazla kriterleri karşılayan hastalarda her iki tanının not edilmesi gerektiği, aynı hastanın birbirinden farklı ağrıları birlikte yaşayabileceğinin akılda tutulması önerilmektedir(14).

2.1.3.1 Aurasız Migren Tanı Kriterleri

A. B-D kriterlerini karşılayan en az beş atak

B. 4-72 saat süren baş ağrısı atakları (tedavi edilmediğinde veya tedavi başarısız olduğuunda)

C. Baş ağrısı aşağıdaki dört özellikten en az ikisine sahiptir:

1. Tek taraflı olması
2. Pulsasyon hissi
3. Orta veya şiddetli ağrı yoğunluğu
4. Rutin fiziksel aktivite ile (örn. yürüme veya merdiven çıkma) kötüleşmesi veya bunlardan kaçınmaya neden olması

D. Baş ağrısı sırasında aşağıdakilerden en az biri:

1. Bulantı ve/veya kusma

2. Fotofobi ve fonofobi

E. Başka bir ICHD-3 tanısıyla daha iyi açıklanamaması

Notlar:

1. Bir veya birkaç migren atağını semptomatik migren-benzeri ataklardan ayırmak zor olabilir. Ayrıca bir veya birkaç atağın doğasını anlamak zor olabilir. Bu nedenle en az beş atak gereklidir. 1.1 Aurasız Migren kriterlerini karşılayan ancak beşten az atak geçiren kişiler 1.5.1 Aurasız olası migren olarak kodlanmalıdır.

2. Migren atağı sırasında hasta uyuyakaldığında ve migrensiz uyandığında, atağın süresi uyanma anına kadar hesaplanır.

3. Çocuklarda ve ergenlerde (18 yaş altı) ataklar 2 ila 72 saat sürebilir(14).

2.1.3.2 Auralı Migren Tanı Kriterleri

A. B ve C kriterlerini karşılayan en az iki atak

B. Aşağıdaki tamamen geri dönüşümlü aura semptomlarından bir veya daha fazlası:

1. Görsel
2. Duyusal
3. Konuşma ve/veya dil
4. Motor
5. Beyin sapı
6. Retinal

C. Aşağıdaki altı özellikten en az üçü:

1. En az bir aura semptomu ≥ 5 dakika boyunca yavaş yavaş yayılır
2. İki veya daha fazla aura semptomunun art arda ortaya çıkması
3. Her bir aura semptomu 5-60 dakika sürer
4. En az bir aura semptomu tek taraflıdır (lateralizan)
5. En az bir aura semptomu pozitif
6. Auraya baş ağrısı eşlik eder veya bunu 60 dakika içinde takip eder

D. Başka bir ICHD-3 tanısıyla daha iyi açıklanamaz.

Notlar:

1. Bir aura sırasında üç semptom ortaya çıktığında baş ağrısı için kabul edilebilir maksimum süre 3×60 dakikadır. Motor semptomlar 72 saate kadar sürebilir.

2. Afazi her zaman tek taraflı bir semptom olarak kabul edilir; dizartri olabilir veya olmayabilir.

3. Sintilasyonlar ve iğnelenmeler auranın pozitif belirtileridir(14).

2.1.3.3 Beyinsapı Auralı Migren Tanı Kriterleri

Tanım:. Motor defisitinin olmadığı, auraların beyin sapından kaynaklandığının belirgin olduğu migren alt tipi

A. Auralı migren kriterlerini ve aşağıdaki B kriterini karşılayan ataklar

B. Aura aşağıdakilerin her ikisine de sahiptir:

1. Aşağıdaki tamamen geri dönüşümlü beyin sapı semptomlarından en az ikisi:
 - a. Dizartri
 - b. Vertigo
 - c. Kulak çınlaması
 - d. Hipakuzi
 - e. Çift görme
 - f. Duyusal defisite bağlı olmayan ataksi
 - g. Bilinç düzeyinde azalma (GKS ≤ 13)

2. Motor veya retinal semptom olmaması

Notlar:

1. Dizartriye afaziden ayırmak gerekir
2. Vertigo baş dönmesinden ayırt edilmelidir
3. Kulakta dolgunluk hissi hipakuzi sayılmaz
4. Diplopi, bulanık görmeyi kapsamaz (veya hariç tutmaz).
5. Glasgow Koma Skalası (GKS) skoru başvuru sırasında değerlendirilebilir veya alternatif olarak hasta tarafından açıkça tanımlanan semptomlar üzerinde GKS tahmini yapılabilir.
6. Motor semptomlar mevcut olduğunda 1.2.3 Hemiplejik migren olarak değerlendirilmesi önerilir(14).

2.1.3.4 Hemiplejik Migren Tanı Kriterleri

Tanım:. Motor zayıflığı da içeren auralı migren.

Teşhis kriterleri:.

A. Auralı 1.2 Migren kriterlerini ve aşağıdaki B kriterini karşılayan ataklar

B. Aura aşağıdakilerden her ikisini de içerir:

1. Geçici motor defisit

2. Geçici görsel, duyuşal ve/veya konuşma/dil semptomları

Notlar:.

1. Motor semptomlar genellikle 72 saatten kısa sürer ancak bazı hastalarda motor defisit haftalarca devam edebilir(14).

2.1.3.5 Kronik Migren Tanı Kriterleri

Tanım: Üç aydan uzun süre ayda 15 gün veya daha fazla ortaya çıkan ve ayda en az sekiz gün süren, migren baş ağrısının özelliklerini taşıyan baş ağrısı.

Teşhis kriterleri:.

A. >3 ay süreyle ayda ≥ 15 gün ve B ve C kriterlerini karşılayan Baş ağrısı (migren benzeri veya gerilim tipi1)

B. Aurasız Migren için B-D kriterlerini ve/veya Auralı Migren için B ve C kriterlerini karşılayan en az beş atak geçirmiş bir hastada ortaya çıkması

C. Ayda ≥ 8 gün ve >3 ay süreyle aşağıdakilerden herhangi birinin karşılanması:

1. Aurasız Migren için C ve D kriterleri

2. Auralı Migren için B ve C kriterleri

3. Hastanın başlangıçta migren olduğuna inanması ve bir triptan veya ergot türevi ile rahatlamaşı

D. Başka bir ICHD-3 tanısıyla daha iyi açıklanamamalı(14)

1.1.1 Migren Epidemiyolojisi

Migren, dünya genelinde yaygın bir sağlık sorunudur ve yaş, cinsiyet, coğrafi konum ve ekonomik durum gibi bir dizi faktörle ilişkilendirilir. Migrenin uluslararası toplumda yüzde 12 gibi yüksek bir prevalansa sahip olması nedeniyle bireyler ve toplumlar üzerindeki ekonomik ve yaşam kalitesindeki etkileri büyüktür. (15) Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada migren prevalansı %16, olası migren prevalansı ise %12 olarak saptanmış olması nedeniyle ülkemizde uluslararası topluma göre daha büyük bir sorun teşkil etmektedir(16).

Kadınlarda erkeklerden daha sık görülür ancak genel bilinenin aksine ergenlik öncesi yaşta erkeklerde daha sık görülmektedir. Bu durum hormonların migren patofizyolojisi üzerinde rol oynadığını düşündürmektedir(17).

Migren prevalansı 40'lı yaşlara kadar artış göstermektedir. Kadın cinsiyette bu artış ve düşüş erkeklere göre daha belirgindir(17, 18). Kadınlarda aurasız migren daha sık görülürken erkeklerde auralı migren daha sık görülmektedir(19).

Bazı çalışmalarda sosyoekonomik düzeyi yüksek kesimde daha sık görüldüğünün belirtilmesine karşılık bu durumun sosyoekonomik düzeyi yüksek kesimin daha çok hastaneye başvurması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Toplum temelli çalışmalarda sosyoekonomik düzeyi düşük kişilerde daha sık olduğu saptanmıştır(20).

Ülkemizde Marmara, Orta Anadolu ve Karadeniz bölgelerinde prevalans %11.4 - %14.7 civarlarındayken, Ege, Akdeniz ve Doğu-Güneydoğu Anadolu'da %20.6 - %24 civarında izlenmektedir(21). Bazı bölgelerde endemik olarak artış göstermesi genetik, sosyoekonomik veya bölgesel diyet alışkanlıklarıyla ilişkilendirilebilir. Ailesinde migren olan kişilerde, normal kişilere kıyasla 2-3 kat daha sık görülmesi, migrenin genetik temeli olduğu yönündeki görüşleri desteklemektedir(22).

2.1.4 Migrende Tetikleyici Faktörler

Büyük çaplı sistematik yeniden incelemelere göre, migrende görülen en sık tetikleyici faktörler stres, halsizlik, yüksek ses, kokular, hava değişiklikleri, uyku bozuklukları, alkol, bazı yiyecekler, açlık ve menstürasyondur(23, 24).

Atak öncesinde yaşanan premonitör semptomları migren tetikleyicilerinden ayırmak bazen güç olabilir. Örneğin, migren premonitör dönemdeki yeme isteği nedeniyle çikolata yiyen bireylerde sonradan migren ağrısı gelişmesi, çikolatanın tetikleyici olduğunu düşündürmüş olsa da, plasebo kontrollü çalışmalarda kanıtlanamamıştır(25). Ayrıca hastaların tetikleyicileri fark edememesi veya önemsememesi de bu konuda zorluk çıkarabilir(26, 27).

Migrenle ilgili olarak diyetin genel rolünü değerlendirmeye çalışan birçok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalardan birinde 3069 kadının diyet alışkanlıkları incelenmiş, migreni olan kadınların Sağlıklı Beslenme Endeksi ile ölçülen diyet kalitesinin belirgin olarak daha düşük olduğunu bulmuştur(28). Bir çalışmada, düşük lipid diyetinin, episodik veya kronik migreni olan hastalarda şiddeti ve sıklığı azalttığı görülmüştür(29). Obezite, kronik migren için bir risk faktörüdür, ve kalsitonin gen ilişkili peptidin salınımını değiştirerek migreni artırabilir(30).

Bazı alkol tipleri (örn, kırmızı şarap) içildiği anda migreni tetikleyebilirken, genellikle alkol geç dönemde baş ağrısına neden olmaktadır(31). Buna karşın bira ile yapılan bir çalışma, biranın migren riskini azalttığını ortaya koymuştur(32).

Kafein ile kombine analjeziklerin, migren ağrılarında daha etkili olduğu bilinmektedir. Ancak sık kafein kullanan bireylerde, kafein çekilme sendromu nedeniyle migren tetiklenebilmekte, bu bireylerde kafein detoksu sonrasında ağrılarda iyiye gidiş gözlenmektedir(33).

Baş ağrısı, aspartam adlı yapay tatlandırıcı kullanan hastalarda daha sık görülmektedir. Aspartam ve migren arasındaki bağlantı, bazı çalışmaların negatif sonuçlar vermesiyle göreceli olarak zayıftır ancak belirli hastalar özellikle duyarlı olabilir(34). Koruyucu et ürünlerinde bulunan nitritler, bazı bireylerde migreni tetikleyebilir(35). Süt ürünleri, alkol ve migren atakları arasında olası bir ilişkiye dayanarak monoaminlerin, özellikle tiraminin, migrenin önemli bir tetikleyicisi olduğu düşünülmüştür; ancak daha sonraki çalışmalar bu bağlantıyı çürütmüştür(36).

2.1.5 Migren Evreleri ve Patofizyolojisi

Migren genetik temel üzerine birçok mekanizmanın devreye girdiği kompleks bir nörolojik hastalıktır. Bu kompleks mekanizmanın giderek daha iyi anlaşılabilmesi sayesinde, yakın zamanda, tarihte ilk defa hedefe yönelik tedaviler ortaya çıkabilmiştir. Kalsitonin-gen ilişkili peptid (CGRP)'ye yönelik tedavilerin yüksek etkinlik düzeyi, bu mekanizmaları anlamının önemini açık bir şekilde ortaya koymuştur.

Migren patofizyolojisi incelenirken başlıca Prodromal (Premonitory) evre, Aura evresi, Baş ağrısı evresi ve Atak sonrası evre (Postdromal) olmak üzere 4 evre incelenir ve ilgili teoriler bu evreler üzerinden oluşturulur.

2.1.5.1 Migren Patofizyolojisi ile İlgili Teoriler

2.1.5.1.1 Vasküler Teori

20. Yüzyılın başlarında Harold G. Wolff temporal arterin çap ölçümü ve okülanın mikroskopik değerlendirmeleriyle epinefrine dirençli vazodilatasyon olduğunu göstermiş ve migrenin vasküler teorisini ortaya atmıştır. Vazodilatatör ilaçlar ile auranın hafiflediğini fark etmesiyle de aura fazında tam tersine bir vazokonstriksiyon olduğunu öne sürmüştür(37).

2013 yılında yapılan bir manyetik rezonans çalışmasında 19 adet spontan migren atağı sırasında, kranial damarlardaki boyut değişimi kaydedilmiştir. Önceki

çalışmalarda, genel olarak migreni tetikleyici ajanlar kullanılmış veya çok az sayıda spontan migren kaydedilmiş olması nedeniyle bu çalışma oldukça değerlidir. Çalışmada elde edilen sonuçlara göre, migren atağındaki vazoaktif değişiklikler tetikleyiciye göre değişmekte ve ilgili tedaviler bu değişiklikleri tam olarak geri dndrmemesine rağmen fayda sağlayabilmektedir. Bu nedenle vasküler teorisinin geniş migren semptomlarını açıklamakta yetersiz olduğu düşünülmektedir(38, 39).

2.1.5.1.2 Kortikal Yayılan Depresyon Teorisi

Kortikal yayılan depresyon teorisi ilk olarak Leo tarafından 1944 yılında ortaya atılmıştır. Leo farelerin beyin korteksine uyarı vermiş ve bu uyarı sonrasında kortekste gelişen depresyonu, invaziv elektroensefalografi ölçümleri ile göstermiştir(40).

Bu teori; migrendeki auranın nedenini, trigeminal sinirin aktivasyonunu ve kan beyin bariyerindeki geçirgenliğin artışını açıklamak için öne sürülmüştür. Bu teorideki ağrının moleküler temeli, Türkiye’de Karataş ve ark. tarafından 2013 yılında gösterilmiştir. Bu çalışmaya göre; Pannexin 1 kanallarının açılması sonucu Caspase-1 aktivasyonu ile ortaya çıkan proinflamatuvar maddelerin, pial damarlar çevresindeki trigeminal sistemi aktive etmesi ağrıya neden olmaktadır(41-44).

Kortikal yayılan depresyonun sadece inme ve travmatik beyin hasarı olan insanlarda gösterilmiş olması ve migren hastalarında henüz gösterilmemiş olması nedeniyle migren patofizyolojisi açısından kanıt düzeyi yetersizdir(45).

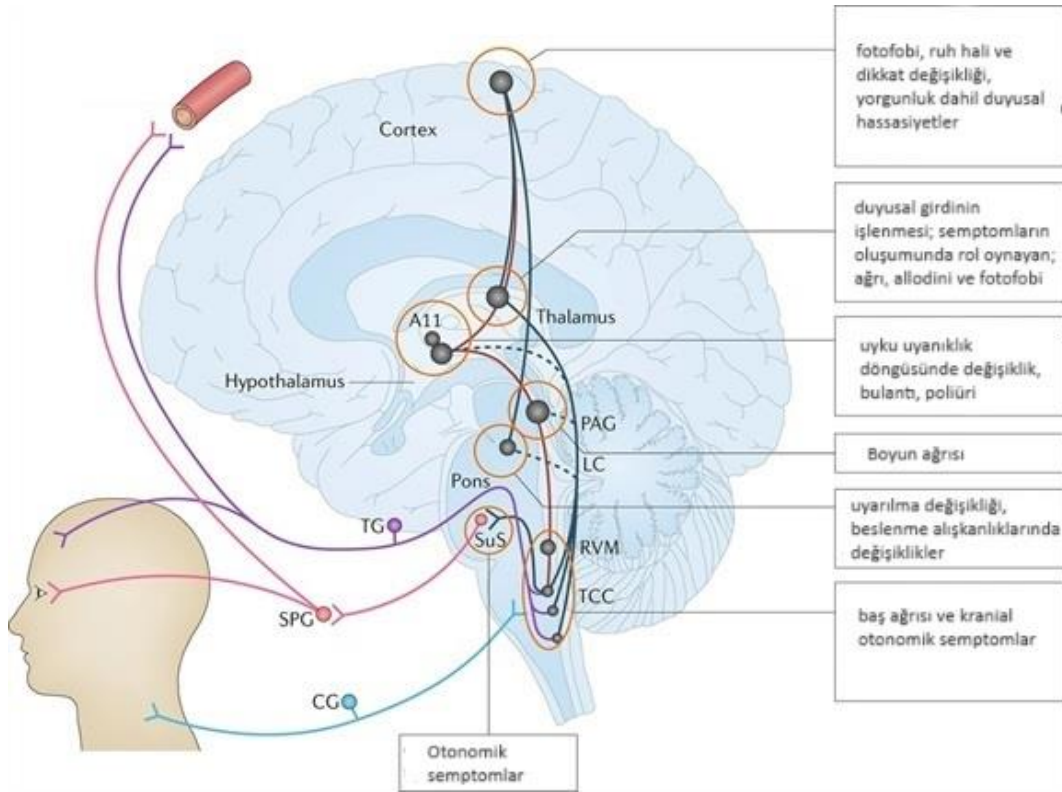
2.1.5.1.3 Trigeminovasküler Teori

Migren ağrısı trigeminal sinir sistemi tarafından meydana getirilmektedir(46). Bu konuda iki farklı görüş mevcuttur. Bunlardan birincisi trigeminal ağrı reseptörlerinin kortikal yayılan depresyon veya başka bir nedenle uyarılmasıyla ağrının ortaya çıkabileceğini belirtirken diğer bir görüş santral sinir sisteminde trigeminal yoldan gelen uyarıların farklı yorumlanması nedeniyle ağrı hissinin ortaya çıktığını belirtmektedir. Trigeminal uyarının aktive olması sonucu vasküler vazodilatasyon ile başlayan ağrı kaskadının tetiklendiği düşünülmektedir(47, 48).

Trigeminal afferentler, trigeminal gangliondan (TG) kaynaklanır ve kranyal yapıları, damar sistemini ve durayı innerve eder. Bu duyusal afferentler, beyin sapı ve st servikal omurgadaki trigeminoservikal kompleksteki (TCC) st servikal dorsal kök ganglionundan (CG) servikal afferentlerle birleşir. TCC kompleksinden talamusa

giden ikinci derece nöronlar, buradan talamokortikal nöronlar duyuşal bilgiyi birden fazla kortikal alana aktarır. Rostroventral medulla (RVM), locus coeruleus (LC), periakvaduktal gri (PAG) ve hipotalamik çekirdekler gibi çeşitli yapıların trigeminovasküler duyu modülasyonunda rol oynadığı gösterilmiştir. Parasempatik yol, superior salivator çekirdeği (SuS) ve sfenopalatin ganglion (SPG) aracılığıyla kranyal otonomik semptomlara aracılık eder(Şekil 2.)(49).

Şekil 2 Migrenin Patofizyolojisi(49)



2.1.5.1.4 Kalsitonin Gen İlişkili Peptitin Rolü

Trigeminal ganglion stimülasyonu sonucunda vazoaktif madde olan kalsitonin gen ilişkili peptit (CGRP) salınımı gerçekleşmektedir.(50) CGRP salınımı sonucunda güçlü vazodilatatör etki nedeniyle plazma proteinlerinin damar dışına çıkması ve inflamasyon gerçekleşmektedir. CGRP gibi farklı vazoaktif peptitler olmasına karşın, güçlü etkisi nedeniyle CGRP ön plana çıkmaktadır. Kronik migren hastalarından yapılan beyin omurilik sıvısı incelemelerinde de bu peptitlerin artmış olduğu gözlenmiştir.

CGRP ile ilişkili çalışmalar 20 yıldan uzun süredir devam etmekte olup, bu özel peptide yönelik monoklonal antikör tedavileri geliştirilmiş ve yakın zamanda onay alarak kullanıma girmiştir.

CGRP'ye benzer olarak pitüiter adenilat siklaz aktive edici polipeptid (PACAP) son dönemlerde migren ağrısı olmayan insanlarda migren ağrısını tetikleyebildiği için dikkat çekmiş ve tedavi çalışmalarına konu olmuştur.

2.1.5.1.5 Serotonin Rolü

Serotonin temelli tedavilerin uzun zamandır migren hastalarında kullanılmasına rağmen serotoninin migren hastalığında rolü tam olarak ortaya koyulamamıştır. Trigeminal sinirden gelen iletilerin santral sinir sisteminde farklı yorumlanmasına bağlı ağrı oluşabileceğini öne süren teoriye göre serotonin talamusun duyarlılığını etkileyerek ağrının oluşmasına katkıda bulunuyor olabilir(51).

Son zamanlarda ortaya çıkan, vasküler reseptörlere afinitesi olmayan selektif serotonin agonisti ilaçların da migrende faydası olması nedeniyle serotoninin migrendeki rolünün sadece vasküler olmadığını düşünmek gerekir.

Sonuç olarak migren hastalığı bir çok farklı etyolojik mekanizmanın sonucunda meydana gelen farklı hastalıklar bütünü olarak karşımıza çıkıyor olabilir. Farklı mekanizmalardaki bozukluklar tek bir hastalık gibi semptom verebilir ve bizim onu tek bir hastalık olarak değerlendirip, patofizyolojik olarak tek bir cevap aramamıza neden olabilir. Gelecekte migren çatısı altındaki etyolojik bozuklukların, hasta temelli farklı mekanizmalar ile ortaya çıktığı belirlenebilirse, hastalara yönelik daha bireysel ve etyolojiye yönelik tedavilere sahip olabiliriz.

2.1.5.1.6 Sağdan Sola Kardiyak Şant

2008 yılında yapılan bir sistematik yeniden inceleme makalesinde patent foramen ovale ile auralı migren arasında bir ilişki saptanmış olmasına karşın bu konuda yapılan çok değerli bir çalışma olan NOMAS çalışmasında migren ile patent foramen ovale arasında bir ilişki olmadığı gösterilmiştir(52).

Sağdan sola kardiyak şantı olan hastalarda migren patofizyolojisi açısından ilişki net olarak da kurulamamış olup bu konuda temel olarak üç görüş mevcuttur. Bunlardan birincisi genetik olarak şanta yatkın olan insanların migrene de yatkın olabileceği, ikincisi mikrotrombüsler nedeni ile migren tetiklenmesi olabileceği,

üçüncüsü ise venöz dolaşımında yoğun olan vazoaaktif maddelerin şant aracılığı ile arteriyel dolaşıma katılıp migrene zemin hazırlayabileceğidir.

2.1.5.2 Prodromal Evre

Prodromal evre, migren atağından önce 3 gün kadar önce başlayabilir ve bazı hastaların migren baş ağrısının başlamasından 12 saat önce doğru bir şekilde tahmin etmelerine olanak tanır. Bu aşamada yaygın olarak yaşanan belirtiler arasında yorgunluk, ruh değişiklikleri, yiyecek isteği, esneme, kas hassasiyeti ve ışığa duyarlılık gibi belirtiler bulunur(53). Bu evre aura içermez(49). Hastalarda prodromal evrede ortaya çıkan semptomlar migrenin erken aşamalarında hipotalamus, beyincik, limbik sistem ve belirli kortikal alanların dahil olduğunu işaret eder. Özellikle günün belli saatlerinde ağrının ortaya çıkması, vücudun diurnal mekanizmasıyla ilişkili olabileceği sonucunu ortaya çıkarmıştır. Hipotalamusun bu noktada kilit bir rol üstlenebileceği düşünülmüştür ve sonuçta fonksiyonel nörogörüntülemelerin de ortaya çıkarmasıyla bu düşünce desteklenmiştir(54).

Gliseril trinitrat ile migren atağının tetiklendiği hastalarda yapılan bir pozitron emisyon tomografisi(PET) çalışmasında, beyin bölgelerindeki aktivite artışlarını değerlendirmek amacıyla farklı beyin bölgelerindeki serebral kan akışındaki değişiklikler ölçülmüştür. Bu ölçümlerde özellikle hipotalamusta aktivasyonlar saptanması, hipotalamusun migrendeki rolüne dair düşünceleri güçlendirmiştir. Hipotalamusun yanı sıra orta beyin tegmental alanı, periakvaduktal gri madde, dorsal pons ve çeşitli kortikal alanlarda da aktivasyonlar izlenmiştir. Bu konuda yapılan başka bir çalışmada, migren atakları arasındaki dönemde fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme yapılmış, hipotalamus ile ağrı iletimi ve otonom fonksiyonla ilişkilendirilen beyin bölgeleri arasındaki artmış nöronal ilişkiyi ortaya koymuştur. Ataklar arasındaki dönemde görülen otonom semptomların bu ilişki neticesinde oluşabileceği düşünülmüştür(55).

Bu veriler, migrenin erken aşamasında hipotalamusun rolünün olduğuna dair kanıtlar sunmaktadır ve hipotalamusun bir migren atağının ağrı iletimini kolaylaştırma veya artırma rolünü oynayabileceği hipotezini ortaya koymaktadır. Bu mekanizmanın iki ana teorisi vardır; birincisi artmış parasempatik tonusun meningeal nöronları aktive ettiğini öne sürerken, diğeri trigeminal nükleus caudalis (TNC) ile ağrı işleme içeren supratentorial yapıların nöronal sinyallerinin modülasyonunu içerir.

Sonuç olarak, migren atağının başlamasından önceki premonitör aşama, migrenin karmaşık patofizyolojisinde önemli bir rol oynar ve hipotalamusun bu aşamada merkezi bir konumda olduğuna dair güçlü kanıtlar vardır. Bu aşama, migrenin baş ağrısının yanı sıra diğer otonom belirtilerinin de anlaşılmasına ve tedavisine katkıda bulunabilir.

2.1.5.3 Aura Evresi

Her dört migren hastasından birisi aura semptomlarını yaşamaktadır. Aura baş ağrısından önce de olabilmekte, baş ağrısı ile birlikte de izlenebilmektedir. Bilinen en sık aura semptomu %90 oran ile fotofobidir(56, 57).

Aura semptomları genel olarak pozitif ve negatif semptomlar olarak ikiye ayrılır. Pozitif semptomlar santral sinir sisteminden aktif bir uyarı ile meydana gelirken, negatif semptomların uyarının yokluğu ile meydana gelmesi gerekir ve bu şekilde sınıflandırılır(58).

Auranın oluşumunun ön planda kortikal yayılan depresyon nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada insanda vizüel auranın yayılımının düşünüldüğü gibi konsantrik değil, giruslar üzerinden lineer bir yayılım yaptığını göstermiştir. Auranın başlangıcı her zaman aynı vizüel bölge noktasından olmamakta, aynı kişilerde farklı noktalardan başlangıç gösterebilmektedir(59).

2.1.5.4 Baş Ağrısı Evresi

Baş ağrısı evresi migren hastalığının ve iş gücü kaybının temelini oluşturan, patofizyolojik olarak araştırmaların en çok yoğunlaştığı evredir. Migren baş ağrısı tanım olarak 4-72 saat süren, genellikle unilateral, pulsatil ve zaman zaman auraların eşlik ettiği baş ağrılarıdır.

Migren baş ağrıları, vasküler değişiklikler, eksojen tetikleyiciler ve duyuusal hassasiyetler gibi çeşitli faktörler tarafından tetiklenebilir. Bazı çalışmalar migren atağı sırasında serebral veya meningeal arterlerde anlamlı bir vazodilatasyon olmadığını gösterirken, diğerleri orta meningeal ve orta serebral arterlerde hafif bir genişleme olduğunu göstermektedir(60, 61).

Eksojen migren tetikleyicileri arasında nitrik oksit donörü gliseril trinitrat, CGRP, hipofiz adenilat siklaz aktive edici polipeptit (PACAP), sildenafil ve prostaglandinler I2 ve E2 bulunur. Bu tetikleyiciler başlangıçta hafif bir baş ağrısına, ancak birkaç saat sonrasında migrene neden olur(62, 63).

Daha önce de bahsettiğimiz gibi her tetikleyici potansiyel bir terapötik hedefi temsil eder; CGRP reseptör antagonistleri etkili migren tedavileridir. CGRP, nitrik oksit sentaz inhibitörleri, PACAP reseptör antagonistleri ve yeni prostanoid antagonistleri araştırma aşamasında olan yeni stratejik tedavi hedefleridir.

2.1.5.5 Postdromal Evre

Migren baş ağrılarının bir aşaması olan postdrom genellikle fark edilemez. Kadınlarda daha sık görülür ve hastaların yarısından fazlasında ≤ 12 saat sürer, ancak yalnızca %12'sinde 1 günden daha uzun sürer. Yaygın postdrom semptomları arasında yorgunluk, baş ağrısı, bilişsel zorluklar, mide-bağırsak, ruh hali değişikliği, halsizlik, bazen öfori ve baş dönmesi yer alır(64).

2.1.6 Migren Tedavisi

Baş ağrısı ile başvuran bir hastada uygulanacak tedavide hastalığın doğru tanımlanması ve hastaya uygun tedavi seçimi önemlidir. Hastaların her başvurusunda baş ağrısının acil tedavi gerektiren bir baş ağrısı olup olmadığı sorgulanmalı, şüpheli bir durum var ise gerekli görüntülemeler yapılmalıdır. Tedavi başlanırken ilaç-ilaç etkileşimlerine dikkat edilmeli, mümkün olduğunca polifarmasiden kaçınılmalı, hastaların baş ağrısı haricindeki şikayetlerini de göz önünde bulundurarak en uygun seçim yapılmalı ve ilaç aşırı kullanımından mümkün olduğunca kaçınılmalıdır.

Ayda 4 kereden fazla migren baş ağrısı yaşayan hastalar profilaktik tedavi açısından değerlendirilmelidir(65).

2.1.6.1 Uluslararası Baş Ağrısı Derneğince Belirtilen Migren Tedavisinde

Önemli Noktalar

Uluslararası Baş Ağrısı Derneği'nin 2022 yılında yayınladığı kılavuza göre migren tedavisi konusunda dikkat edilmesi gereken önemli konular özet olarak şu şekilde sıralanmaktadır:

2.1.6.1.1 Triptanlar ve Ergot Alkaloidleri

▪ Triptanlar (alfabetik sırayla) almotriptan, eletriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan ve zolmitriptan, akut migren ataklarını tedavi etmede en yüksek etkinliğe sahip maddelerdir. Ciddi baş ağrıları olan hastalarda; analjeziklere,

kafein kombinasyonlarına veya nonsteroidlere yanıt vermeyen migren atakları için kullanılmalıdır.

- Triptanlar, ilk iki saat içinde alındığında ağrının sonlandırılması açısından analjeziklere göre üstündür. İki saat sonrasında alındığında baş ağrısı rahatlaması noktasında fark yoktur.

- Subkutan olarak uygulanan 3 mg veya 6 mg sumatriptan, migrenin akut atakları için en etkili ve en hızlı etki eden tedavidir.

- Eletriptan 40 mg ve rizatriptan 10 mg, meta-analiz sonuçlarına göre en hızlı etki eden oral triptanlardır.

- Naratriptan ve frovatriptan en uzun yarı ömre sahip olduklarından dolayı en uzun etkili olanlardır.

- Bir triptana yanıt vermeyen bir hasta, başka bir triptanı deneyebilir.

- Triptanları naproksen ile birleştirmek, monoterapiden daha etkilidir.

- Ergotamin, akut migrenin tedavisinde etkilidir. Ancak, etkinliği prospektif çalışmalarda iyi kanıtlanamamıştır.

- Ergot alkaloidleri, triptanlarla birleştirilmemelidir.

2.1.6.1.2 Antiemetikler ve Analjezik Ajanlar

- Migren atağı sırasında alınan antiemetikler, bulantı ve kusmayı tedavi etmede etkilidir.

- Asetilsalisilik asit ve non-steroid antienflamatuvar ilaçlar gibi analjezikler ve asetilsalisilik asit, parasetamol ve kafeinin kombinasyonu, migreni tedavi etmede etkilidir. Hafif ve orta düzeydeki migren atakları öncelikle bu ilaçlarla tedavi edilmelidir. Aynı zamanda, şiddetli migren atakları olan bazı hastalarda da işe yararlar.

- Triptanlar da dahil akut migren ataklarını tedavi etmek için alınan ilaçların etkinliği, baş ağrısı fazının erken döneminde alındığında daha yüksektir.

- Opioid analjezikler, akut migren ataklarının tedavisinde kullanılmamalıdır.

- Analjeziklerin veya migren ilaçlarının aşırı kullanımına bağlı olarak baş ağrısı gelişme eşiği, triptanlar ve kombinasyon analjezikleri için ayda ≥ 10 gün ve monoanaljezikler için ayda ≥ 15 gün olmalıdır.

2.1.6.1.3 Acil Serviste Tedavi

- Migren ataklarını tedavi etmek için bir doktora başvuran veya acil servise giden hastalar genellikle başarısız olan oral ilaçları daha önce kullanmışlardır. Bu

nedenle, acil tedavi ile ilgili mevcut çalışmalar genellikle parantral yollarla uygulanan maddelere odaklanmaktadır.

- ASA i.v., triptanlar s.c., metoklopramid i.v. (diğer dopamin antagonistleri ile birlikte), metamizol i.v. ve status migraenosus durumunda oral veya i.v. steroidler uygulanabilir.

2.1.6.1.4 Migren Atağının İlaçsız Tedavisi

- Akut migren ataklarının tedavisinde akupunkturun etkisi olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır, ancak mevcut çalışmaların kalitesi net önerilere izin vermemektedir.

- Supraorbital bölgedeki sinirin transkütan stimülasyonu (Cefaly®), akut migren ataklarının tedavisinde etkilidir.

- İlaçsız akut tedavi ve psikolojik rehabilitasyon arasında bir tercih yapılmalıdır.

2.1.6.1.5 Migrenin Önleyici Tedavisi

- Sık migren atağı veya belirgin semptomları olan migren atağı durumunda veya kalıcı aura durumunda, bilgi ve davranış değişiklikleriyle birlikte ilaçla migren önlemesi önerilmelidir.

- Migren önleme tedavisinin seçimi, atak sıklığına (episodik versus kronik), eşlik eden hastalıklara ve hastanın bireysel ihtiyaçlarına dayanmalıdır.

- Beta-blokerler propranolol ve metoprolol, kalsiyum antagonist flunarizin, antikonvülsanlar valproik asit ve topiramet, amitriptilin migren önleme tedavisinde etkilidir.

- Valproik asit, doğurganlık çağındaki kadınlara uygulanmamalıdır. Valproik asidin migren önleme tedavisi için kullanımı off-labeldir.

2.1.6.1.6 Monoklonal Antikorlar, CGRP ve CGRP Reseptör Antagonistleri

- CGRP antagonisti antikorlar (eptinezumab, fremanezumab ve galcanezumab) veya CGRP reseptör antagonisti monoklonal antikorlar (erenumab), episodik migrenin önlenmesinde plasebo ile karşılaştırıldığında üstündür.

- Monoklonal antikorların en az %50 yanıt oranı, 3-6 ay sonra %30 ila %62 arasında değişmektedir. Plasebo için en az %50 yanıt oranı %17 ila %38 arasında değişmektedir.

▪ Monoklonal antikörlerin etkinliği 4-12 hafta içinde değerlendirilebilir. Kronik migrende, gecikmiş yanıt meydana gelmesi 5-6 ay sürebilir. Onaylara göre, tedavi başarısı 3 ay sonra gözden geçirilmelidir (eptinezumab için altı ay sonra).

▪ Şu anda mevcut veriler nedeniyle monoklonal antikörlerin birbirleriyle doğrudan karşılaştırılması mümkün değildir.

▪ Erenumab, topiramet'a kıyasla advers reaksiyonlar nedeniyle daha az sıklıkla kesilir. Erenumab, doğrudan bir karşılaştırmada topiramet'tan daha etkili ve daha iyi tolere edilir.

▪ Bugüne kadar diğer migren önleme tedavileriyle karşılaştırmalı çalışmalar mevcut değildir.

▪ Monoklonal antikörlerin etkinliği, analjeziklerin veya migren ilaçlarının aşırı kullanımına bağlı baş ağrısı olan hastalarda da gösterilmiştir.

▪ Tüm monoklonal antikörler, en az dört migren günü geçiren yetişkinlerde migren önleme tedavisi için onaylanmıştır.

▪ Episodik migren için tedavi başarısı, en az üç ay boyunca tedavi öncesi aylık ortalama migren günlerinde %50 veya daha fazla azalma olarak tanımlanır. Kronik migrende, migren günlerinde %30 veya daha fazla azalma terapötik bir başarı olarak kabul edilir. Analog veya dijital bir baş ağrısı takvimini kullanarak belgeleme önerilir.

▪ Alternatif klinik olarak kabul edilebilir kriterler, 20'den yüksek başlangıç skorları olanlarda MIDAS skorunda %30'luk bir azalma veya baş ağrısı etki testinde (HIT-6) 5 puanlık azalma olarak kabul edilebilir.

▪ Bir monoklonal antikora yanıt yoksa, başka bir monoklonal antikora geçiş düşünülebilir. Burada, önceki tedavilere ilişkin geri ödemelerdeki farklar dikkate alınmalıdır.

▪ CGRP veya CGRP reseptörüne karşı monoklonal antikörler, gebelik sırasında ve emzirme döneminde uygulanmamalıdır. Doğum kontrolü kullanmayan veya yeterli doğum kontrolü kullanmayan kadınlarda kullanılmamalıdır.

▪ Ayrıca, monoklonal antikörler, uygun güvenlik verileri mevcut olana kadar koroner kalp hastalığı, iskemik inme, subaraknoid kanama veya periferik arteriyel tıkanıklık hastalığı, ayrıca inflamatuvar bağırsak hastalığı, KOAH, pulmoner hipertansiyon, Raynaud hastalığı, yara iyileşme bozuklukları ve organ nakillerinden sonra dikkatlice kullanılmalıdır.

2.1.6.1.7 Migren Önleyici Tedavinin Süresi

▪ Etkili migren önleme tedavisinin süresi, migrenin şiddeti, eşlik eden hastalıklar ve uygulanan maddeye bağlıdır. Ürün bilgilerine göre flunarizin altı aydan daha uzun süre alınmamalıdır. Diğer tüm madde sınıfları genellikle en az dokuz ay süreyle uygulanır. Her önleme tedavisinin endikasyonu tedavi boyunca düzenli olarak, en geç 24 ay tedavi süresinden sonra gözden geçirilmelidir.

▪ Profilaktik ilaç tedavilerinde, baş ağrısı sıklığı, etkilenme ve eşlik eden hastalıklara bağlı olarak geri çekilme denemesi yapılabilir. Geri çekilme denemesinin zamanlaması, baş ağrısı sıklığı, etkilenme ve eşlik eden hastalıklara bağlı olarak belirlenmelidir.

2.1.6.1.8 Diğer Öneriler

▪ Plasebo kontrollü çalışmaların sonuçlarına göre, kronik migrenin, analjezik veya migren ilacı kötüye kullanımı olup olmamasına bağlı olarak, topiramet, onabotulinumtoksinA ve CGRP veya CGRP reseptör antagonisti monoklonal antikorlar etkilidir.

▪ OnabotulinumtoksinA, sadece analjezik ve migren ilaçlarının kötüye kullanımı ile birlikte olan ve olmayan kronik migrenin tedavisinde etkilidir. OnabotulinumtoksinA, bu endikasyonda, kronik baş ağrıların tanı ve tedavisi konusunda deneyimli nörologlar tarafından kullanılmalıdır.

2.1.6.1.9 Girişimsel Prosedürler

▪ Okipital sinir bloğunun kullanımı, kronik migrenin kısa vadeli (<3 ay) tedavisinde bazı çalışmalarda orta düzeyde etki göstermiştir. Basit yan etkiler göz önüne alındığında, kullanımı bireysel durumlarda düşünülebilir.

▪ Refrakter hastalarda kronik migrenin değerlendirmesi sonrasında bir baş ağrısı merkezinde vaka bazında düşünülebilecek bilateral büyük okipital sinir stimülasyonu gibi invaziv nörostimülasyon prosedürleri düşünülebilir.

▪ Sfenopalatin ganglion içine elektrot yerleştirme, migren önleme için önerilmez.

▪ İyi tolere edilebilirlikleri göz önüne alındığında, ilaçla migren önleme tedavisini reddeden hastalarda non-invaziv stimülasyon prosedürleri kullanılabilir(66).

▪ Şu anda, migren tedavisinde yalnızca supraorbital sinirin elektriksel stimülasyonu pratik öneme sahiptir.

- Kaş kasının cerrahi kesilmesi ve diğer perikranial kasların transeksiyonu önerilmez.
- Açık bir foramen ovale'nin kapatılması önerilmez.

2.1.6.1.10 Psikoterapötik yöntemler ve migren önleme için yaşam tarzı değişiklikleri

- Genel olarak ilaç kullanarak yapılan önleme tedavisi, eğitim, öz gözlem, kendi kendine yönetim, bilişsel davranışçı tedavi, sosyal beceri eğitimi, rahatlama yöntemleri, farkındalık, biyofeedback ve diğer psikolojik prosedürlerle birlikte yapılmalıdır.
- Belirgin migrenle ilişkili etkilenme ve/veya psikolojik eşlik eden hastalığı olan hastalarda her zaman psikolojik ağrı tedavi yöntemleri kullanılmalıdır.
- Rahatlama yöntemleri, bilişsel davranışsal tedavi yöntemleri ve biyofeedback, ilaç önleme tedavisi yerine de kullanılabilir.
- Çoklu modalite yaklaşımında hem ilaç hem de psikolojik önleme tedavisi bir araya getirilebilir.
- Psikolojik yöntemler, geleneksel ilaç temelli önleme tedavisi ile karşılaştırıldığında eşit derecede etkilidir (bu, monoklonal antikorlar için geçerli değildir) ve ilaçların yerine kullanılabilir.
- Dayanıklılık sporları, migrenleri önlemede etkilidir.

2.1.6.1.11 Beslenme ve diyetler

- Çoğu diyet takviyesi ve probiyotik, migreni önlemede etkili değildir.
- Düşük şeker, düşük yağlı veya ketojenik diyetler etkili olabilir.

Uygulamalar ve internet tabanlı teklifler

- Akıllı telefon uygulamaları ve uzaktan sağlık hizmetleri, migrenin teşhisini ve tedavisini destekleyebilir.
- Migren ve baş ağrısının seyrini belgeleyebilir ve bu şekilde ilerlemenin ve başarının izlenmesine yardımcı olabilir.
- Bilgi araçları, bilgi sağlayabilir ve davranışsal tedavi seçeneklerini sunabilir.
- İnternet tabanlı hizmetler ve uygulamalar, yüz yüze bakımı zorlaştıran zaman veya konum kısıtlamalarında (örneğin, pandemi, kırsal alanlar, uzun bekleme süreleri) yardımcı olabilir.
- Şu anda klinik etkililik veya bakım kalitesinde iyileşme üzerine rastgele kontrollü çalışmalardan elde edilen sonuçlar mevcut değildir.

2.1.6.2 Migrenin Akut Tedavisi

Migren, atağı sırasında ciddi bir disabiliteye neden olabileceği için akut tedavide yaklaşım önemlidir. Tedavideki hedef ağrı süresini ve şiddetini düşürerek disabiliteyi azaltmak olmalıdır. Genel olarak düşük maliyetli tedavilerle yüksek bir iş gücü kaybını engelleyebildikleri için migren tedavileri ekonomik açıdan çok avantajlıdır. Migren sırasındaki disabiliteye ve atak ciddiyetine bağlı olarak temel 3 adet tedaviye yaklaşım stratejisi belirlenmiştir(67).

2.1.6.2.1 Akut Migrende Tedaviye Yaklaşım Teknikleri

2.1.6.2.1.1 Ataklar Arasında Basamaklı Yaklaşım

Bu yaklaşımda hastaya semptomlarının ağırlığından ve disabilitesinden bağımsız olarak en ucuz ve yan etkisi en az olan ilk basamak ilaç başlanır. Hastanın baş ağrısı günlüğü tutması istenerek hasta takip edilir. Ağrının erken fazında reçete edilen ilacın alınması önerilir. Eğer hastanın tedavisinin başarısız olduğu düşünülürse sonraki tedavi adımlarına geçilir. Bu yaklaşım uygulandığında hastaların tedaviye olan güveninin azaldığı ve alternatif tıp ilaçlarına ilgi gösterdiği gözlenmiştir. Hastaların güveninin azalmasının sonucu olarak poliklinik takiplerine uyumun azalması mümkündür(68).

2.1.6.2.1.2 Ataklar Sırasında Basamaklı Yaklaşım

Bu yaklaşımda hastaya aynı anda farklı basamaklardaki ilaçlar reçete edilir. Hasta ağrının erken fazında birinci basamak ilacı alarak etkisinin göstermesini bekler. Eğer etkisiz olursa üst basamağa kendisi geçer. Hastalar migren günlüğü ile tedavi etkinliği ve ilaç aşırı kullanımı açısından takip edilir. Migren tedavileri ağrının erken fazında kullanılmadığı takdirde etkisinin azalması nedeniyle, bu metotta ileri basamak ilaçların etkisi azalmakta ve hasta bu ilaçlardan olması gerekenden daha az fayda görmektedir(68).

2.1.6.2.1.3 Şiddete Göre Basamaklı Yaklaşım

Kademeli yaklaşımda hastanın şiddetine ve disabilitesine göre başlanacak ilaç belirlenir. Örneğin ciddi disabilite edici bir migren atağı olan hastaya başlangıçta triptan reçete edilebilir. Hafif dereceli atağı olan hastalar ise başlangıçta NSAİ ilaçlar

ile takip altına alınabilir. İlk basamak ilaçlardan fayda görebilecek hastaların daha fazla yan etkiye sahip üst basamak ilaçları kullanması sonucunu ortaya çıkarabilir(68).

2.1.6.2.1.4 Hafif Ataklarda Tedavi

Hafif ataklarda şiddetli bir bulantı ve disabilite olmaması nedeniyle basit non steroid analjezikler denenebilir. Kombine analjezik preparatları etki ve maliyet açısından mantıklı tercihler olabilir. Analjeziklere dirençli olgularda triptanlar ikinci seçenektir. Bulantı eşlik ettiğinde antiemetik ilaçlar fayda sağlayabilir(69, 70).

2.1.6.2.1.5 Orta-Ağır Şiddetli Ataklarda Tedavi

Orta ve ağır şiddetli ataklarda ön planda migren spesifik ajanlardan olan triptanlar ve triptan nonsteroid analjezik kombinasyonları seçilmelidir. Triptanları tolere edemeyen hastalarda CGRP antagonistleri veya lasmitidan etkili olabilir. Şiddetli kusması olan hastalarda subkutanöz sumatriptan, paranteral ergotaminler fayda sağlayabilir(70).

2.1.6.2.2 Migren Statusunda Tedavi

72 saatten uzun süren migren atakları “migren statusu veya status migrenosus” olarak tanımlanmaktadır. Kanıt temeli zayıf olsa da bu durumlarda parenteral sıvı ve analjezik tedavileri kullanılabilir. Paranteral valproat, ergotamin ve deksametazon diğer tedavi seçenekleridir. İlaç aşırı kullanımı ve bağımlılıklardan kaçınmak için hastada yoksunluk semptomları gözetilmelidir(71).

2.1.6.2.3 Acil Serviste Müdahale

Acil servise başvuran olağandışı migren ağrıları olan hastalarda yaklaşım diğer migren ağrılarına yaklaşımla benzerdir. Baş ağrılarının sekonder acil nedenleri akılda tutulmalı ve acil servise başvurusu olan hastalarda hızlıca gözden geçirilmelidir(72).

Sumatriptan 6 mg subkutanöz enjeksiyonu, proklorperazin 10 mg, metoklopramid 10 mg veya klorpromazin 0.1 mg/kg, dihidroergotamin 1 mg, ketorolak 30 mg intravenöz enjeksiyonları kullanılabilir. Dekametazon kullanımı ile ilgili kanıtlar yetersizdir. Bazı otoriteler erken ağrı rekürrensini önlemek için kullanılabileceğini söylemektedir. Vasküler hastalık öyküsü olan hastalarda ergotamin kullanımından kaçınılması önerilir. Klinisyenler ilaç tedavilerinin yanında hidrasyon

ve oksijen tedavilerini de göz ardı etmemelidir. Mümkünse hastalara acil servis karmaşasından uzak, sessiz ve karanlık bir dinlenme ortamı sağlanmalıdır(73).

Opioid kullanımı acil servislerde yaygın olmasına rağmen migren ağrılarında kullanılması önerilmemektedir. Opioid kullanımı ile baş ağrısı azaltılan hastalarda bir hafta içinde tekrar başvurunun sık olduğu gösterilmiştir(74).

2.1.6.2.4 Gebe Hastada Akut Baş Ağrısı Tedavisi

Migren doğası gereği genellikle genç yaşta başlaması ve kadınlarda daha sık görülmesi nedeniyle, doğurganlık çağındaki kadınlarda migren tedavisi önem arz etmektedir. Head-HUNT çalışmasında 40 yaş altı kadınların yüzde 60'ı önceki yıl baş ağrısı yaşadıklarını bildirmişlerdir(75). Migren konjenital anomalilere ve düşüğe neden olmasa da, iyi kontrol edilememiş migren atakları; stres, beslenme bozukluğu, uykusuzluk ve dehidratasyona neden olabileceğinden fetal ve maternal iyilik halini olumsuz yönde etkileyebilir. Bu nedenle teratojenite korkusu nedeniyle hastalar tedavisiz bırakılmamalıdır(75).

Genel yaklaşım olarak baş ağrısı ile başvuran bir gebede sekonder ve acil nedenler dışlandıktan sonra ilk tercih olarak asetaminofen önerilmektedir. Gebelik kategorisi B olması ve akut tedavide etkinliğinin gösterilmiş olması nedeniyle ilk tercih olarak yer almaktadır(76). Bu tedavinin etkisiz olması durumunda asetaminofen ile metoklopramid, kodein, kafein ve butalbital kombinasyonları denenebilir. Butalbital ayda beş, kodein ayda dokuz günden fazla kullanılmamalıdır. Butalbital konusunda teratojenite açısından anlaşmazlıklar olması nedeniyle ilk trimesterde kullanmaktan kaçınılması önerilmektedir. Bağımlılık potansiyeli nedeniyle de dikkatli kullanılmalıdır(77).

Magnezyum gebelik migreninde sıkça kullanılan ilaçlardan biri olmasına karşın uzun süre kullanımının fetal kemik anomalilerine neden olduğu bilinmektedir. Kısa süreli kullanımın etkileri net olarak ortaya konulamamıştır. Magnezyumun migren ağrısı üzerinde etkisi de net değildir(78, 79).

Opioidlere yakın etki oranlarına sahip olmasına rağmen intravenöz sıvı replasmanları çok tercih edilmemektedir. Bolus sıvı replasmanı sürekli infüzyona oranla daha etkilidir. Dehidratasyonun önemli bir migren tetikleyicisi olmasının bu tedavinin etkinliğinde rol aldığı düşünülmektedir(79).

Periferik sinir blokajları gebe hastalar için bir diğer seçenek olup etkinlik ve güvenlik profillerinin mükemmel olması nedeniyle özellikle dirençli hastalarda

uygulanabilir(80). Lokal anestezinin yanına kortikosteroid kombine etmenin fazladan fayda sağlamadığı gösterilmiştir(81). Lidokain'in gebelik kategorisi B olması ve lokal uygulanması da bu tedavinin güvenlik açısından avantajları arasındadır(82). Gebe kadınlar ile yapılan retrospektif bir çalışmada sinir blokajının etkinliği tama yakın saptanmış, etkin olmayan hastalarda eklampsi gibi ek tanılar ortaya konmuştur(80).

2.1.6.3 Migrenin Profilaktik Tedavisi

2.1.6.3.1 Migrende Profilaktik Tedavi Endikasyonları

Uluslararası Baş Ağrısı Topluluğu'nun önerileri uyarınca migren hastalığında profilaktik tedavi endikasyonları şu şekilde sıralanmaktadır:

- Yaşam kalitesini bozan ayda 3'ten fazla migren atağı
- Genellikle 72 saatten uzun süren ataklar olması
- Akut tedavilere yanıtız ataklar olması
- Akut tedavinin yan etkilerinin tolere edilememesi
- Atak sıklığında artış ve ayda 10'dan fazla analjezik kullanımı
- Uzun süren ve nörolojik defisite neden olan auralar olması
- Migrenöz enfarkta neden olması(83)

2.1.6.3.2 Migrende Profilaktik Tedavi Başarı Hedefleri

Migren önleme tedavisinin hedefi, migren ataklarının sıklığını, şiddetini ve süresini azaltarak aşırı ilaç kullanımını engellemek ve ilaç aşırı kullanımına bağlı baş ağrılarını önlemektir. Migren ataklarının sıklığında %50 veya daha fazla azalma sağlanması başarılı kabul edilir. Hastalar, atakların sıklığını ve migren tedavisi için kullanılan ilaçların etkinliğini belirlemek amacıyla bir baş ağrısı günlüğü tutmalıdır.(83)

2.1.6.3.3 Profilaktik Tedavi İlkeleri

Profilaktik migren tedavisine düşük dozda bir ağızdan başlanır. Terapötik fayda sağlanana, ilacın maksimum dozuna ulaşana veya yan etkiler tolerans seviyesini aşana kadar doz kademeli olarak artırılır. Seçilen ilacın etkisini belirlemek için yeterli süre beklenmelidir. Klinik çalışmalar, bazı ilaçların etkinliğinin genellikle dört hafta içinde fark edilebileceğini ve bu etkinin 3-6 ay arasında maksimum düzeye çıkabileceğini göstermiştir.

Analjezikler, triptanlar ve ergotlar gibi ilaçların aşırı kullanımından kaçınılmalıdır. Opioidler ve barbitüratlar, migrenin akut veya profilaktik tedavisinde tercih edilmemelidir.

Doğurganlık potansiyeli olan kadınlara, olası riskler konusunda dikkatli olmaları konusunda uyarıda bulunulmalıdır. Bu grup için, mümkünse valproat kullanımından kaçınılmalı, gebelikte topiramat kullanımına dikkat edilmeli ve fetus üzerinde en az olumsuz etki yapacak ilaç seçilmelidir.

Eşdeğer etkinliğe sahip ilaçlar arasında seçim yaparken, hasta beklentileri ve tercihleri göz önünde bulundurulmalıdır. Belirli bir tedavinin gerekçesi, dozajı ve olası yan etkileri detaylı bir şekilde tartışılmalıdır. Terapinin beklenen faydaları ve bunlara ulaşma süresi hakkında hasta aydınlatılmalıdır. Hastanın komorbid durumları da gözetilmelidir. (Tablo 1)

Profilaktik migren tedavisi, hem hastanın hem de sağlık profesyonelinin sürekli bir kararlılığını gerektiren bir süreçtir. Migren iyi kontrol altındaysa, ilacın mümkünse yavaşça azaltılması düşünülebilir. Birçok hasta, daha düşük bir dozda veya ilacın kesilmesiyle sürekli bir rahatlama yaşayabilir.(84)

Tedavinin başarısız olması durumunda aynı etki mekanizması olan bir ilaca geçmek yerine farklı etki mekanizması olan ilaçları tercih etmek başarı şansını arttırabilir. Başarısız tedavi durumlarında hastanın hayat tarzı da gözden geçirilmeli; uyku kalitesi, düzenli yemek öğünleri, temizlik ve düzenli egzersiz gibi önerilerde bulunulmalıdır. (85)

Tablo 1 Bireysel ilaç seçiminde değerlendirilmesi gereken ilaç özellikleri(86, 87)

İlaç Sınıfı	Fayda Sağlanabilecek Etkileri	Kaçınılması Gereken Durumlar
Beta Blokörler		▪ Bronkospazm ▪ >60 yaş ▪ Depresyon, ▪ Halsizlik ▪ Seksüel Disfonksiyon ▪ Sigara Kullanımı
Antidepresanlar		Amitriptilin ▪ Yüksek doz ile suisid riski ▪ Kardiyovasküler H. ▪ Antikolinerjik Etkiler ▪ Epileptojen Etki ▪ Glokom Venlafaksin/Duloksetin ▪ Hipertansiyon ▪ Epileptojen Etki ▪ Glokom
Antiepileptik İlaçlar		Topiramat ▪ Kilo Kaybı ▪ Kognitif Bozukluk ▪ Depresyon ▪ Gebelik ▪ Böbrek Taşları Valproat ▪ Kilo Alımı

		▪ Metabolik Sendrom ▪ Adet Düzensizlikleri ▪ Gebelik ▪ Saç Dökülmesi
CGRP Antagonistleri		▪ Vasküler Hastalıklar ▪ Gebelik ▪ Hipertansiyon ▪ Yüksek Maliyet
▪ Erenumab ▪ Galcanezumab ▪ Fremanezumab ▪ Eptinezumab ▪ Rimegepant ▪ Atogepant	▪ Aylık kullanım	

2.1.6.3.4 Birinci Basamak Tedavi

Hastaların yarısından fazlası birinci basamak tedavi ile fayda görmektedir. Amitriptilin, venlafaksin veya beta blokerler tercih edilebilir. İlaçlar arasında tercih yaparken yan etki profilleri hasta bazında değerlendirilmeli, hastaya uygun ilaç seçimi yapılmalıdır. (88)

2.1.6.3.5 İkinci Basamak Tedavi

İki veya daha fazla birinci basamak tedavi ile yan etki yaşanan veya yetersiz yanıt alınan hastalarda değerlendirilmelidir. İkinci basamakta kullanılabilecek ilaçlar arasında anjiotensin reseptör blokörleri, valproat, gabapentin ve CGRP antagonistleri bulunmaktadır.

CGRP antagonistleri; yüksek maliyet nedeniyle sık migren nedeniyle disabilitesi olan ve diğer tedavi seçeneklerinden fayda görmeyen hastalarda tercih edilebilir. (89)

2.1.6.3.6 Migren Profilaktik Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

Migrenin yaygın bir hastalık olması nedeniyle tedavisinde birçok ilaç denenmiş ve geniş bir veri dizini oluşturulmuştur. Aynı gruptan ilaçlardan bazıları etkin bulurken bazıları etkisiz bulunmuştur. Bu nedenle benzer etki mekanizmaları, benzer etkilerin

oluşturacağını garanti etmemektedir. Yapılan çalışmaların geriye dönük, birlikte incelenmesiyle, kanıt düzeylerine göre ilaçlar sınıflandırılmıştır. (Tablo 2)

Tablo 2 Epizodik migren profilaksisinde kullanılan ilaçların kanıt düzeyleri (87, 90)

Level A Etkinliği Kanıtlanmış İlaçlar	Level B Muhtemelen Etkin İlaçlar	Level C Olası Etkin İlaçlar	Level U Kullanımı Tartışmalı İlaçlar	Muhtemelen Etkin olmayan İlaçlar
Valproat	Amitriptilin	Klonidin	Asetazolamid	Lamotrijin
Topiramet	Venlafaksin	Guanfasin	Kumadin	Klomipramin
Metoprolol	Atenolol	Karbamazepin	Pisotamid	Asebutolol
Propranolol	Nadolol	Nebivolol	Fluvoksamin	Klonazepam
Timolol	Naratriptan	Pindolol	Fluoksetin	Nabumeton
Frovatriptan	Zolmitriptan	Siproheptadin	Gabapentin	Okskarbazepin
Kandesartan	Lisinopril	Nikardipin	Protriptilin	Telmisartan
Eptinezumab	Memantin		Bisoprolol	
Erenumab			Nifedipin	
Galcanzumab			Nimodipin	
			Verapamil	
			Botulinum	
			Toksin	

2.1.6.3.6.1 Beta Blokörler

β -blokerler, migrenin profilaktik tedavisinde en yaygın olarak kullanılan ilaç sınıfı olup, atak sıklığında %50'den fazla azalmayı sağlama konusunda %60-80 etkilidir. Rabkin ve ark. propranololün baş ağrısı tedavisinde etkili olduğunu, aslında anjina tedavisi gören hastalarda tesadüfen keşfettiler.(91)

Propranolol, yapılan birçok çalışma sonucunda günlük 120-240 mg dozunda migren profilaksisi için etkili bulundu. Propranolol'ün dozu ile klinik etkinliği arasında kesin bir korelasyon bulunamamıştır. (92)

Farklı β -blokerlerin göreceli etkinliği net bir şekilde belirlenmemiş olup, çoğu çalışma ilaçlar arasında önemli bir fark olmadığını göstermektedir. Propranolol ve amitriptilin'i karşılaştıran bir çalışma, propranololün yalnızca migreni olan hastalarda

daha etkili olduğunu, amitriptilin'in ise migren ve gerilim tipi baş ağrısı fenotiplerine sahip hastalarda daha üstün olduğunu öne sürmüştür.(93)

Metoprolol ve timolol yapılan çalışmalarda propranolol, flunarizin ve pizotifen ile benzer sonuçlar vermiştir. (94-97)

İntrinsik semptomimetik aktiviteye sahip β -blokerler (asebutolol, alprenolol, oksprelolo, pindolol) migren önlenmesinde etkili bulunmamıştır. Bu β -blokerlerin etkinsizliği ile ilişkilendirilebilen tek faktör, kısmi agonist aktivitelerinin olmayışıdır.(98)

2.1.6.3.6.2 Antiepileptik İlaçlar

Birçok klinik çalışma valproatın migren ağrılarında etkisini kanıtlamıştır(99). Topiramet da aynı valproat gibi birçok veriyle etkisi ispatlanmış bir antiepileptiktir. Plaseboya kıyasla iki kattan fazla fayda sağlamış olup propranolol ve amitriptilin kadar etkili olmuştur. Propranolol ve amitriptilinin, topiramet ile ikili kıyaslamalarında da anlamlı fark bulunamamış, topiramet en az bu iki ilaç kadar etkili bulunmuştur. Topiramet tedavisi ile ilişkili yan etkiler genellikle hafif ve orta şiddette olup, bu yan etkiler arasında parestezi, yorgunluk, iştah kaybı, ishal, kilo kaybı, hipestezi, kognisyon bozukluğu, bulantu ve tat kaybı yer almaktadır. Bunlar arasında, parestezi en yaygın görülen yan etkidir ve topiramet alan hastaların yaklaşık yarısında, günde 100 veya 200 mg dozunda görülür. Kilo kaybı ise günde 100 ila 200 mg topiramet alan hastaların %9 ila %12'sinde görülmüştür(100-102).

Karbamazepin ise migren ağrılarında kanıt düzeyi düşük bir antiepileptik olup olası etkili ilaçlar arasında değerlendirilmektedir(86). Gabapentin ile yapılan çalışmalarda sonuçlar karışık olup iyi planlanmış çalışmalarda genel olarak plaseboya kıyasla fark izlenememiştir. Bu nedenle kılavuzlar migren hastalarında gabapentin kullanımının karşısında konum almaktadır(103). Okskarbazepin ve lamotrijin de olası etkisiz kabul edilmektedir(104).

2.1.6.3.6.3 Antidepresan ilaçlar

Trisiklik antidepresanlar arasında sadece amitriptilin 12 randomize kontrollü çalışması olması nedeniyle etkili kabul edilmektedir. Yüksek yan etki oranları nedeniyle ikinci basamak tedaviler arasında sınıflandırılmıştır. Doksepin, nortriptilin (Pamelor) ve protriptilin gibi ilaçlar migren önleme tedavisinde kullanılmaktadır ancak kanıt düzeyleri düşüktür(90, 104). Venlafaksin ise iki çalışmaya dayanarak olası

etkili olarak değerlendirilmektedir. Bu çalışmalardan biri, venlafaksin ile amitriptilini karşılaştıran randomize çift kör bir çapraz çalışmadır. Venlafaksin, migren ataklarının sayısında anlamlı bir azalmaya neden olurken, atakların süresinde ve şiddetinde de azalma sağlamıştır. Venlafaksin ile amitriptilin arasında etkinlik açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır(105).

Fluoksetin üzerine yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar tutarsızdır. İki plasebo kontrollü çalışma, baş ağrısı ve ağrı skorlarında anlamlı bir azalma olduğunu göstermiştir. Ancak, başka bir çalışmada, fluoksetin baş ağrısı sıklığını veya ağrı skorlarını azaltmada etkili olamamıştır. Çelişen veriler nedeniyle, kullanımı kılavuzlar tarafından önerilmemektedir(106, 107).

2.1.6.3.6.4 Kalsiyum Kanal Blokörleri

Kalsiyum kanal blokerlerinin migren önlemedeki kanıt düzeyi yetersizdir. Nikardipin, olası etkili olarak sınıflandırılmıştır. Daha önceki kılavuzlarda, verapamil ve nimodipin başlangıçta migren profilaksisi için etkili olarak kabul edilirken, önceki çalışmaların gözden geçirilmesi sonucunda, verapamil ve nimodipin için destekleyici verilerin yetersiz olduğu düşünülmektedir. Aynı şekilde, nifedipin ile ilgili veriler yetersiz veya çelişkilidir(86, 104).

2.1.6.3.6.5 Anjiyotensin Reseptör Blokörleri ve Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri ile migren profilaksisi üzerine üç çalışma yapılmıştır. Bir çalışma, lisinopril kullanan hastaların plasebo kullananlara göre daha az migren ağrılı gün bildirdiğini göstermiştir. Diğer yandan, anjiyotensin reseptör blokerleri için yapılan çalışmalardaki sonuçlar çelişkilidir. Bir çalışmada, kandesartan azalmış migren günleri ve saatleri ile ilişkilendirilmiştir, ancak diğer bir çalışmada telmisartan (Micardis), plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı bir migren ağrılı gün azalması gösterememiştir. Son yıllara kadar kandesartan olası etkili kabul edilirken, yapılan çalışmaların kanıt düzeyinin yükselmesi ile etkisi kanıtlanmış ilaçlar grubuna dahil edilmiştir. Lisinopril olası etkili kabul edilirken, telmisartan'ın migren önlemede olası etkisiz olduğu düşünülmektedir(87, 108-110).

2.1.6.3.6.6 Kalsitonin Gen İlişkili Peptid (CGRP) Antagonistleri

CGRP antagonistleri migrende hedefe yönelik ilk tedaviler olmaları nedeniyle popülerlik kazanmışlardır. İlk olarak trigeminal sistemde düzenleyici peptitlerden biri olarak 1985 yılında Paris’te bir konferansta adı geçen CGRP, adı geçtikten 4 dekat sonra araştırmaların odağı haline gelmiştir. CGRP öncesinde substans P ve diğer trigeminal düzenleyici peptitlerle ilgili çalışmalar yapılmış olsa da, bu çalışmaların sonunda CGRP’nin daha mantıklı bir hedef olabileceği kanısı ortaya çıkmış ve CGRP antagonisti ürünler geliştirilmiştir (111, 112).

İlk sentezlenen gepant grubu ilaç olan olcegepant, hücre bazlı çalışmalarda çok iyi sonuçlar vermiş ve ilaç firmalarının ilgisini çekmiştir. Sonrasında sentezlenen birkaç molekül karaciğer enzim artışlarına neden olması ile başarısız olmuştur. Günümüzdeki gepant grubu moleküllerde bu problem aşılmış ve kullanım onayı alabilmiştir. Rimegepant, atogepant ve ubrogepant FDA onaylı kullanımda olan CGRP reseptör blokörleridir. Bu alanda reseptöre daha spesifik ajanlar üretilmesi amacıyla monoklonal antikör çalışmaları başlamış ve erenumab, eptinezumab, galcanezumab, fremanezumab isimli moleküller kullanım onayı almıştır (112). 2022 tarihli bir metaanalizde CGRP molekülüne yönelik ilaçların güvenli ve etkin olduğu sonucuna varılmıştır (113).

2.1.6.4 GON Blokajı’nın Migren Tedavisindeki Yeri

GON blokajının ağrı yolu üzerindeki etkisinin, trigemino-servikal kompleks (TCC) ile olan bağlantıları aracılığıyla olduğu düşünülmektedir. TCC’de, trigeminal ve üst servikal duyuşal afferentler arasında birleşme gerçekleşir. Büyük oksipital sinir de innerve ettiği duyuşal alandan C2 kökü aracılığıyla TCC’ye bağlanır. Meninkslerden gelen duyuşal yanıtlar da büyük oksipital sinir gibi TCC üzerinden talamusa ilerler. TCC ile ilişkili duyuşal yapılar daha sonra beyin kökündeki ve rostral ağrı yollarındaki daha yüksek ağrı modülasyon yapılarına bağlanır (114-116).

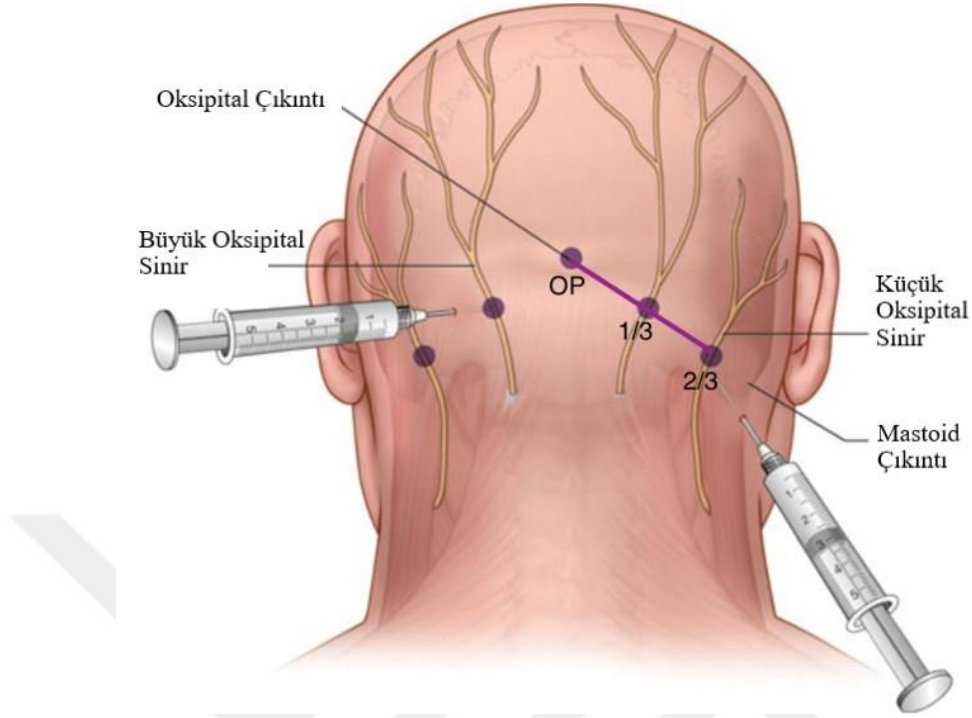
GON blokajı, uygulanması kolay, güvenli ve aynı zamanda migren hastalarında düşük maliyetli bir tedavi alternatifidir. Migrenin akut tedavisinde yüksek oranda fayda sağlamanın yanında, belirli aralıklarla uygulandığında epizodik ve kronik migren hastalarında da faydalı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (117-119). Ancak, özellikle kronik migrenli hastalarda uzun vadeli tedavinin etkinliği henüz tam olarak kanıtlanamamıştır.

Çoğu yan etkiler hafif ve geçici olup genel olarak güvenli bir prosedürdür. En sık karşılaşılan yan etkiler arasında enjeksiyon bölgesinde ağrı, kızarıklık ve şişme yer almaktadır. Bazı hastalar ayrıca vazovagal senkop, presenkop, yüz ödemi, baş ağrısının kötüleşmesi, geçici disfaji, sinir travması, arter yaralanması, enfeksiyon, hematoma ve baş ağrısının kötüleşmesi gibi durumlarla karşılaşabilirler. Ancak uygulama düzgün yapıldığında bu etkiler çok nadirdir. Steroid ile kombine uygulama yapılırsa enjeksiyon bölgesinde saç dökülmesi yaşanabilir(120).

Blok için düşük doz lidokain veya bupivakain kullanılır. Ancak, lidokain ve bupivakain toksisitesinin önlenmesi ve erken tanımlanması önem taşımaktadır. Lidokain veya bupivakain toksisitesi ile ilişkili ek yan etkiler arasında methemoglobinemi, hipotansiyon, epileptik nöbetler ve kardiyak düzensizlikler bulunmaktadır. Kullanılan anesteziik maddenin teröpotik dozları bilinmeli ve enjekte etmeden önce aspire ederek intravenöz enjeksiyondan kaçınılmalıdır(121). Koagülopatisi olan, Arnold chiari malformasyonu olan, uygulanacak ilaca anafilaksi öyküsü olan, uygulama bölgesinde yara, enfeksiyon veya defekt olan ve kardiyak ritim bozukluğu öyküsü olan hastalarda uygulamaktan kaçınılmalıdır(122, 123).

Lidokain %2 veya bupivakain %0.5 preparatlarından 2 ml enjektöre alınır. 1'e 1 oranında dilüe edilerek iki yanlı uygulanabilir (Şekil 3.). Bir noktaya uygulanacak volüm 4 ml'yi geçmemelidir. Çalışmalarda steroid kombinasyonunun üstünlüğü gösterilememiştir. Yetersiz veri nedeniyle uygulama sıklığı prosedürü netleşmemiştir(120, 124). Türkiye'de yapılan bir çalışmada bilateral enjeksiyonun, unilateral enjeksiyona üstünlüğü gösterilememiştir. Hastanın en sık ağrı tariflediği tarafa yapılmasının, bilateral enjeksiyondan fayda olarak farkı yoktur(125). Bupivakain'in kardiyotoksik yan etkileri olması nedeniyle çoğu uygulayıcı lidokain tercih etmektedir.

Şekil 3 GON Blokajı, genellikle oksipital çıkıntıdan mastoid çıkıntıya çizilen hattın 1/3 medialine uygulanır(126).



2.2 Otonom Sinir Sistemi

Otonom sinir sistemi, kalp atış hızı, kan basıncı, solunum ve sindirim gibi istem dışı mekanizmaları düzenleyen sinir sisteminin bir bileşenidir. Anatomik olarak sempatik, parasempatik ve enterik olarak üç ayrı bölüme ayrılır(127).

Sempatik sinir sisteminin ve parasempatik sinir sisteminin motor innervasyonu iki nörondan meydana gelir. Bu nöronlardan birincisine pregangliyonik, ikincisine postgangliyonik nöron adı verilir. Enterik sinir sistemi (ESS), genellikle sinir sisteminin geri kalanından bağımsız olarak işlev görebilen yaygın, ağ benzeri bir yapıdır ve sindirimin düzenlenmesinden sorumludur(128).

Sempatik sinir sisteminin vücuttaki neredeyse her dokuyu innerve eder ve uyarılması “savaş ya da kaç” tepkisini başlatır. Bu tepki kan basıncının ve kalp atış hızının artmasına, glikojenolize ve peristaltizmin durması gibi amacına yönelik birçok duruma yol açar(129). Parasempatik sinir sistemi ise çok sınırlı bir alana sahiptir. Dinlenme ve sindirme amacıyla peristaltizmi başlatır, kalp hızını ve basıncını düşürür. Enterik sinir sistemi, kas kasılma/rahatlama, salgı/soğurma ve kan akışını kontrol eden refleks yollarından oluşur(130).

SSS ve PSS'nin presinaptik nöronları nörotransmitter olarak asetilkolin (ACh) kullanır. Postsinaptik sempatik nöronlar genellikle nörotransmitter olarak norepinefrin

(NE) üretir ve hedef dokular üzerinde etki yapar, parasempatik postsinaptik nöronlar ise genellikle, presinaptik nöronlarla benzer şekilde ACh kullanır(128). Enterik nöronların çeşitli nörotransmitterleri kullanabildiği bilinmektedir, bunlar arasında ACh, nitrik oksit ve serotonin gibi önemli nörotransmitterler bulunur(131).

2.2.1 Sempatik Sinir Sistemi Anatomi ve Fizyolojisi

Sempatik nöronlar, omurilikteki intermediolateral sütunların veya yan boynuzların hücre gövdelerinde bulunur. Presinaptik lifler omurilikten anterior kökler aracılığıyla çıkar ve T1-L2 vertebralarının anterior ramilerine girerek sempatik ganglionlarına ulaşır. Paravertebral ganglionlar, vertebralara bitişik olarak, pre- ve postgangliyonik nöronların sinaps yaptığı yerlerdir. İnsanda farklı varyasyonları olmakla birlikte, genellikle 3 servikal, 12 torasik, 4 lomber ve 5 sakral ganglion bulunur(127).

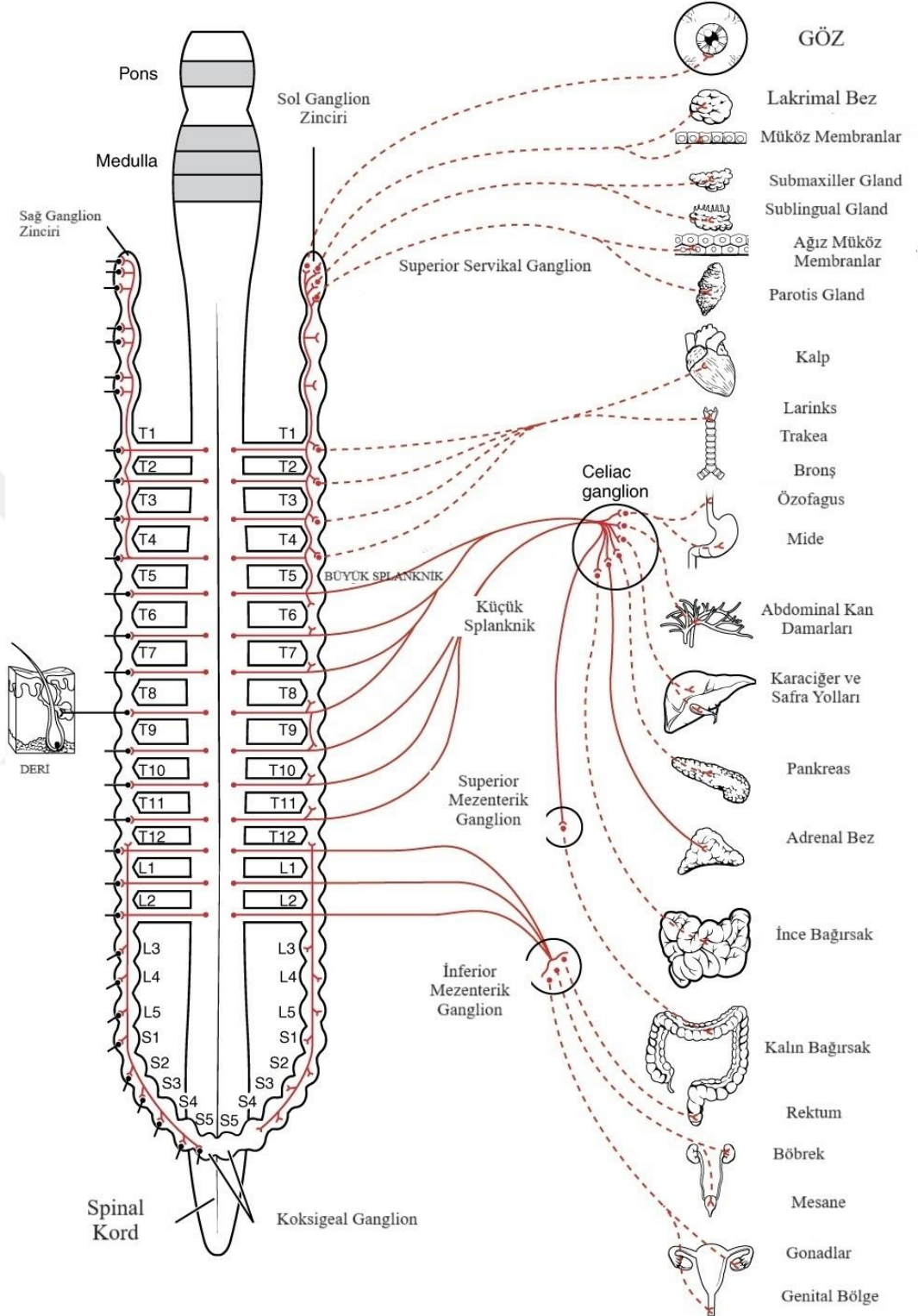
Abdomen ve pelvik organları innerve eden sempatik sinirler, paravertebral ganglionlarda sinaps yapmadan ilerler. Bu presinaptik sinirler hedef organlarına daha yakın olan prevertebral ganglionlarda sinaps yapar. Prevertebral ganglionlar, aort dallarını çevreleyen sinir pleksuslarının bir parçasıdır. Bunlar arasında çölyak, aortorenal, üst ve alt mezenterik ganglionlar bulunur. Çölyak ganglion, distal özofagus, mide, proksimal duodenum, pankreas, karaciğer, safra sistemi, dalak ve adrenal bezleri innerve eder. Üst mezenterik ganglion, distal duodenum, jejunum, ileum, çekum, apandiks, çıkış kolonu ve proksimal transvers kolonu innerve eder. Son olarak, alt mezenterik ganglion, distal transvers, inen ve sigmoid kolon; rektum ve üst anal kanal, ayrıca mesane, dış genital organlar ve gonadları innerve eder (Şekil 4)(132-134).

Postsinaptik sempatik nöronlar, hedef dokuda alfa-1, alfa-2, beta-1, beta-2 veya beta-3 reseptörlerine bağlanan norepinefrini salgılar. Bu reseptörlerin aktive olması sonucunda genellikle vasküler yapı düzenlenir. Çoğu durumda, sempatik sinyallerdeki artış, vazokonstriksiyona neden olur(135). Koroner arterler, iskelet kasları ve dış genital organları besleyen arterler istisnadır. Bu istisna etki, alfa ve beta reseptörlerinin farklı dokularda farklı sayıda bulunması ile dengelenir. Beta reseptör stimülasyonu koroner damarlarda dilatasyona neden olur. Ancak alfa reseptörleri vazokonstriksiyon ile bu etkiyi azaltabilir. Koroner arter hastalığı gibi patolojik durumlarda, alfa reseptör aktivitesi artar ve beta aktivitesi baskılanır. Bu nedenle, koroner arterler sempatik uyarım yoluyla daralabilir(136).

Sempatik sinir sisteminin başışıklık düzenlenmesi üzerine de etkisi mevcuttur. Dalak, timus ve lenf düğümlerinde innervasyonları bulunur. Adaptif başışıklık sistemi hücreleri genellikle beta-2 reseptörleri üzerinden uyarılırken, doğal başışıklık sistemi hücreleri bunların yanı sıra alfa-1 ve alfa-2 adrenerjik reseptörleri üzerinden de uyarılabilir. Makrofajlar, alfa-2 uyarımı ile aktive olur ve beta-2 adrenerjik reseptör aktivasyonu tarafından baskılanır(135, 137, 138).

Postgangliyonik sempatik nöronların çoğunluğu noradrenerjiktir ve bununla birlikte nöropeptid Y veya somatostatin gibi bir veya daha fazla peptit salgılar. NE/nöropeptid Y nöronları kalbin kan akışını düzenleyen kalp damarlarını innerve eder, NE/somatostatin nöronları   lyak ve superior mezenterik ganglionlarına gider ve gastrointestinal motilite kontrolünde rol oynar. Bu yan peptitlerin, postsinaptik nöronun asıl n rotransmitere olan yanıtını modüle ettiği düşünülmektedir(128, 139). Peptitler ayrıca kolinerjik sempatik postgangliyonik nöronlarla da ilişkilidir. Bu nöronlar genellikle ter bezlerini innerve eder. İskelet kaslarındaki prekapiller diren e etkindir ve asetilkolin ile birlikte vazoaaktif intestinal polipeptit üretir(140, 141).

Şekil 4 Sempatik Sinir Sistemi İnnervasyonları(142)



2.2.2 Parasempatik Sinir Sistemi Anatomi ve Fizyolojisi

Parasempatik sinir sistemi, sempatik sinir sistemine göre daha sınırlı innervasyona sahiptir. III, VII, IX ve X kranial sinirler ve S2-4 spinal sinirler aracılığıyla etki gösterir(127).

III. Kranial sinir, siliyer ganglion aracılığıyla göz irisini ve siliyer kasları innerve eder. VII kranial sinir; gözyaşı, nazal, palatin ve faringeal bezleri pterigopalatin ganglion aracılığıyla innerve eder ve aynı zamanda submandibular ganglion aracılığıyla sublingual ve submandibular bezlere de uzanır. IX. Kranial sinir ise otik ganglion aracılığıyla parotis bezlerini innerve eder(143).

Vagus siniri, parasempatik sinir sisteminin büyük bir kısmını oluşturur ve torasik ile abdominal visseraya parasempatik innervasyon sağlar. Aynı zamanda sakral parasempatik lifler, inen ve sigmoid kolon ile rektumu innerve eder. Vagus siniri, "dinlenme ve sindirim" süreçlerinden sorumlu olarak kabul edilir. Atriyumda ve ventriküllerde kontraktiletiyi azaltır. Başa giden parasempatik lifler, tükürük salgısını artırırken, enterik sinir sistemini de uyarak peristaltik ve sekretuar aktiviteyi artırır. Ekspirasyon sırasında aktive olarak, hava yollarının kapanmasını engellemek için, hava yollarını kasar ve sertleştirir(127, 144).

Vagal liflerin %80'inden fazlası duyuşal liflerdir ve neredeyse tüm büyük organları innerve eder. Parasempatik ganglionlar, inflamatuvar bağışıklık yanıtında önemli bir rol oynar. Hipotalamik-hipofiz-adrenal eksenini ve sempatik sinir sistemini aktive eder ve buna bağlı olarak glukokortikoid ve noradrenalin salınımına yol açar(127).

Postgangliyonik parasempatik nöronlar, asetilkolin salgılar ve muskarinik ile nikotinik reseptörleri hedef alır. Bu reseptörlerin çeşitli alt birimleri mevcuttur. M1, M2, M3, N1 ve N2 parasempatik sistem reseptörleridir, sırasıyla muskarin ve nikotin anlamına gelir. Postgangliyonik asetilkolin reseptörleri ve adrenal medulla üzerindeki N-tipindedir, ter bezleri ve bazı parasempatik aktivite gösterenler ise M tipindedir(127, 129).

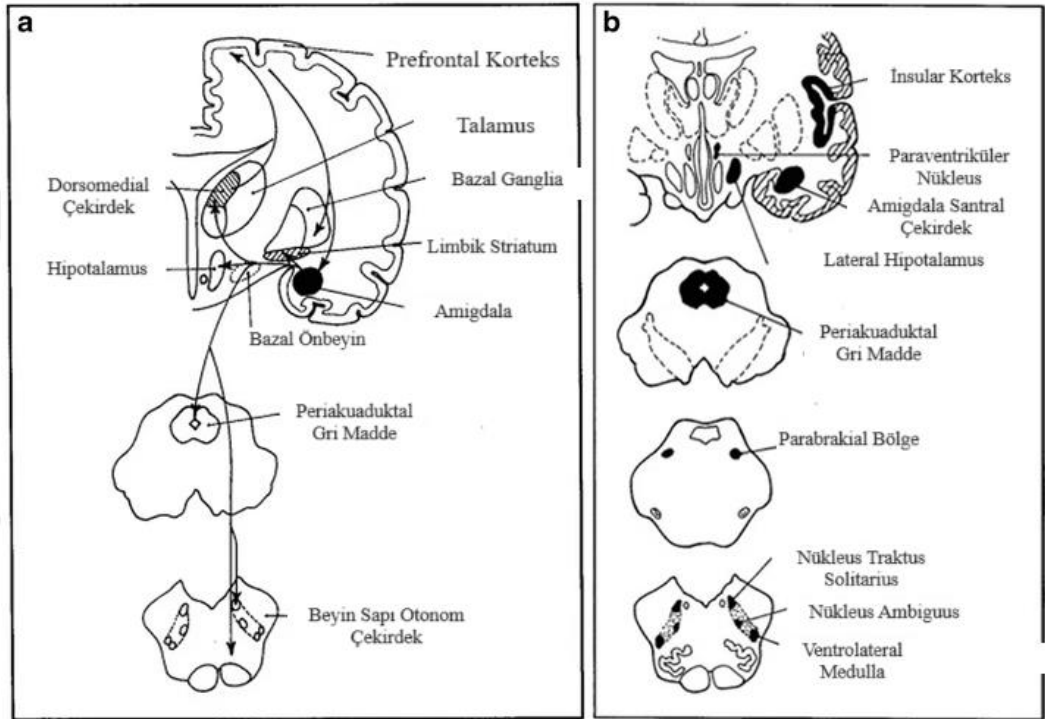
2.2.3 Migrende Otonomik Sinir Sistemi

Migrende görülen otonomik semptomlar ile ilgili kayıtlar 17. yüzyıla kadar dayanmaktadır. 18. yüzyılda Robert Whytt pupiller refleksen, nabız varyasyonlarına kadar birçok otonomik semptomdan bahsetmiştir. Otonomik sinir sistemi bozukluğu olan bireylerde migren sıklığında artış görülmesi de yakın ilişkiyi göz önüne sermektedir(145, 146).

Otonom sinir sistemi, hemostazla ilgili mekanizmaları kontrol etmesinin yanı sıra fizyolojik ağrı yanıtını da düzenlemektedir. Santral otonom sinir sistemi, korteks ve beyin sapındaki çekirdeklerle, birçok otonom sistemi mekanizmalarını ve ağrı

yanıtını kontrol etmektedir. Orta beyindeki periakvaduktal gri madde, pontaki parabrakial çekirdek, vagusun dorsal motor çekirdeği ve lateral medulladaki nükleus traktus solitarius bu mekanizmanın önemli bileşenleridir (Şekil 5.). Periakvaduktal gri madde medulladan ve trigeminal yoldan ağrı girdisi alır. Bu ağrı girdisinin sonucu olarak savaş yada kaç mekanizmasını etkinleştirerek yaygın sempatik aktivasyonu başlatabilir(146, 147).

Şekil 5 Santral Otonomik Ağ (146)



Beyindeki dokuların büyük bölümünde ağrı reseptörü bulunmamaktadır. Ancak dura mater ve büyük kan damarlarının başlangıç bölümü ağrı yönünden çok hassastır(148). Bu bölgelerden gelen ağrı uyarıları trigeminal nükleus kaudalis'e giriş yapar. Buradan yükselerek talamusun ventral posteromedial çekirdeğine ilerler. Buradan periakvaduktal gri madde, locus coeruleus, hipotalamus, limbik korteks, parabrakial nükleus ve nükleus traktus solitarius'a projekte olur(149). Dorsal raphe çekirdeği ve locus coeruleusun aktive olması trigeminal ağrı modülasyonunda negatif etkiye neden olabilir(150).

Parasempatik sinir sistemi de nükleus traktus solitarius, spinal kordun dorsal bölümü ile birlikte trigeminoservikal komplekse dahil olarak migren ağrısında rol alır. Trigeminoservikal komplekse yapılan etki ile vazodilatatör modülatörlerin salınımını arttırarak yüz kızarmasında ve ağrı patofizyolojisinde rol alır(150). Vagus sinirinin de

migren ağrısında rolü mevcut olup, bu mekanizma ile noninvaziv vagus stimülasyonu tedavi olarak popülerite kazanmaktadır. Mekanizma tam anlaşılamamış olsa da vagus stimülasyonunun trigeminal ağrı reseptörlerinde down regülasyona neden olduğu düşünülmektedir(151, 152).

Otonom sinir sisteminin azalmış aktivasyonunun mu yoksa artmış aktivasyonunun mu migren ağrısına yol açtığıyla ilgili yapılan çalışmalar çelişkili sonuçlar vermektedir(146). Bu nedenle genel olarak otonom sinir sistemi disfonksiyonu terimi kullanılmaktadır.

2.3 Sempatik Deri Yanıtı

2.3.1 Ter Bezlerinin İnervasyonu

Ter bezleri ekrin ve apokrin olarak ikiye ayrılır. Ekrin bezler tüm vücuda yayılmış olarak bulunurken, apokrin bezler aksilla, meme ucu çevresi ve pubik bölgede yoğunlaşmıştır(153, 154). Asetilkolin aracılı sempatik sistem uyarısı ile aktive olurlar(155). Ter bezlerine gelen efferent nöronlar hipotalamusun preoptik ter merkezinden köken alıp, ipsilateral olarak spinal ön boynuzdan çıkarak sempatik ganglionu ulaşır. Sempatik gangliondan başlayan postsinaptik C lifleri ilgili ter bezine ilerler(156).

2.3.2 Sempatik Deri Yanıtının Tarihçesi ve Oluşumu

Elektrodermal aktivite (EDA), cildin elektrik iletimine karşı direncinde değişiklikler yaparak sempatik sudomotor deri aktivitesini yansıtır. Sempatik deri yanıtı (SDY) tarafından değerlendirilen EDA, sudomotor fonksiyonun kolayca elde edilebilir bir indeksi olarak önerilmiştir(157). Sempatik deri yanıtı ilk olarak Tarchanoff tarafından 1890 yılında not edilmiş, sonrasında 1984 yılında Shahani ve ark. tarafından nörofizyolojideki uygulamaları tanımlanmıştır(158).

SDY; spinal, bulber ve suprabulber komponentleri olan somatosempatik bir reflekstir(159, 160). Duygusal terlemenin patofizyolojisinin araştırıldığı çalışmalarda; sensorimotor korteks, limbik korteks, hipotalamus ve beyin sapı retiküler sistemin aktive olduğu gözlenmiştir(159, 161). Hipotalamusun uyarılmasıyla büyük ihtimalle birçok yerde çaprazlama meydana gelir ve cilt yanıtı genellikle bilateral olarak izlenir(162). Ayrıca elektrodermal refleks olarak basit spinal bağlantılar ile de SDY oluştuğu gösterilmiştir. SDY diğer sempatik sinir sistemi komponentlerinden bağımsız olarak da meydana gelebilir(163).

2.3.3 Sempatik Deri Yanıtının Klinik Kullanımı

Otonom sinir sistemi fonksiyonunun ölçülmesi ve değerlendirilmesi birçok hastalık için önemli ancak zor bir durumdur. SDY; hızlı, pratik ve ekonomik bir yöntem olmasına karşın tutarlı bir yanıt alınması ve yanıtın tekrar üretilmesi zorlayıcı olabilir. Bu nedenle klinik kullanımı günümüzce netlik kazanamamıştır. Vücudun bazı bölgeleri için normal referans değerler belirlenmiş olsa da genellikle latans ve amplitüd değerleri için normal bir referans aralık tanımlanamamıştır. Sonuçlar çoğunlukla var/yok şeklinde değerlendirilmektedir(164). Periferik sinir sistemi, santral sinir sistemi ve terleme ile ilişkili hastalıklarda kullanılabileceği belirten çalışmalar mevcuttur(165-168).

2.3.4 Sempatik Deri Yanıtı Kayıt Yöntemleri

SDY birçok standart EMG cihazı ile kolayca kaydedilebilmektedir. El, ayak, aksilla, genital bölge ve baştan SDY ölçümleri yapılabilir. Elektrisel uyarı ile yapılacak SDY ölçümünde kaydedilecek bölgeye iki adet elektrot yerleştirildikten sonra kayıt ve uyarı bölgelerinin arasında bir bölgeye toprak elektrot yerleştirilerek kayıt alınır. Cihazın üst frekans limiti 100-2000 Hz'e, alt frekans limiti 0,1-2 Hz'e ayarlanmalıdır. SDY kayıtlamasında dalga formu genellikle bifazik, trifazik ve nadiren monofaziktir. Oda sıcaklığı 22-24 derece aralığında olmalı, kayıt edilecek bölgenin deri sıcaklığı 32-36 derece aralığında olmalıdır. Hastanın uyarılara alışmasını önlemek amacıyla, uyarıların düzensiz aralıklarla verilmesi önerilmektedir. Genellikle median sinir tercih edilir ve 0,1-0,2 saniye süreli, 10-30 mA şiddetinde tek bir uyarı verilir. Uyarı aralıkları minimum 30 saniye olmalıdır. Elektriksel uyarı haricinde; kısa nefes alma sonrasında uzun nefes verme, yüksek ses, öksürme, korkutma, acı verme, flaş ile uyarı veya soğuk uyarı kullanılabilmektedir(164).

Yanıt genellikle ellerde bifazik ve trifazik, ayaklarda bifazik olarak izlenir. Monofazik yanıt nadirdir. Yanıt birçok durumdan etkilenebilmektedir. Ortam sıcaklığı, hastanın emosyonel durumu, deri sıcaklığı, uyarı şiddeti, art arda çoklu uyarı verilmesi bunlardan bazılarıdır(164).

Ense bölgesinden elde edilen SDY ölçümleri literatürde çok sınırlı olup Yıldız ve ark. tarafınca yapılan çalışmalarda, migren hastalarında alın ve ense bölgesinden yapılan SDY ölçümlerinin anlamlı olabileceğine dair sonuçlar elde edilmiştir(169-171).

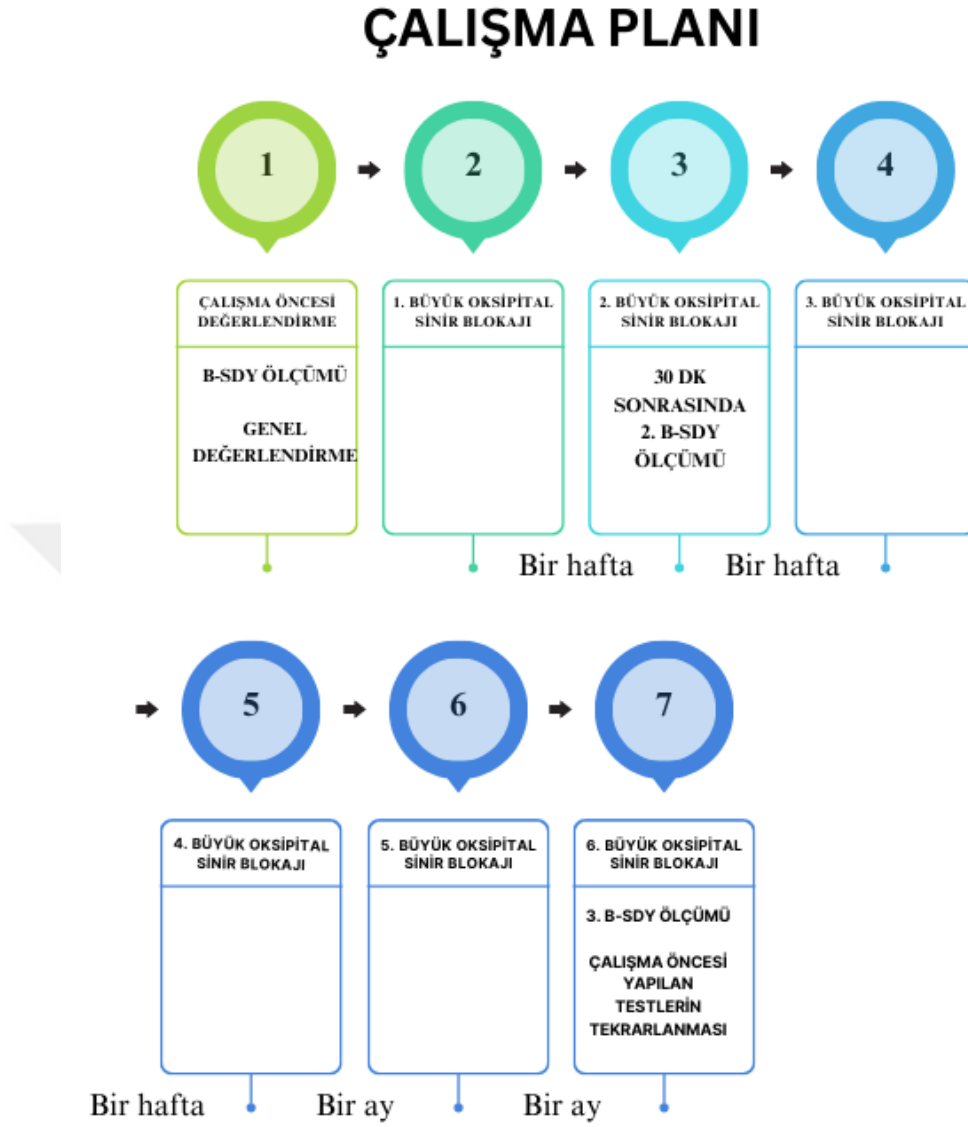
3 GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 2023/89 sayılı karar ile onaylanmış ve çalışmada Helsinki bildirgesine uyulmuştur. Etik kurul izni EK-1’de sunulmuştur.

3.1 Araştırmanın Tipi

Tek gruplu, üç zaman noktasında ölçümlerin yapıldığı bir müdahale çalışmasıdır. Bu çalışmaya Abant İzzet Baysal Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji polikliniklerinde migren tanısı alan ve GON blokajı tedavisine ihtiyacı olan hastalar katılmıştır. Hastalara ilk dört GON blokajı birer hafta arayla, sonrasında iki GON blokajı birer ay arayla bilateral olarak uygulandı. Bu hastalarda GON blokajı yapılmadan önce, ikinci uygulamadan sonra ve altıncı uygulamadan sonra ense bölgesinden SDY çalışıldı. Uygulamadan önce ve sonra hastalara MIDAS, HIT-6 ve VAS skorlaması yapılarak sempatik deri yanıtları ile ilişkisi karşılaştırıldı. GON blokajının migren hastalığındaki etki mekanizması ve sempatik deri yanıtının hasta takibindeki yerini araştırmayı amaçlayan kesitsel prospektif bir çalışma olarak planlandı.

Şekil 6 Çalışma Planı



1.1 Örneklem ve Hasta Seçimi

Bu çalışma için Mayıs 2023 ile Aralık 2023 tarihleri arasında Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi polikliniklerine başvuran, başka bir hastalığı olmayan ve herhangi bir ilaç kullanmayan ancak GON blokajına ihtiyaç duyan migren hastaları seçildi. Yan etkiler veya kontrendikasyonlar nedeniyle diğer tedavilere uygun olmayan veya daha önce en az 6 ay süreyle diğer tedavileri denemiş ancak yanıt alamamış hastalar, GON blokajı tedavisine uygun kabul edildi. Çalışmaya toplamda 20 migren hastası dahil edildi. Hastalara yapılacak çalışmanın amacı ve yöntemi sözel olarak anlatıldı ve çalışmayla ilgili aydınlatıldıklarına dair EK-2’te sunulmuş olan bilgilendirilmiş olur formu imzalatıldı. Gönüllü olmadıklarını belirten kişiler çalışmaya alınmadı. Çalışmaya “The International classification of

Headache disorders 3 (ICDH-3)) 'e göre migren tanı kriterlerini karşılayan, daha önce 6 ay basamaklı migren profilaksi tedavi almış ancak fayda görmemiş, GON blokajına ihtiyaç duyan, son 1 ayda migren nedeniyle profilaktik tedavi başlanmamış ve halen almayan hastalar dahil edildi. Bu nedenle çalışma, migren nedeniyle özürüllüğü yüksek bir örneklem grubunda gerçekleştirilmiş oldu. SDY ölçümleri Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Nörofizyoloji laboratuvarında kaydedildi, GON blokajı Abant İzzet Baysal Üniversitesi Nöroloji Kliniği'nde uygulandı.

GON blokajı toplam 6 seans, bilateral, %2 lidokain çözeltisi 1-1 oranında izotonik NaCl ile sulandırılarak, 20 mg sağa, 20 mg sola olmak üzere uygulandı. Steroid içeren ilaçlar uygulanmadı. İşlemler ilk 4 tanesi haftada bir, son iki tanesi ayda bir olarak planlandı ve uygulandı.

3.2 Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. Çalışmada yer alma konusunda gönüllü olmaları
2. The International Classification of Headache Disorders 3 (ICHD-3) tanı kriterlerine göre migren tanısını karşılamaları
3. Otonom sinir sistemi fonksiyonlarını etkileyebilecek herhangi bir sistemik hastalık bulunmaması
4. En az 1 ay önce öncesine kadar migren baş ağrısı dahil olmak üzere herhangi bir hastalık için sürekli ilaç kullanımının olmaması
5. Alkol ve/veya psikoaktif madde kullanım bozukluğunun olmaması
6. Kooperasyonunu engelleyecek herhangi bir durumunun olmaması
7. Nörolojik muayenesinin normal olması
8. 18 yaş üstü ve 65 yaş altı olması
9. GON blokajı tedavisine ihtiyaç duyması

3.3 Veri Toplama Araçları

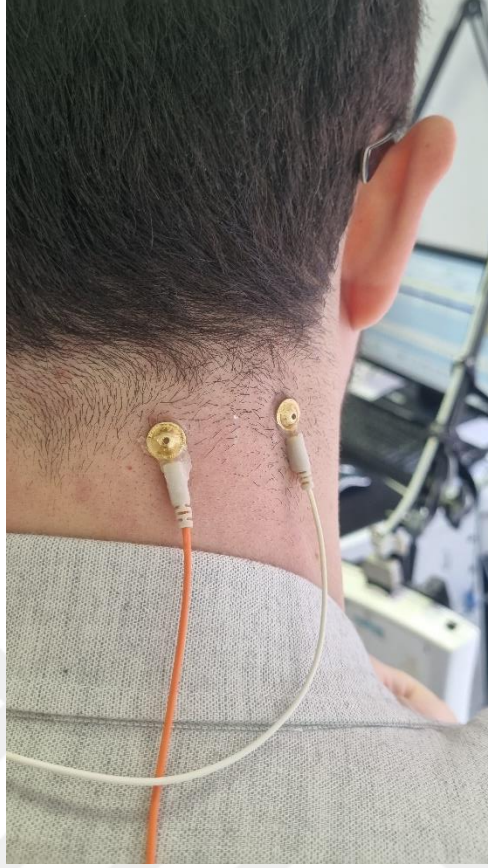
3.3.1 Sosyodemografik ve klinik hasta bilgi formu

Hasta değerlendirme formu; hastaların ad soyad, cinsiyet, yaş, alkol ve sigara öyküsü, tedavi öncesi ve sonrası HIT-6 skoru, tedavi öncesi ve sonrası MIDAS skoru, tedavi öncesi ve sonrası VAS skoru, tanı süresi, migren tipi, tedavi öncesi ve sonrası atak sıklığı, tedavi öncesi ve sonrası hastanın fonksiyon kaybı parametreleri ile tarafımızca oluşturuldu.

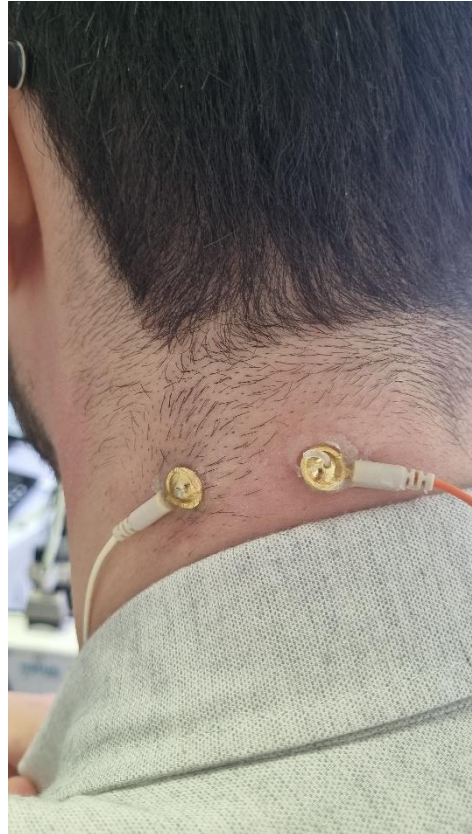
3.3.2 Sempatik Deri Yanıtı Ölçümleri

Nihon Kohden IV kanal elektromiyografi (EMG) cihazının sempatik deri yanıtı yazılımı ile incelemeler gerçekleştirildi. Her hastanın sağ ve sol olmak üzere iki yanlı boyun arka bölgelerinden kayıt alındı. Standart Ag-AgCl (10 mm çapında Nihon Kohden, NM312S) elektrodları kullanıldı. Yıldız ve ark. daha önce tarif ettiği şekilde SDY kayıtlaması yapıldı.(169) Gün içerisinde 09:00–17:00 saatleri arasında kayıtlar alındı. Frekans aralığı 0.2–100 Hz olarak ayarlandı. Kayıt sonucu değerlendirme penceresinde zaman 5 saniyeye ve yükseklik 200 μ V'a ayarlandı. Oda ısı 24 $\pm$ 1 °C olarak belirlendi. İyi havalandırılan odada hasta EMG sedyesi üzerinde sırtüstü yatar pozisyonda ve kayıt bölgesi deri sıcaklığı 32 °C'nin üzerindeyken incelemeler yapıldı. İncelemeye katılan kişilere normal solunum paterninde solumaları, gözlerini kapatmamaları, öksürmemeleri, konuşmamaları ve fazla hareket etmemeleri istendi. Ense bölgesindeki kayıt yerleri şekil 7 ve 8'de gösterildi. Elektriksel uyarı (0.2 ms süreli ve 30 mA şiddetinde) bilekten sağ median sinir üzerine uygulandı. Median sinir uyarımı şekil 9'de gösterildi. Uyarı en az 20 sn aralıklarla düzensiz bir şekilde verildi. Yanıt alınamayan olgularda, şiddet seviyesi 10 mA (maksimum 100 mA) aşamalı arttırıldı ve güvenilir bir yanıt morfolojisi elde edilene kadar devam edildi. 100 mA şiddetinde ardışık 10 uyarı alan ve her iki tarafta da hiçbir yanıt vermeyen kişiler yanıtsız olarak kabul edildi. En az iki randomize ardışık uyarıda benzer latans ve amplitüdü olan ve morfolojisi uygun olan kayıtlar istatistiğe dahil edildi. Her elde edilen yanıtta tepe-tepe amplitüd ve başlangıç latansı ölçüldü. İstatistiğe dahil edilmek üzere seçilen iki ardışık yanıtın latans ve amplitüdlerinin ortalaması alınarak dahil edildi. Hareket artefaktları yanıt morfolojisini etkileyebildiğinden, artefakt içeren yanıtlar değerlendirilmeye alınmadı. 2. B-SDY ölçümlerinde sağda 5, solda 3 hastada blokaja bağlı yanıt yoktu. Bu nedenle latans ölçümleri istatistiğe dahil edilemedi. 3. B-SDY ölçümlerinde sağda 8, solda 7 adet ölçümde blokaja bağlı yanıt elde edilememesi nedeniyle latans ölçümleri istatistiğe dahil edilemedi. Bu hastalarda yanıt elde edilememesi de tedavi açısından prognoz göstergesi olabileceğinden amplitüd ölçümleri istatistiğe dahil edildi. SDY kayıt örnekleri şekil 10 ve 11'de gösterildi.

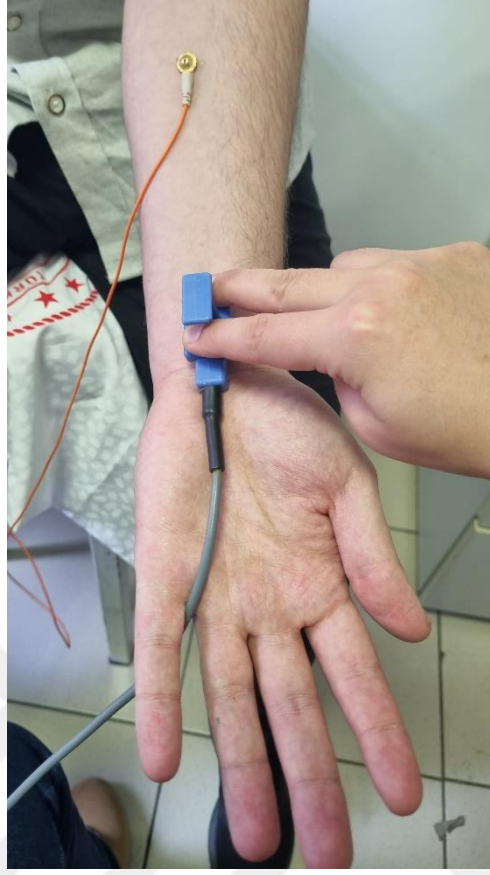
Şekil 7 Sağ Ense Bölgesi



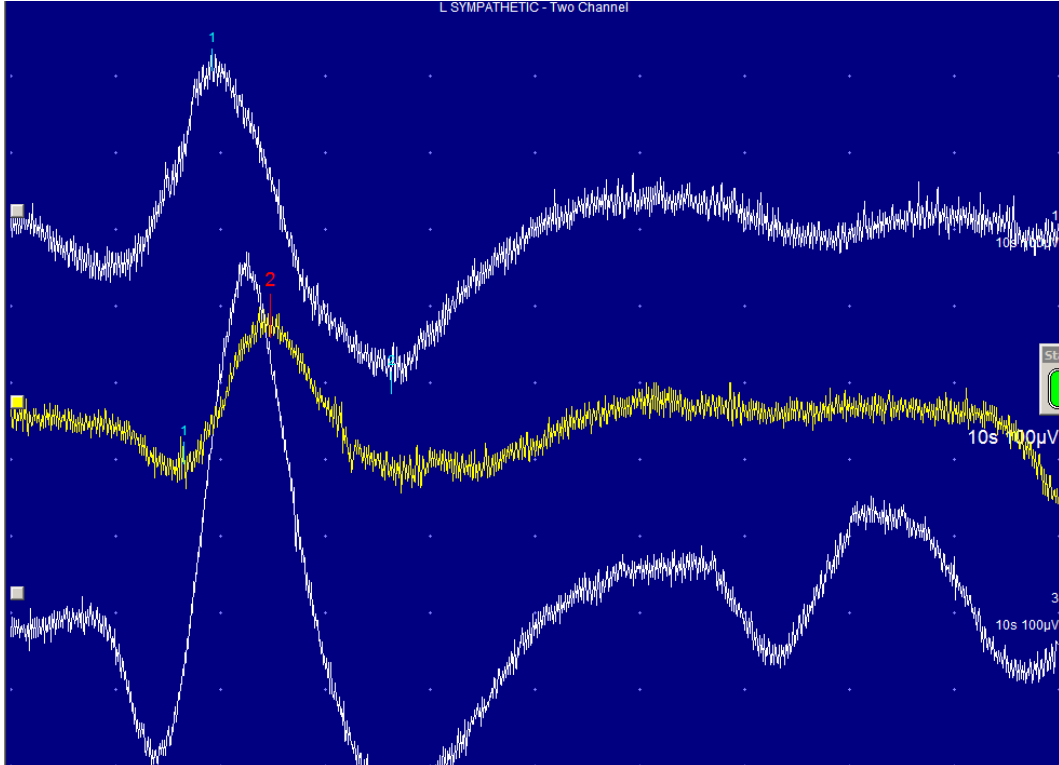
Şekil 8 Sol Ense Bölgesi



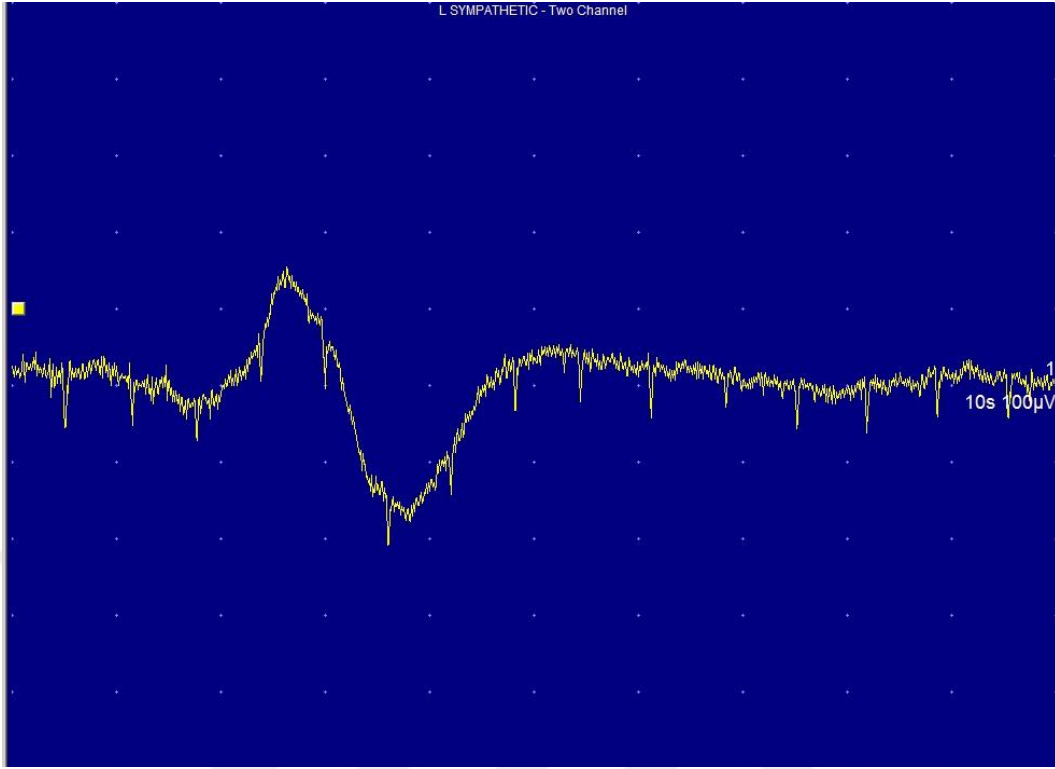
Şekil 9 Median sinir uyarımı



Şekil 10 SDY kayıt örneği



Şekil 11 SDY kayıt örneği 2



3.4 İstatistiksel Analiz

Çalışmada yapılan tanımlama ve analiz hesaplamaları için IBM SPSS 16.0 (IBM Statistical Package for the Social Sciences version 16.0) istatistik programı kullanıldı. Kategorik veriler sayı ve yüzde olarak belirtilirken, ölçümsel veriler ise ortalama ve standart sapma olarak belirtildi. Analizlerde, verilerin normal olarak dağılıp dağılmadığını tespit etmek için Shapiro-Wilk Testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan ve bağımlı değişkenlerde; değişken sayısı 2 ise Wilcoxon işaretli sıralar testi, 2'den fazla ise Friedman testi uygulandı. Wilcoxon testinde anlamlı fark elde edilen verilerin etki büyüklüğü “r” formülü ile hesaplandı(172). Öncesi ve sonrası değişimler yüzde(%) olarak hesaplandı. Tekrarlanan varyans analizi ölçümleriyle analiz edildi; ikili karşılaştırmalarda denekler içinde Bonferroni düzeltmesi uygulandı. Bağımlı değişkenlerin analizinde Bağımlı Örneklem T-Testi (Paired Samples T-Test) kullanıldı. Korelasyon analizleri için normal dağılıma uymayan verilerin analizinde Spearman Korelasyon Testi kullanıldı. Tüm istatistik testlerde anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4 BULGULAR

4.1 Çalışma Örneklem Özeti

Çalışmaya dahil edilen 20 hastanın 14'ü (%70) auralı migren, 6'sı (%30) aurasız migrendi. Hastaların ortalama yaşları 37 ± 2.08 (mean $\pm$ st), 37.5 (24-55) (median, min-max) arası idi. 18 (%90) kadından ve 2 (%10) erkekten oluşmaktaydı. Hastaların tanı süresi ortalama 12.25 ± 8.83 (2-30 arası) yıldır. 7 (%35) hastanın sigara, 1 (%5) hastanın alkol, 3 (%15) hastanın hem sigara hem alkol kullanımı varken; 9 (%45) hastanın sigara veya alkol kullanımı yoktu. Hastaların çalışma öncesi MIDAS skorlarının ortalaması 86.45 ± 8.68 (mean $\pm$ st), 78 (21-156) (median, min-max); HIT-6 skorlarının ortalaması 64.75 ± 7.75 (mean $\pm$ st), 65.5 (50-78) (median, min-max); VAS ortalaması 8.35 ± 0.29 (mean $\pm$ st), 8 (5-10) (median, min-max) olarak izlendi.

Yapılan ölçümlerde tedavi öncesi hastaların sağ boyun SDY değerlerinin ortalaması $1038.8 \pm 62.3 / 533.5 \pm 117.7$ (mean $\pm$ st, latans/amplitüd); 984.5/343 (583-1554/154-2506) (median, min-max, latans/amplitüd); sol boyun SDY değerlerinin ortalaması $1011.9 \pm 53.6 / 509 \pm 67$ (mean $\pm$ st, latans/amplitüd), 987/450.5, (482-1604/192-1280) (median, min-max, latans/amplitüd) olduğu gözlemlendi. 2. B-SDY ölçümlerinde sağ boyun SDY değerlerinin ortalamasının $1653.3 \pm 342.5 / 241.6 \pm 42.8$ (mean $\pm$ st, latans/amplitüd), 1255/246 (819-6334/0-729) (median, min-max, latans/amplitüd); sol boyun SDY değerlerinin ortalamasının $1419.8 \pm 121.7 / 325.1 \pm 69.4$ (mean $\pm$ st, latans/amplitüd), 1344/247.5, (834-3135/0-1276) (median, min-max, latans/amplitüd) olduğu gözlemlendi. 3. B-SDY ölçümlerinde sağ boyun SDY değerlerinin ortalamasının $1448.3 \pm 129.2 / 198.9 \pm 45.7$ (mean $\pm$ st, latans/amplitüd), 1427.5/211, (922-2666/0-643) (median, min-max, latans/amplitüd); sol boyun SDY değerlerinin ortalamasının $1561.6 \pm 187.1 / 120.6 \pm 28.3$ (mean $\pm$ st, latans/amplitüd), 1432/83, (943-3708/0-383) (median, min-max, latans/amplitüd) olduğu gözlemlendi (Tablo 3-5.).

Tablo 3 Tedavi öncesi B-SDY tanımlayıcı istatistik

	1.Sağ B-SDY	1.Sağ B-SDY	1.Sol B-SDY	1.Sol B-SDY
	Latans	Amplitüd	Latans	Amplitüd
n=	20	20	20	20
Mean±St	1038.80±62.308	533.50±117.724	1011.95±53.631	509.05±67.035
Median	984.50	343.00	987.00	450.50
Min-Max	583-1554	154-2506	482-1604	192-1280

B-SDY: Boyun-Sempatik Deri Yanıtı. **Mean:** Ortalama. **Median:** Ortanca. **Min-Max:** Minimum-Maksimum. **n:** Toplam Hasta Sayısı. **St:** Standart sapma.

Tablo 4 2. GON blokajı tedavisi sonrası B-SDY tanımlayıcı istatistik

	2.Sağ B-SDY	2.Sağ B-SDY	2.Sol B-SDY	2.Sol B-SDY
	Latans	Amplitüd	Latans	Amplitüd
	N=20	N=20	N=20	N=20
Hasta Sayısı	15	20	17	20
Mean±St	1653.33±342.56	241.60±42.854	1419.82±121.769	325.15±69.407
Median	1255	246	1344	247.5
Min-Max	819-6334	0-729	834-3135	0-1276

B-SDY: Boyun-Sempatik Deri Yanıtı. **Mean:** Ortalama. **St:** Standart sapma. **Median:** Ortanca. **Min-Max:** Minimum-Maksimum.

Tablo 5 6. GON blokajı tedavisi sonrası B-SDY tanımlayıcı istatistik

	3.Sağ B-SDY	3.Sağ B-SDY	3.Sol B-SDY	3.Sol B-SDY
	Latans	Amplitüd	Latans	Amplitüd
	N=20	N=20	N=20	N=20
Hasta Sayısı	12	20	13	20
Mean±St	1448±129.19	198.95±45.7	1561.62±187.05	120.6±28.34
Median	1427.5	211	1432	83
Min-Max	922-2666	0-643	943-3708	0-383

B-SDY: Boyun-Sempatik Deri Yanıtı. **Mean:** Ortalama. **Median:** Ortanca. **Min-Max:** Minimum-Maksimum. **N:** Toplam Hasta Sayısı. **St:** Standart sapma.

4.2 Migren Hastalarının İnterval Döneminde Tedavi Öncesi ve Sonrası Sağ ve Sol B-SDY Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Migren hastalarının interval döneminde yapılan B-SDY ölçümlerinde, tedavi öncesi ve sonrası sağ B-SDY ve sol B-SDY karşılaştırması bağımlı örnekler T testi ile yapıldı. Hem latans hem de amplitüd değerlerinde, tedavi öncesinde ve sonrasında, sağ ve sol taraflar arasında anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 6.).

Tablo 6 Tedavi öncesi ve sonrası B-SDY ölçümlerinin sağ taraf ve sol taraf karşılaştırılması

	Mean±Std.	t	P*
1. Sağ-Sol Amplitüd	33.25±85.32	0.39	0.7
1. Sağ-Sol Latans	33.45±77.89	0.43	0.67
3. Sağ-Sol Amplitüd	-0.7±56.18	-0.01	0.99
3. Sağ-Sol Latans	370.41±185.96	1.99	0.07

Mean: Ortalama. **Median:** Ortanca. **Min-Max:** Minimum-Maksimum. **P:** Anlamlılık değeri. **Std:** Standart sapma. **t:** İki örnek kümesinin ortalamasının farkı ile arasındaki varyasyon oranı.

*Bağımlı Değişkenler T Testi

4.3 Migren Hastalarında GON Blokağı Tedavisi Öncesi ve Sonrasında Değerlendirilen Ölçeklerin Karşılaştırılması

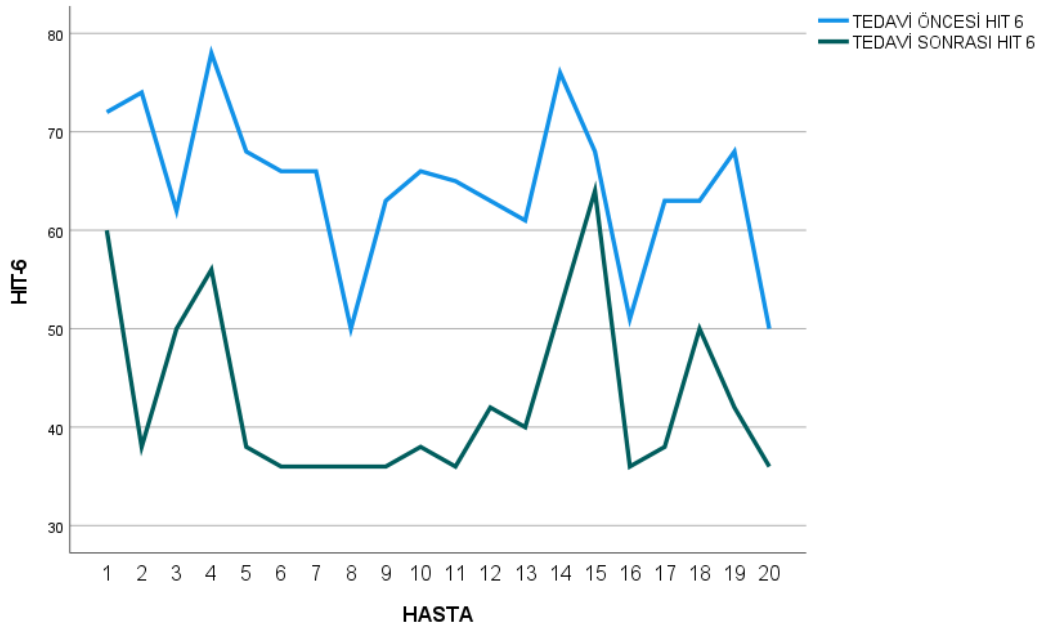
Hasların VAS, MIDAS, HIT-6, aylık analjezik ilaç kullanımı, aylık fonksiyon kaybı ve aylık migren sıklığı tedavi öncesi ve sonrası olarak karşılaştırıldı. Tedavi sonrasında hastaların aylık migren sıklığı, vizüel ağrı skalası, aylık analjezi kullanımı, aylık fonksiyon kaybı, MIDAS ve HIT-6 ölçeklerinde anlamlı düşüş gözlemlendi($p<0.001$). “r” formülü ile etki büyüklüğü hesaplandığında, ölçeklerin her birinde büyük etki büyüklüğü izlendi($r>0.5$)(Tablo 7-8.). Auralı ve aurasız migrenli hastalardaki tedavi etkinliği ayrı ayrı incelendiğinde her iki grupta anlamlı değişiklik ve yüksek etki gözlemlendi($p<0.05$)($r>0.5$)(Cohen’s $d>0.8$)(Tablo 9-12).

Tablo 7 İlgili parametrelerin dağılımı. (Ağrı sıklığı, fonksiyon kaybı ve analjezi kullanımı aylık bazda kaydedildi.)

		Mean±SD	Median (Min-Max)
AĞRI SIKLIĞI	Öncesi	14.15±1.89	15 (2-30)
	Sonrası	5.20±1.264	3 (0-20)
ANALJEZİ KULLANIMI	Öncesi	17.30±2.72	12.50 (5-50)
	Sonrası	5.00±1.15	3 (0-18)
FONKSİYON KAYBI	Öncesi	10.25±1.69	9 (0-30)
	Sonrası	2.30±0.707	1 (0-10)
HIT-6	Öncesi	64.65±1.73	65.50 (50-78)
	Sonrası	43±2.01	38 (36-64)
MIDAS	Öncesi	86.45±8.68	78 (21-156)
	Sonrası	25.70±6.63	17.5 (0-111)
VAS	Öncesi	8.35±0.293	8 (5-10)
	Sonrası	4.75±0.452	5 (1-8)

Ağrı sıklığı: Hastanın 1 ayda meydana gelen baş ağrısı sayısı, **Analjezi Kullanımı:** Hastanın 1 ayda kullandığı analjezik ilaç sayısı, **Fonksiyon Kaybı:** Hastanın 1 ayda migren nedeniyle günlük işlerini yapamadığı gün sayısı, **HIT-6:** Baş Ağrısı Etki Testi, **Mean:** Ortalama, **Median:** Ortanca, **Min-Max:** Minimum-Maksimum, **MIDAS:** Migren Özürlülük Skoru, **Öncesi:** Tedavi öncesi değeri, **SD:** Standart sapma, **Sonrası:** 3. GON Blokajı uygulaması sonrası değeri, **VAS:** Vizüel ağrı skoru,

Şekil 12 Tedavi öncesi ve sonrası HIT-6 değerleri



HIT-6: Baş Ağrısı Etki Testi.

Tablo 8 Tüm hastalarda GON blokajı tedavisi öncesi ve tedavi sonrası etkinlik karşılaştırılması

	Z skoru	P değeri*	Etki Büyüklüğü (r)
Ağrı Sıklığı	-3.829 ^a	0.001	0.605
Analjezi Kullanımı	-3.826 ^a	0.001	0.605
Fonksiyon Kaybı	-3.735 ^a	0.001	0.59
HIT-6 Ölçeği	-3.922 ^a	0.001	0.62
MIDAS Ölçeği	-3.823 ^a	0.001	0.604
VAS	-3.847 ^a	0.001	0.608

a: Pozitif sıralamalara dayanmaktadır. **Ağrı sıklığı:** Hastanın 1 ayda meydana gelen baş ağrısı sayısı. **Analjezi Kullanımı:** Hastanın 1 ayda kullandığı analjezik ilaç sayısı. **Fonksiyon Kaybı:** Hastanın 1 ayda migren nedeniyle günlük işlerini yapamadığı gün sayısı. **HIT-6:** Baş Ağrısı Etki Testi. **MIDAS:** Migren Özürlülük Skoru. **P:** Anlamlılık değeri. **r:** Wilcoxon etki büyüklüğü(172) **VAS:** Vizüel ağrı skoru. **Z skoru:** bir değer belirlenir bir dağılımın ortalamasından standart sapma sayısı.

*Wilcoxon İşaretili Sıralar Testi

Tablo 9 Aurasız migrenli hastalarda GON blokajı tedavisi öncesi ve tedavi sonrası non-parametrik verilerin etkinlik karşılaştırılması

AURASIZ MİGREN	Z skoru	P değeri*	Etki Büyüklüğü (r)
Analjezi Kullanımı	-2.201	0.028	0.636
Fonksiyon Kaybı	-2.22	0.026	0.641

Analjezi Kullanımı: Hastanın 1 ayda kullandığı analjezik ilaç sayısı. **Fonksiyon Kaybı:** Hastanın 1 ayda migren nedeniyle günlük işlerini yapamadığı gün sayısı. **P:** Anlamlılık değeri. **r:** Wilcoxon etki büyüklüğü(172) **Z skoru:** bir değer belirlen bir dağılımın ortalamasından standart sapma sayısı.

*Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi

Tablo 10 Aurasız migrenli hastalarda GON blokajı tedavisi öncesi ve tedavi sonrası parametrik dağılım gösteren verilerin etkinlik karşılaştırılması

AURASIZ MİGREN	Mean±Std	t	df	P*	Etki Büyüklüğü**
Ağrı Sıklığı	6.5±4.27	3,72	5	0.14	1.52
HIT-6	23.7±10.07	5,76	5	0.002	2.35
MIDAS	52.5±24.9	5,17	5	0.004	2.11
VAS	4.5±1.38	8	5	<0.001	3.27

Ağrı sıklığı: Hastanın 1 ayda meydana gelen baş ağrısı sayısı. **HIT-6:** Baş Ağrısı Etki Testi. **MIDAS:** Migren Özürlülük Skoru. **df:** Özgürlük derecesi **Mean:** Ortalama. **P:** Anlamlılık değeri. **Std:** Standart sapma. **t:** İki örnek kümesinin ortalamasının farkı ile arasındaki varyasyon oranı. **VAS:** Vizüel ağrı skoru.

*Bağımlı Örnekler T Testi

**Cohen's d >0.8 Büyük etki

Tablo 11 Auralı migrenli hastalarda GON blokajı tedavisi öncesi ve tedavi sonrası non-parametrik dağılım gösteren verilerin etkinlik karşılaştırılması

AURALI MİGREN	Z skoru	P*	Etki Büyüklüğü (r)
Ağrı Sıklığı	-3.184 ^a	0.001	0.602
Fonksiyon Kaybı	-3.065 ^a	0.002	0.579
HIT-6 Ölçeği	-3.297 ^a	0.001	0.623
MIDAS Ölçeği	-3.180 ^a	0.001	0.601
VAS	-3.202 ^a	<0.001	0.605

a: Pozitif sıralamalara dayanmaktadır. **Ağrı sıklığı:** Hastanın 1 ayda meydana gelen baş ağrısı sayısı. **Analjezi Kullanımı:** Hastanın 1 ayda kullandığı analjezik ilaç sayısı. **Fonksiyon Kaybı:** Hastanın 1 ayda migren nedeniyle günlük işlerini yapamadığı gün sayısı. **HIT-6:** Baş Ağrısı Etki Testi. **MIDAS:** Migren Özürlülük Skoru. **P:** Anlamlılık değeri. **r:** Wilcoxon etki büyüklüğü(172) **VAS:** Vizüel ağrı skoru. **Z skoru:** bir değer belirlen bir dağılımın ortalamasından standart sapma sayısı.

*Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi

Tablo 12 Auralı migrenli hastalarda GON blokajı tedavisi öncesi ve tedavi sonrası parametrik dağılım gösteren verilerin etkinlik karşılaştırılması

AURALI MİGREN	Mean±Std	t	df	P*	Etki Büyüklüğü**
Analjezi Kullanımı	13.93±11.06	4,71	13	<0.001	1.26

df: Özgürlük derecesi **Mean:** Ortalama. **P:** Anlamlılık değeri. **Std:** Standart sapma. **t:** İki örnek kümesinin ortalamasının farkı ile arasındaki varyasyon oranı.

*Bağımlı Örnekler T Testi

**Cohen's d >0.8 Büyük etki

4.4 Migren Hastalarında Tedavi Öncesi ve Sonrası B-SDY Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Hastalarda tedavi öncesinde, tedavinin 2. seansında ve tedavinin 6. seansında yapılan B-SDY ölçümlerinin, nonparametrik özellik gösteren sol latans ve sağ-sol amplitüd ölçümleri Friedman sıralamalı iki yönlü varyans analizi karşılaştırıldı. Sonucunda üçünde de anlamlı fark saptandı($p<0.05$)(Tablo 13.). Parametrik dağılım özellikleri gösteren sağ latans ölçümlerine bonferroni düzeltmesi uygulandı. Sonrasında mauchly'nin küresellik testi ile değerlendirildi. Küresellik gösterdiği gözlemlendi($p>0.05$). Sonrasında parametrik tekrarlanan ölçümler analizi (rmANOVA) uygulandı ve anlamlı değişiklik izlendi ($p<0.05$)(Tablo 14.). B-SDY ölçümü sırasında yanıt alınamayan hastalar latans ölçümünde istatistik dışı bırakıldı.

Tablo 13 B-SDY ölçümlerinin Friedman sıralamalı iki yönlü varyans analizi ile karşılaştırılması

	Mean Rank	N	Ki-kare	df	P*
1. B-SDY Sol Latans	1.18	11	11.30	2	0.004
2. B-SDY Sol Latans	2.41				
3. B-SDY Sol Latans	2.41				
1. B-SDY Sağ Amplitüd	2.85	20	24.105	2	<0.001
2. B-SDY Sağ Amplitüd	1.75				
3. B-SDY Sağ Amplitüd	1.40				
1. B-SDY Sol Amplitüd	2.60	20	17.64	2	<0.001
2. B-SDY Sol Amplitüd	2.10				
3. B-SDY Sol Amplitüd	1.30				

1-2-3: Ölçümün zamanı. **B-SDY:** Boyun-Sempatik Deri Yanıtı. **df:** Özgürlük derecesi. **Mean Rank:** Ortalama derece. **N:** Hasta sayısı. **P:** Anlamlılık değeri.

*Friedman Sıralamalı İki Yönlü Varyans Analizi

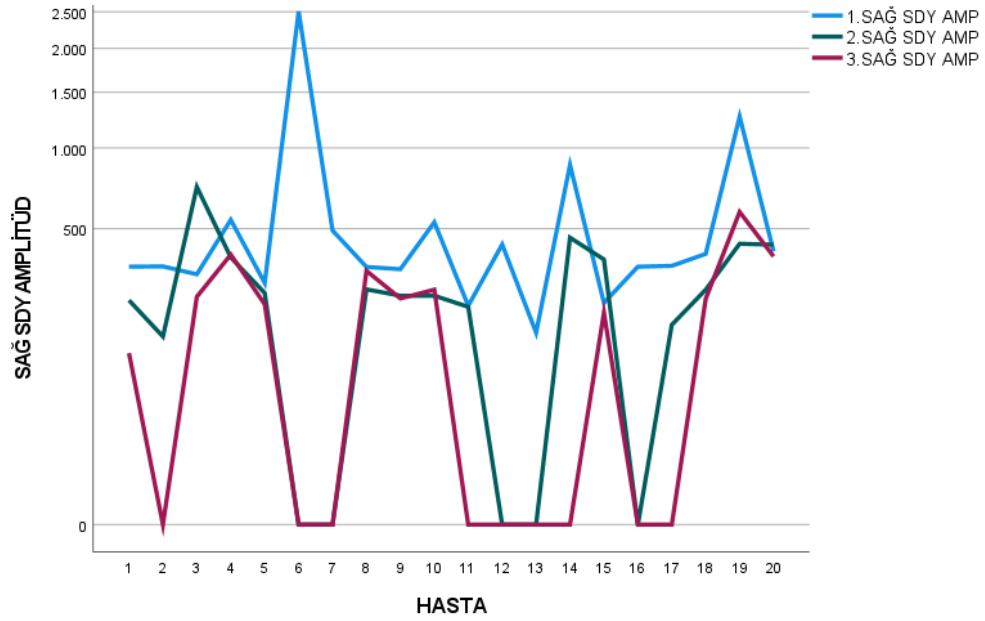
Tablo 14 Parametrik dağılım gösteren sağ latans ölçümlerinin bonferoni düzeltmesi sonrası rmANOVA ile karşılaştırılması

	df	P*
1-2-3 B-SDY Sağ Latans	2	0.019

1-2-3: Ölçümün zamanı. **B-SDY:** Boyun-Sempatik Deri Yanıtı. **df:** Özgürlük derecesi. **P:** Anlamlılık değeri.

*Tekrarlayan ölçümler ANOVA ile Maucly'nin küreselliği sağlanmış

Şekil 13 Sağ B-SDY Amplitüd değerleri



1-2-3: Ölçümün zamanı. B-SDY: Boyun-Sempatik Deri Yanıtı.

Friedman iki yönlü varyans analizinde ve tekrarlanan ölçümler analizinde anlamlı fark saptanması sonrasında ayrı ayrı kombinasyonlarda ikili bağımlı ilişkiler Wilcoxon işaretli sıralar testi ve bağımlı örnekler t testi ile ayrıntılı olarak incelendi. Nonparametrik dağılım gösteren sağ B-SDY amplitüd, sağ-sol B-SDY amplitüd ve latans değerlerinin ikili incelemesinde yalnızca sol latans ölçümlerinin 2. Ve 3. ölçümü arasında anlamlı bir fark izlenmedi($p>0.05$). Diğer tüm ikili karşılaştırmalarda anlamlı fark izlendi($p<0.05$) (Tablo 15.).

Parametrik dağılım gösteren Sağ B-SDY latans ölçümlerine bağımlı örnekler t testi ile ikili karşılaştırma yapıldı. Sağ B-SDY latanslarından 1.-2. ve 1.-3. ölçümler karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanırken ($p<0.05$), 2.-3. ölçümleri arasında anlamlı bir fark saptanamadı ($p>0.05$) (Tablo 16.).

Tablo 15 Sağ B-SDY ölçümlerinin Wilcoxon işaretli sıralar testi ile ikili ilişkisi

	Z	P*
1-2 B-SDY Sağ Amplitüd	-2.987	0.003
1-3 Sağ B-SDY Amplitüd	-3.920	<0.001
2-3 B-SDY Sağ Amplitüd	-2.158	0.031
1-2 B-SDY Sol Latans	-2.911	0.004
1-3 B-SDY Sol Latans	-2.903	0.004
2-3 B-SDY Sol Latans	-0.459	0.646
1-2 B-SDY Sol Amplitüd	-2.501	0.012
1-3 B-SDY Sol Amplitüd	-3.136	0.002
2-3 B-SDY Sol Amplitüd	-3.157	0.002

1-2: 1 ve 2. ölçümün karşılaştırılması. **1-3:** 1 ve 3. ölçümün karşılaştırılması. **2-3:** 2 ve 3. Ölçümün karşılaştırılması. **B-SDY:** Boyun-Sempatik Deri Yanıtı. **P:** Anlamlılık değeri. **Z skoru:** Bir değer belirlenir bir dağılımın ortalamasından standart sapma sayısı.

*Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi

Tablo 16 Parametrik dağılım gösteren Sağ B-SDY latans ölçümlerinin ikili ilişkisi

	Mean±Std	t	df	P*
1-2 Sağ B-SDY Latans	-599.06±316.92	-1.89	14	0.08
1-3 Sağ B-SDY Latans	-446.19±157.15	-2.84	10	0.02
2-3 Sağ B-SDY Latans	-129.36±165.7	-0.78	10	0.45

1-2: 1 ve 2. ölçümün karşılaştırılması. **1-3:** 1 ve 3. ölçümün karşılaştırılması. **2-3:** 2 ve 3. Ölçümün karşılaştırılması. **B-SDY:** Boyun-Sempatik Deri Yanıtı. **df:** Özgürlük derecesi **Mean:** Ortalama. **P:** Anlamlılık değeri. **Std:** Standart sapma. **t:** İki örnek kümesinin ortalamasının farkı ile arasındaki varyasyon oranı.

*Bağımlı Örnekler T Testi

4.5 Migren Hastalarında Tedavi ile B-SDY Ölçümlerindeki Değişimin Diğer Parametreler ile Korelasyonu

GON blokajı tedavisi öncesinde ve sonrasında bakılan disabilite parametrelerinin yüzde (%) cinsinden değişiklik oranları ile 1. ve 3. B-SDY ölçümlerinin amplitüdlerinin yüzde (%) cinsinden değişiklik oranları Spearman istatistik yöntemi ile korelasyon açısından karşılaştırıldı. HIT-6 skorundaki yüzde (%) cinsinden olan değişim hem sağ hem de sol B-SDY amplitüdları ile korele saptanırken($p<0.05$), diğer

parametrelerde anlamlı korelasyon izlenmedi($p>0.05$)(Tablo 17.). Verilerin normal dağılım göstermemesi nedeniyle regresyon analizi yapılmadı.

Tablo 17 B-SDY ölçümlerindeki değişim yüzdesi ile diğer parametrelerdeki değişim yüzdelерinin korelasyon analizi

		SOL B-SDY AMP	SAĞ B-SDY AMP
HIT-6	R	0.515	0.604
	P*	0.02	0.005
MİGREN SIKLIĞI	R	-0.006	-0.221
	P*	0.98	0.35
VAS	R	0.224	-0.025
	P*	0.343	0.918
MIDAS	R	0.011	-0.023
	P*	0.962	0.924
FONKSİYON KAYBI	R	0.137	0.254
	P*	0.565	0.279
ANALJEZİ KULLANIMI	R	-0.091	-0.228
	P*	0.704	0.334

Ağrı sıklığı: Hastanın 1 ayda meydana gelen baş ağrısı sayısı. **Analjezi Kullanımı:** Hastanın 1 ayda kullandığı analjezik ilaç sayısı. **Fonksiyon Kaybı:** Hastanın 1 ayda migren nedeniyle günlük işlerini yapamadığı gün sayısı. **HIT-6:** Baş Ağrısı Etki Testi. **MIDAS:** Migren Özürlülük Skoru. **P:** Anlamlılık değeri. **R:** Korelasyon katsayısı **VAS:** Vizüel ağrı skoru.

*Spearman korelasyon analizi

5 TARTIŞMA

Migren patofizyolojisi, günümüzde hala tam anlamıyla aydınlatılamamıştır. İnsan temelli araştırmaların etik zorlukları ve hastalığın çok yönlü yapısı, bu alanda ilerlemenin önündeki engelleri oluşturmaktadır. Trigeminal sistemin patofizyolojide kilit bir rol oynadığı artık savunulan birçok teoride kabul görmektedir. Klinik gözlemler ve çalışmalar trigeminal sistemin yanında otonom sinir sisteminin de etkisinin olduğunu net bir şekilde ortaya koymaktadır.

Migren semptomlarının klinik çeşitliliği, trigeminal sistemin, beyindeki birçok yapı ile ilişki içinde olduğunu düşündürmektedir. Trigeminoservikal sistem, hem kortikal yapılar ve talamus ile sıkı bir bağa sahiptir, hem de servikal yapılar ve otonom sinir sistemi ile bir etkileşim içindedir. Özellikle büyük oksipital sinir, trigeminoservikal sistemle C1-2 köklerindeki bağlantılar aracılığıyla entegre bir şekilde çalışmaktadır.

Bir araştırma, büyük oksipital sinirin elektriksel uyarımının dural afferent ağrı duyarlılığını artırdığını ortaya koymuştur. Bu bulgu, büyük oksipital sinir uyarımının dural nociceptif yanıtta önemli bir rol oynadığını ve bu sinir yapılarının birbirleriyle iç içe geçmiş olduğunu göstermektedir. Santral sensitizasyonun arttığı durumlarda migren ağrılarının sadece trigeminal duyuusal innervasyon alanlarıyla sınırlı kalmayıp, aynı zamanda oksipital bölgeye de yayılması bu düşünceyi desteklemektedir(173, 174).

Çalışmamızda, GON blokajı tedavisinin, migrenin aylık ağrı sıklığı, analjezik kullanımı, fonksiyon kaybı, VAS skoru, MIDAS ölçeği ve HIT-6 ölçeği parametrelerinde belirgin bir azalma ile ilişkilendirildiğini gözlemledik. Bu belirgin ilişki, etki büyüklüğü açısından yüksek seviyede gözlemlendi. Auralı ve aurasız migren alt grupları ayrı ayrı incelendiğinde de benzer sonuçlar elde edildi. Bu sonuçlar, GON blokajının etkili bir tedavi yöntemi olduğu yönünde güçlü bir kanıya varmamızı sağladı. GON blokajının migren üzerindeki etkisinin temelinde, bu derin yapılar ile yakın ilişkisinin olduğu düşünülmektedir. Ancak, bu blokajın uygulandığı bölgede trigeminoservikal sistemle yakından ilişkili olan otonom sinir sistemine ait yapıların da yer aldığını unutmamak gerekir. Bu anatomik yakınlık, uygulanan prosedürün etki mekanizmalarından birinin otonom sinir sistemi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Tavşanlar üzerinde yapılan bir çalışma, lidokainin etki mekanizmasını incelerken, doza bağlı olarak mikrotübül ve nörofilament yapılarında geri dönüşü olmayan bir azalmaya sebep olabileceğini göstermiştir(175). Bu bulgu, lidokainin etkisinin reversible olduğu genel kanısının aksine, sinir hücrelerinde yapısal değişikliklere yol açabileceğini desteklemektedir. 2021 yılında fonksiyonel MRI kullanılarak yapılan bir çalışmada, GON blokajı sonrasında TCC'nin aktivitesinde değişim olduğu gözlenmiştir. Lidokainin aksonlar boyunca retrograd taşındığına dair kesin bir kanıt olmasa da bu yapısal değişikliklerin retrograd olarak hücre gövdesine doğru ilerleyebileceği düşünülebilir. Sonuç olarak, merkezi sinir sisteminde bir tür yeniden şekillenmenin meydana gelmesi mümkündür. Çalışmamızda GON blokajı tedavisinin uzun dönemde SDY üzerine yaptığı etkiler gözlenmektedir. Tedavi öncesi ve sonrası SDY ölçümleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Hastaların tedavi öncesi sonuçları ile uzun dönem sonuçları arasında anlamlı fark olması yapısal değişiklik yönündeki hipotezi destekler. TCC'de yapısal değişikliklere neden

olabilmesi nedeniyle GON blokajı akut tedavinin yanında, profilaktik olarak kullanıldığında da uzun dönem fayda sağlayabilir.

Migren, daha önce de bahsettiğimiz gibi klinik olarak yoğun bir otonom semptom skalasına sahiptir. Otonom sinir sistemi, patofizyolojide önemli bir oyuncudur. Bu çalışma, migren patofizyolojisi ve GON blokajının etki mekanizmasına, otonom sinir sistemi perspektifinden yeni bir bakış açısı getirmeyi amaçlamaktadır. Ayrıca, pratik ve düşük maliyetli sempatik deri yanıtı ölçümlerinin, migren tedavisinin değerlendirilmesinde rutin olarak kullanılıp kullanılamayacağını ve tedaviye olan yanıtın değerlendirilmesinde bir parametre olup olamayacağını değerlendirmeyi hedeflemektedir.

Literatürde SDY ölçümleri çoğunlukla palmar ve plantar bölgeden yapılırken, baş bölgesinden ölçüm yapılan sınırlı sayıda çalışma mevcuttur(176-179). Bu çalışmalardan birinde unilateral migrenli hastalarda B-SDY ölçümü yapılmış; atak döneminde yapılan ölçümlerde, atak tarafında hipofonksiyon izlenirken, atak sonrasında kısa süreli bir hiperfonksiyon izlenmiştir. İnterval döneminde ise anlamlı bir fark izlenmemiştir(169). Bizim çalışmamızda da hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası interval döneminde yapılan ölçümlerde sağ ve sol B-SDY değerleri arasında anlamlı bir farklılık izlenmedi. Migrenli hastalarda frontal SDY ölçümü yapılan başka bir çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir(170). SDY ölçümleri haricinde migrendeki otonom tutulumu değerlendirmek amacıyla farklı yöntemler kullanılan çalışmalar da mevcuttur. Bu çalışmalardan birinde tükürük bezlerindeki alfa amilaz aktivitesinin, migren atağı dönemindeki seviyesi değerlendirilmiş ve anlamlı sonuçlar izlenmiştir. İnterval dönemde ise alfa amilaz seviyeleri kontrol grubuyla benzer saptanmış, anlamlı fark izlenmemiştir(180).

Çalışmamızda GON blokajı sonrasında B-SDY yanıtlarında azalma izlenmesi; migrenin sempatik hipofonksiyonu olarak değerlendirilmemeli, GON blokajının sempatik lifleri de etkilemesinden kaynaklı bir SDY düşüklüğü olarak değerlendirilmelidir. Tekrarlayıcı ölçüm analizlerinde 1., 2. ve 3. B-SDY ölçümleri arasında anlamlı fark izlenmesi, GON blokajı tedavisinin sempatik lifleri etkilediğinin göstergesidir. Bununla birlikte hastaların MIDAS, HIT-6, VAS, aylık migren sıklığı, aylık migren nedeni fonksiyon kaybı, ağrı şiddeti ve aylık analjezi kullanımları parametrelerinde de tedavi öncesi ve sonrası yapılan karşılaştırmalarda anlamlı farklılık izlenmiştir. Bu sonuçlar da hem tedavinin etkin fayda sağladığının bir göstergesi olmakla birlikte, etyolojik açıdan da daha öncesinde bahsedilen yakın

anatomik ilişkinin bir göstergesi olarak değerlendirilebilir. GON blokajının etkinliğini değerlendiren çok sayıda çalışma olmasına karşın randomize kontrollü çalışma sayısı sınırlıdır(181-184). Ashkenazi ve ark. ile Kashipazha ve ark. yaptıkları iki randomize kontrollü çalışmada, GON blokajını migren tedavisinde etkin bulmuş ve lidokainin kortikosteroidle kombine edilmesinin anlamlı bir fark ortaya koymadığını göstermiştir(81, 185). Dilli ve ark. gerçekleştirdikleri randomize kontrollü çalışmada, orta ve ağır dereceli migrene sahip hastaların atak frekansında değişiklik olmadığı sonucuna ulaşılmıştır(186). Bu çalışmada tek seans GON blokajı tedavisi uygulanmış, sonrasında bir aylık baş ağrısı günlükleri incelenmiştir ve kontrol grubu ile anlamlı fark bulunamamıştır. Çalışmada anlamlı fark bulunamamasının nedeni tek seans uygulanması olabilir. Inan ve ark. randomize kontrollü çalışmalarında, bizim çalışmamızla benzer şekilde ilk dört doz haftada bir, son iki doz ayda bir olmak üzere, GON blokajı uygulamış ve anlamlı sonuçlara ulaşmıştır(185).

MIDAS, HIT-6, VAS, aylık migren sıklığı, aylık migren nedenli fonksiyon kaybı, ağrı şiddeti ve aylık analjezi kullanımları parametreleri ile B-SDY arasındaki korelasyon analizlerinde yalnızca HIT-6 ile anlamlı korelasyon bulunmuş olup, diğer parametrelerle anlamlı korelasyon izlenmemiştir. Bu nedenle B-SDY verileri net olarak prognostik bir ölçüt olarak önerilemez. Ancak bu verilerde anlamlı bir farklılık izlenmemesinin nedeni, örneklem sayımızın az olması ve verilerimizin normal dağılım sıklığının yetersiz olması olabilir. B-SDY ölçümlerini tedaviden kısa süre sonra yapmış olmamız da arasındaki ilişkiyi maskeleyebilir. HIT-6 sonuçlarının B-SDY ölçümleriyle korelasyon göstermesi; iyi tasarlanmış, örneklem büyüklüğü genişletilmiş ileri çalışmalarda olumlu sonuçlar alınabileceği açısından umut verici bir göstergedir. Çalışmamız GON blokajı, migren ve B-SDY ilişkisini inceleyen literatürdeki ilk çalışma olup, bu ilişki açısından karşılaştırılabileceğimiz veri bulunmamaktadır.

6 SONUÇ VE ÖNERİLER

GON blokajının etkinliği konusunda yeterli sayıda randomize çift kör çalışmanın bulunmaması, bu tedavinin potansiyelini tam olarak ortaya koymamıza engel olmaktadır. Uygulanmasının kolaylığı, nadir görülen lokal yan etkileri ve mevcut araştırmalardaki olumlu sonuçlar, bu yöntemin daha yaygın bir şekilde benimsenmesi

gerektiğini göstermektedir. Çalışmamız da GON blokajının etkinliğini desteklemektedir.

GON blokajının TCC’de yapısal değişikliğe neden olarak uzun dönem fayda sağlayabileceği düşünüldüğünde profilaktik kullanıma da uygun görünmektedir. Ancak bu kullanımda uygulama sıklığı ve dozu konusunda detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır. Uygun ve hasta bazlı bir uygulama takvimi ile birçok hastanın hayat kalitesi belirgin olarak artacaktır.

Son dönemlerde, migrenin otonom sinir sistemi ile ilişkisini araştıran çalışmaların artmasıyla birlikte, GON blokajının migren tedavisindeki etki mekanizmasının otonom sinir sistemi açısından da değerlendirilmesi gerektiği ortaya çıkmaktadır. Çalışmamız bu konudaki tek çalışma olup, diğer çalışmalara ışık tutmasını temenni etmekteyiz. Bu bakış açısıyla, migren tedavisinde otonom sinir sistemine odaklanan yeni terapilerin gelecekte umut vaat eden bir alan olabileceğini düşünmekteyiz.

HIT-6 testi ile yapılan incelemelerde anlamlı korelasyonlar bulunmuştur, bu da gelecekteki araştırmalar için umut vericidir. Örneklem büyüklüğünün artırılması ve B-SDY ölçümlerinin tedaviden bir hafta sonra tekrarlanması durumunda, bu ilişkiler daha açık bir şekilde belirlenebilir.

7 Kaynaklar

1. Silberstein SD. Migraine Symptoms: Results of a Survey of Self-Reported Migraineurs. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 1995;35(7):387-96.
2. Inan LE, Inan N, Unal-Artık HA, Atac C, Babaoglu G. Greater occipital nerve block in migraine prophylaxis: Narrative review. *Cephalalgia*. 2019;39(7):908-20.
3. Mosek A, Novak V, Opfer-Gehrking TL, Swanson JW, Low PA. Autonomic dysfunction in migraineurs. *Headache*. 1999;39(2):108-17.
4. Elie B, Guiheneuc P. Sympathetic skin response: normal results in different experimental conditions. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1990;76(3):258-67.
5. Karenberg A, Leitz C. Headache in Magical and Medical Papyri of Ancient Egypt. *Cephalalgia*. 2001;21(9):911-6.
6. Collado-Vázquez S, Carrillo JM. Cranial trepanation in The Egyptian. *Neurologia*. 2014;29(7):433-40.
7. MC CLURE CW, HUNTSINGER ME. Observations on Migraine. *The Boston Medical and Surgical Journal*. 1927;196(7):270-3.
8. Merikangas KR, Stevens DE, Angst J. Headache and personality: results of a community sample of young adults. *J Psychiatr Res*. 1993;27(2):187-96.
9. Zargarani A, Borhani-Haghighi A, Faridi P, Daneshamouz S, Mohagheghzadeh A. A review on the management of migraine in the Avicenna's Canon of Medicine. *Neurol Sci*. 2016;37(3):471-8.
10. Abokrysha N. Ibn Sina (Avicenna) on pathogenesis of migraine compared with the recent theories. *Headache*. 2009;49(6):923-7.
11. Rose FC. Chapter 39 An historical overview of British neurology. In: Aminoff MJ, Boller F, Swaab DF, editors. *Handbook of Clinical Neurology*. 95: Elsevier; 2009. p. 613-28.
12. Villalón CM, Centurión D, Valdivia LF, de Vries P, Saxena PR. Migraine: pathophysiology, pharmacology, treatment and future trends. *Curr Vasc Pharmacol*. 2003;1(1):71-84.
13. Edmeads J. What is migraine? Controversy and stalemate in migraine pathophysiology. *J Neurol*. 1991;238 Suppl 1:S2-5.
14. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211.
15. Dale HH. On some physiological actions of ergot. *J Physiol*. 1906;34(3):163-206.
16. Ertas M, Baykan B, Orhan EK, Zarifoglu M, Karli N, Saip S, et al. One-year prevalence and the impact of migraine and tension-type headache in Turkey: a nationwide home-based study in adults. *J Headache Pain*. 2012;13(2):147-57.

17. Lipton RB, Bigal ME. Migraine: Epidemiology, Impact, and Risk Factors for Progression. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2005;45(s1):S3-S13.
18. Rasmussen BK. Epidemiology of headache. *Cephalalgia*. 1995;15(1):45-68.
19. Yaltkaya K BS, Oğuz Y. Nöroloji ders kitabı, 3. baskı. Ankara: Palme yayıncılık, 1998; 263-82.
20. Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD, Reed ML. Prevalence of migraine headache in the United States. Relation to age, income, race, and other sociodemographic factors. *Jama*. 1992;267(1):64-9.
21. Siva A HM, Akarırnak Ü, Aksoy C, Albayram S, Baslo M, et al. Baş, Boyun, Bel Ağrıları., 2002;30 İCTFSTESDN.
22. C. İ. Migren ve İmmün Sistem. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi*. 2003;1(2):6.
23. Holm JE, Bury L, Suda KT. The relationship between stress, headache, and the menstrual cycle in young female migraineurs. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 1996;36(9):531-7.
24. Kelman L. The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalalgia*. 2007;27(5):394-402.
25. Marcus D, Scharff L, Turk D, Gourley L. A double-blind provocative study chocolate as a trigger of headache. *Cephalalgia*. 1997;17(8):855-62.
26. Becker WJ. The premonitory phase of migraine and migraine management. *Cephalalgia*. 2013;33(13):1117-21.
27. Schoonman G, Evers D, Terwindt G, Van Dijk J, Ferrari M. The prevalence of premonitory symptoms in migraine: a questionnaire study in 461 patients. *Cephalalgia*. 2006;26(10):1209-13.
28. Evans EW, Lipton RB, Peterlin BL, Raynor HA, Thomas JG, O'Leary KC, et al. Dietary intake patterns and diet quality in a nationally representative sample of women with and without severe headache or migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2015;55(4):550-61.
29. Bunner AE, Agarwal U, Gonzales JF, Valente F, Barnard ND. Nutrition intervention for migraine: a randomized crossover trial. *The journal of headache and pain*. 2014;15(1):1-9.
30. Marics B, Peitl B, Varga A, Pázmándi K, Bácsi A, Németh J, et al. Diet-induced obesity alters dural CGRP release and potentiates TRPA1-mediated trigeminovascular responses. *Cephalalgia*. 2017;37(6):581-91.
31. Littlewood J, Glover V, Davies P, Gibb C, Sandler M, Rose FC. Red wine as a cause of migraine. *The Lancet*. 1988;331(8585):558-9.
32. Wober C, Brannath W, Hattinger N, Kapitan M, Rudel E, Schmidt K, et al., editors. Propsective analysis of factors related to migraine attacks: the PAMINA Study. *CEPHALALGIA*; 2004: BLACKWELL PUBLISHING LTD 9600 GARSINGTON RD, OXFORD OX4 2DG, OXON, ENGLAND.

33. Lee MJ, Choi HA, Choi H, Chung C-S. Caffeine discontinuation improves acute migraine treatment: a prospective clinic-based study. *The Journal of Headache and Pain*. 2016;17(1):1-6.
34. Sathyapalan T, Thatcher NJ, Hammersley R, Rigby AS, Pechlivanis A, Gooderham NJ, et al. Aspartame sensitivity? A double blind randomised crossover study. *PLoS One*. 2015;10(3):e0116212.
35. Henderson W, Raskin N. " Hot-dog" headache: Individual susceptibility to nitrite. *The Lancet*. 1972;300(7788):1162-3.
36. Hanington E, Harper AM. The role of tyramine in the aetiology of migraine, and related studies on the cerebral and extracerebral circulations. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 1968;8(3):84-97.
37. Blau JN. Harold G Wolff: The Man and His Migraine. *Cephalalgia*. 2004;24(3):215-22.
38. Amin FM, Asghar MS, Hougaard A, Hansen AE, Larsen VA, de Koning PJ, et al. Magnetic resonance angiography of intracranial and extracranial arteries in patients with spontaneous migraine without aura: a cross-sectional study. *Lancet Neurol*. 2013;12(5):454-61.
39. Charles A. Vasodilation out of the picture as a cause of migraine headache. *The Lancet Neurology*. 2013;12(5):419-20.
40. Leao AAP. SPREADING DEPRESSION OF ACTIVITY IN THE CEREBRAL CORTEX. *Journal of Neurophysiology*. 1944;7(6):359-90.
41. Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, Schwartz D, Bakker D, Fischl B, et al. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(8):4687-92.
42. Karatas H, Erdener SE, GURSOY-OZDEMIR Y, Lule S, Eren-Koçak E, Sen ZD, et al. Spreading depression triggers headache by activating neuronal *Panx1* channels. *Science*. 2013;339(6123):1092-5.
43. Moskowitz MA, Nozaki K, Kraig RP. Neocortical spreading depression provokes the expression of c-fos protein-like immunoreactivity within trigeminal nucleus caudalis via trigeminovascular mechanisms. *J Neurosci*. 1993;13(3):1167-77.
44. GURSOY-OZDEMIR Y, Qiu J, Matsuoka N, Bolay H, Bermpohl D, Jin H, et al. Cortical spreading depression activates and upregulates MMP-9. *J Clin Invest*. 2004;113(10):1447-55.
45. Charles A. The migraine aura. *Continuum: Lifelong learning in Neurology*. 2018;24(4):1009-22.
46. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of migraine: a disorder of sensory processing. *Physiological reviews*. 2017.
47. Olesen J, Burstein R, Ashina M, Tfelt-Hansen P. Origin of pain in migraine: evidence for peripheral sensitisation. *The Lancet Neurology*. 2009;8(7):679-90.
48. Goadsby PJ, Holland PR. An Update: Pathophysiology of Migraine. *Neurologic clinics*. 2019;37(4):651-71.

49. 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.
50. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Release of vasoactive peptides in the extracerebral circulation of humans and the cat during activation of the trigeminovascular system. *Ann Neurol*. 1988;23(2):193-6.
51. Deen M, Christensen CE, Hougaard A, Hansen HD, Knudsen GM, Ashina M. Serotonergic mechanisms in the migraine brain - a systematic review. *Cephalalgia*. 2017;37(3):251-64.
52. Kurth T, Tzourio C, Bousser MG. Migraine: a matter of the heart? *Circulation*. 2008;118(14):1405-7.
53. Giffin NJ, Ruggiero L, Lipton RB, Silberstein SD, Tvedskov JF, Olesen J, et al. Premonitory symptoms in migraine: an electronic diary study. *Neurology*. 2003;60(6):935-40.
54. Maniyar FH, Sprenger T, Monteith T, Schankin C, Goadsby PJ. Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks. *Brain*. 2013;137(1):232-41.
55. Recober A. Pathophysiology of Migraine. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2021;27(3):586-96.
56. Hansen JM, Lipton RB, Dodick DW, Silberstein SD, Saper JR, Aurora SK, et al. Migraine headache is present in the aura phase: a prospective study. *Neurology*. 2012;79(20):2044-9.
57. Hansen JM, Goadsby PJ, Charles AC. Variability of clinical features in attacks of migraine with aura. *Cephalalgia*. 2016;36(3):216-24.
58. Russell MB, Olesen J. A nosographic analysis of the migraine aura in a general population. *Brain*. 1996;119 (Pt 2):355-61.
59. Hansen JM, Baca SM, VanValkenburgh P, Charles A. Distinctive anatomical and physiological features of migraine aura revealed by 18 years of recording. *Brain*. 2013;136(12):3589-95.
60. Nagata E, Moriguchi H, Takizawa S, Horie T, Yanagimachi N, Takagi S. The middle meningeal artery during a migraine attack: 3T magnetic resonance angiography study. *Intern Med*. 2009;48(24):2133-5.
61. Asghar MS, Hansen AE, Amin FM, van der Geest RJ, Koning P, Larsson HB, et al. Evidence for a vascular factor in migraine. *Ann Neurol*. 2011;69(4):635-45.
62. Schytz HW, Schoonman GG, Ashina M. What have we learnt from triggering migraine? *Curr Opin Neurol*. 2010;23(3):259-65.
63. Antonova M, Wienecke T, Olesen J, Ashina M. Prostaglandin E(2) induces immediate migraine-like attack in migraine patients without aura. *Cephalalgia*. 2012;32(11):822-33.
64. Kelman L. The Postdrome of the Acute Migraine Attack. *Cephalalgia*. 2006;26(2):214-20.

65. Lipton RB, Diamond S, Reed M, Diamond ML, Stewart WF. Migraine diagnosis and treatment: results from the American Migraine Study II. *Headache*. 2001;41(7):638-45.
66. Diener H.-C. FS, Kropp P. et al. Treatment of migraine attacks und preventive treatment of migraine. In: *Neurologie DGf*, editor. International Headache Society2022.
67. Lipton RB, Stewart WF, Stone AM, Láinez MJA, Sawyer JPC. Stratified Care vs Step Care Strategies for MigraineThe Disability in Strategies of Care (DISC) Study:A Randomized Trial. *JAMA*. 2000;284(20):2599-605.
68. Becker WJ. Acute Migraine Treatment. *Continuum (Minneap Minn)*. 2015;21(4 Headache):953-72.
69. MacGregor EA. In the clinic. Migraine. *Ann Intern Med*. 2013;159(9):ITC5-1, ITC5-2, ITC5-3, ITC5-4, ITC5-, ITC-6, ITC5-7, ITC5-8, ITC5-9, ITC5-10, ITC5-1, ITC5-2, ITC5-3, ITC5-4, ITC5-5; quiz ITC5-6.
70. Becker WJ. Acute Migraine Treatment in Adults. *Headache*. 2015;55(6):778-93.
71. Raskin NH. Repetitive intravenous dihydroergotamine as therapy for intractable migraine. *Neurology*. 1986;36(7):995-7.
72. Kelley NE, Tepper DE. Rescue therapy for acute migraine, part 1: triptans, dihydroergotamine, and magnesium. *Headache*. 2012;52(1):114-28.
73. Orr SL, Aubé M, Becker WJ, Davenport WJ, Dilli E, Dodick D, et al. Canadian Headache Society systematic review and recommendations on the treatment of migraine pain in emergency settings. *Cephalalgia*. 2015;35(3):271-84.
74. Colman I, Rothney A, Wright SC, Zilkalns B, Rowe BH. Use of narcotic analgesics in the emergency department treatment of migraine headache. *Neurology*. 2004;62(10):1695-700.
75. Aegidius K, Zwart JA, Hagen K, Stovner L. The effect of pregnancy and parity on headache prevalence: the Head-HUNT study. *Headache*. 2009;49(6):851-9.
76. Lipton RB, Baggish JS, Stewart WF, Codispoti JR, Fu M. Efficacy and safety of acetaminophen in the treatment of migraine: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, population-based study. *Arch Intern Med*. 2000;160(22):3486-92.
77. Browne ML, Van Zutphen AR, Botto LD, Louik C, Richardson S, Druschel CM. Maternal butalbital use and selected defects in the national birth defects prevention study. *Headache*. 2014;54(1):54-66.
78. Lamm CI, Norton KI, Murphy RJ, Wilkins IA, Rabinowitz JG. Congenital rickets associated with magnesium sulfate infusion for tocolysis. *J Pediatr*. 1988;113(6):1078-82.
79. Corbo J, Esses D, Bijur PE, Iannaccone R, Gallagher EJ. Randomized clinical trial of intravenous magnesium sulfate as an adjunctive medication for emergency department treatment of migraine headache. *Ann Emerg Med*. 2001;38(6):621-7.

80. Govindappagari S, Grossman TB, Dayal AK, Grosberg BM, Vollbracht S, Robbins MS. Peripheral Nerve Blocks in the Treatment of Migraine in Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 2014;124(6).
81. Ashkenazi A, Matro R, Shaw JW, Abbas MA, Silberstein SD. Greater occipital nerve block using local anaesthetics alone or with triamcinolone for transformed migraine: a randomised comparative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(4):415-7.
82. Rosenberg PH, Veering BT, Urmey WF. Maximum recommended doses of local anesthetics: a multifactorial concept. *Reg Anesth Pain Med*. 2004;29(6):564-75; discussion 24.
83. Diener H-C, Holle-Lee D, Nägel S, Dresler T, Gaul C, Göbel H, et al. Treatment of migraine attacks and prevention of migraine: Guidelines by the German Migraine and Headache Society and the German Society of Neurology. *Clinical and Translational Neuroscience*. 2019;3(1):2514183X18823377.
84. Silberstein SD, Goadsby PJ. Migraine: preventive treatment. *Cephalalgia*. 2002;22(7):491-512.
85. Kuruppu DK, Tobin J, Dong Y, Aurora SK, Yunes-Medina L, Green AL. Efficacy of galcanezumab in patients with migraine who did not benefit from commonly prescribed preventive treatments. *BMC Neurol*. 2021;21(1):175.
86. Ha H, Gonzalez A. Migraine Headache Prophylaxis. *Am Fam Physician*. 2019;99(1):17-24.
87. Ailani J, Burch RC, Robbins MS, Society tBoDotAH. The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2021;61(7):1021-39.
88. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine--current understanding and treatment. *N Engl J Med*. 2002;346(4):257-70.
89. Loder EW, Burch RC. Who Should Try New Antibody Treatments for Migraine? *JAMA Neurol*. 2018;75(9):1039-40.
90. Silberstein SD. Preventive Migraine Treatment. *Continuum (Minneap Minn)*. 2015;21(4 Headache):973-89.
91. Rabkin R, Stables DP, Levin NW, Suzman MM. The prophylactic value of propranolol in angina pectoris. *Am J Cardiol*. 1966;18(3):370-83.
92. Andersson KE, Vinge E. Beta-adrenoceptor blockers and calcium antagonists in the prophylaxis and treatment of migraine. *Drugs*. 1990;39(3):355-73.
93. Mathew NT. Prophylaxis of migraine and mixed headache. A randomized controlled study. *Headache*. 1981;21(3):105-9.
94. Andersson PG, Dahl S, Hansen JH, Hansen PE, Hedman C, Kristensen TN, et al. Prophylactic treatment of classical and non-classical migraine with metoprolol--a comparison with placebo. *Cephalalgia*. 1983;3(4):207-12.

95. Stensrud P, Sjaastad O. Short-term clinical trial of phopranolol in racemic form (Inderal), D-propranolol and placebo in migraine. *Acta Neurol Scand.* 1976;53(3):229-32.
96. Sørensen PS, Larsen B, Rasmussen M, Kinge E, Iversen H, Alslev T, et al. Flunarizine versus metoprolol in migraine prophylaxis: a double-blind, randomized parallel group study of efficacy and tolerability. *Headache: The Journal of Head and Face Pain.* 1991;31(10):650-7.
97. Vilming S, Standnes B, Hedman C. Metoprolol and pizotifen in the prophylactic treatment of classical and common migraine. A double-blind investigation. *Cephalalgia.* 1985;5(1):17-23.
98. Fanchamps A. Why Do Not All Beta-blockers Prevent Migraine? *Headache: The Journal of Head and Face Pain.* 1985;25(1):61-2.
99. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Valproate (valproic acid or sodium valproate or a combination of the two) for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(6):Cd010611.
100. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Topiramate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(6):Cd010610.
101. Dodick DW, Freitag F, Banks J, Saper J, Xiang J, Rupnow M, et al. Topiramate versus amitriptyline in migraine prevention: a 26-week, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group noninferiority trial in adult migraineurs. *Clin Ther.* 2009;31(3):542-59.
102. Pringsheim T, Davenport WJ, Becker WJ. Prophylaxis of migraine headache. *Cmaj.* 2010;182(7):E269-76.
103. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Gabapentin or pregabalin for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(6):Cd010609.
104. 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):1337-45.
105. Bulut S, Berilgen MS, Baran A, Tekatas A, Atmaca M, Mungen B. Venlafaxine versus amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine: randomized, double-blind, crossover study. *Clin Neurol Neurosurg.* 2004;107(1):44-8.
106. Adly C, Straumanis J, Chesson A. Fluoxetine prophylaxis of migraine. *Headache.* 1992;32(2):101-4.
107. Saper JR, Silberstein SD, Lake AE, 3rd, Winters ME. Double-blind trial of fluoxetine: chronic daily headache and migraine. *Headache.* 1994;34(9):497-502.
108. Diener HC, Gendolla A, Feuersenger A, Evers S, Straube A, Schumacher H, et al. Telmisartan in migraine prophylaxis: a randomized, placebo-controlled trial. *Cephalalgia.* 2009;29(9):921-7.
109. Tronvik E, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker: a randomized controlled trial. *Jama.* 2003;289(1):65-9.

110. Schrader H, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril): randomised, placebo controlled, crossover study. *Bmj*. 2001;322(7277):19-22.
111. Edvinsson L. Functional role of perivascular peptides in the control of cerebral circulation. *Trends in Neurosciences*. 1985;8:126-31.
112. Edvinsson L. CGRP and migraine: from bench to bedside. *Revue Neurologique*. 2021;177(7):785-90.
113. Huang T, Xu Y, Chen Y, Bian J, Chu Z, Zhao S, et al. Efficacy and safety of calcitonin gene-related peptide antagonists in migraine treatment: A meta-analysis. *Brain Behav*. 2022;12(4):e2542.
114. May A, Goadsby PJ. The Trigeminovascular System in Humans: Pathophysiologic Implications for Primary Headache Syndromes of the Neural Influences on the Cerebral Circulation. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 1999;19(2):115-27.
115. Bartsch T, Goadsby PJ. The trigeminocervical complex and migraine: Current concepts and synthesis. *Current Pain and Headache Reports*. 2003;7(5):371-6.
116. Chowdhury D, Tomar A, Deorari V, Duggal A, Krishnan A, Koul A. Greater occipital nerve blockade for the preventive treatment of chronic migraine: A randomized double-blind placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2023;43(2):03331024221143541.
117. Malekian N, Bastani PB, Oveisgharan S, Nabaei G, Abdi S. Preventive effect of greater occipital nerve block on patients with episodic migraine: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Cephalalgia*. 2022;42(6):481-9.
118. Cuadrado ML, Aledo-Serrano Á, Navarro P, López-Ruiz P, Fernández-de-Las-Peñas C, González-Suárez I, et al. Short-term effects of greater occipital nerve blocks in chronic migraine: A double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Cephalalgia*. 2017;37(9):864-72.
119. Allen SM, Mookadam F, Cha SS, Freeman JA, Starling AJ, Mookadam M. Greater Occipital Nerve Block for Acute Treatment of Migraine Headache: A Large Retrospective Cohort Study. *The Journal of the American Board of Family Medicine*. 2018;31(2):211-8.
120. Chowdhury D, Datta D, Mundra A. Role of Greater Occipital Nerve Block in Headache Disorders: A Narrative Review. *Neurol India*. 2021;69(Supplement):S228-s56.
121. McMahon K, Paster J, Baker KA. Local anesthetic systemic toxicity in the pediatric patient. *Am J Emerg Med*. 2022;54:325.e3-.e6.
122. Pincherle A, Bolyn S. Cerebellar syndrome after occipital nerve block: A case report. *Cephalalgia*. 2020;40(10):1123-6.
123. Fernandes L, Randall MMF, Idrovo LDF. Peripheral nerve blocks for headache disorders. *Pract Neurol*. 2020.
124. Brandt RB, Doesborg PGG, Meilof R, de Coe IF, Bartels E, Ferrari MD, et al. Repeated greater occipital nerve injections with corticosteroids in medically intractable chronic cluster headache: a retrospective study. *Neurol Sci*. 2022;43(2):1267-72.

125. Ünal-Artık HA, İnan LE, Ataç-Uçar C, Yoldaş TK. Do bilateral and unilateral greater occipital nerve block effectiveness differ in chronic migraine patients? *Neurol Sci.* 2017;38(6):949-54.
126. Ganti L. Occipital Nerve Block for Migraine. In: Ganti L, editor. *Atlas of Emergency Medicine Procedures.* Cham: Springer International Publishing; 2022. p. 257-9.
127. Karemaker JM. An introduction into autonomic nervous function. *Physiol Meas.* 2017;38(5):R89-r118.
128. Sternini C. Organization of the peripheral nervous system: autonomic and sensory ganglia. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 1997;2(1):1-7.
129. Koopman FA, Stoof SP, Straub RH, Van Maanen MA, Vervoordeldonk MJ, Tak PP. Restoring the balance of the autonomic nervous system as an innovative approach to the treatment of rheumatoid arthritis. *Mol Med.* 2011;17(9-10):937-48.
130. Kenney MJ, Ganta CK. Autonomic nervous system and immune system interactions. *Compr Physiol.* 2014;4(3):1177-200.
131. McConalogue K, Furness JB. Gastrointestinal neurotransmitters. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1994;8(1):51-76.
132. Loukas M, Klaassen Z, Merbs W, Tubbs RS, Gielecki J, Zurada A. A review of the thoracic splanchnic nerves and celiac ganglia. *Clin Anat.* 2010;23(5):512-22.
133. Yang HJ, Gil YC, Lee WJ, Kim TJ, Lee HY. Anatomy of thoracic splanchnic nerves for surgical resection. *Clin Anat.* 2008;21(2):171-7.
134. Beveridge TS, Johnson M, Power A, Power NE, Allman BL. Anatomy of the nerves and ganglia of the aortic plexus in males. *J Anat.* 2015;226(1):93-103.
135. Nance DM, Sanders VM. Autonomic innervation and regulation of the immune system (1987-2007). *Brain Behav Immun.* 2007;21(6):736-45.
136. Heusch G, Thämer V. [Significance of the sympathetic nervous system for the coronary circulation]. *Z Kardiol.* 1984;73(9):543-51.
137. Elenkov IJ, Wilder RL, Chrousos GP, Vizi ES. The sympathetic nerve--an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacol Rev.* 2000;52(4):595-638.
138. Bellinger DL, Millar BA, Perez S, Carter J, Wood C, ThyagaRajan S, et al. Sympathetic modulation of immunity: relevance to disease. *Cell Immunol.* 2008;252(1-2):27-56.
139. Lundberg JM, Hökfelt T. Multiple co-existence of peptides and classical transmitters in peripheral autonomic and sensory neurons--functional and pharmacological implications. *Prog Brain Res.* 1986;68:241-62.
140. Lundberg JM, Hökfelt T, Schultzberg M, Uvnäs-Wallensten K, Köhler C, Said SI. Occurrence of vasoactive intestinal polypeptide (VIP)-like immunoreactivity in certain cholinergic neurons of the cat: evidence from combined immunohistochemistry and acetylcholinesterase staining. *Neuroscience.* 1979;4(11):1539-59.

141. Lindh B, Lundberg JM, Hökfelt T, Elfvin LG, Fahrenkrug J, Fischer J. Coexistence of CGRP- and VIP-like immunoreactivities in a population of neurons in the cat stellate ganglia. *Acta Physiol Scand*. 1987;131(3):475-6.
142. McCausland C CF, Sajjad H. Anatomy, Back, Splanchnic Nerve. [Updated 2023 Aug 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549856/>. [
143. Siéssere S, Vitti M, Sousa LG, Semprini M, Iyomasa MM, Regalo SC. Anatomic variation of cranial parasympathetic ganglia. *Braz Oral Res*. 2008;22(2):101-5.
144. Berthoud HR, Neuhuber WL. Functional and chemical anatomy of the afferent vagal system. *Auton Neurosci*. 2000;85(1-3):1-17.
145. Sacks O. *Migraine: The Evolution of a Common Disorder*: University of California Press; 1973.
146. Miglis MG. Migraine and Autonomic Dysfunction: Which Is the Horse and Which Is the Jockey? *Current Pain and Headache Reports*. 2018;22(3):19.
147. Benarroch EE. Pain-autonomic interactions. *Neurological Sciences*. 2006;27(2):s130-s3.
148. Cutrer FM. Pathophysiology of migraine. *Semin Neurol*. 2010;30(2):120-30.
149. Evers S. Sleep and Headache: The Biological Basis. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2010;50(7):1246-51.
150. Goadsby PJ, Hoskin KL. The distribution of trigeminovascular afferents in the nonhuman primate brain *Macaca nemestrina*: a c-fos immunocytochemical study. *J Anat*. 1997;190 (Pt 3)(Pt 3):367-75.
151. Zhu S, Marmura MJ. Non-Invasive Neuromodulation for Headache Disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016;16(2):11.
152. Schachter SC, Saper CB. Vagus nerve stimulation. *Epilepsia*. 1998;39(7):677-86.
153. Collins KJ. Sweat Glands: Eccrine and Apocrine. In: Greaves MW, Shuster S, editors. *Pharmacology of the Skin I: Pharmacology of Skin Systems Autocoids in Normal and Inflamed Skin*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1989. p. 193-212.
154. Sato K, Sato F. Sweat secretion by human axillary apoecrine sweat gland in vitro. *Am J Physiol*. 1987;252(1 Pt 2):R181-7.
155. Dale HH, Feldberg W. The chemical transmission of secretory impulses to the sweat glands of the cat. *J Physiol*. 1934;82(1):121-8.
156. Uno H. Sympathetic innervation of the sweat glands and piloerector muscles of macaques and human beings. *J Invest Dermatol*. 1977;69(1):112-20.
157. Knezevic W, Bajada S. Peripheral autonomic surface potential. A quantitative technique for recording sympathetic conduction in man. *J Neurol Sci*. 1985;67(2):239-51.

158. Shahani BT, Halperin JJ, Boulu P, Cohen J. Sympathetic skin response--a method of assessing unmyelinated axon dysfunction in peripheral neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1984;47(5):536-42.
159. Wang GH. The galvanic skin reflex. A review of old and recent works from a physiologic point of view. *American Journal of Physical Medicine*. 1957;36:295-320.
160. Wang GH. The galvanic skin reflex; a review of old and recent works from a physiologic point of view. II. *Am J Phys Med*. 1958;37(1):35-57.
161. Isamat F. Galvanic skin responses from stimulation of limbic cortex. *J Neurophysiol*. 1961;24:176-81.
162. Davison MA, Koss MC. Brainstem loci for activation of electrodermal response in the cat. *Am J Physiol*. 1975;229(4):930-4.
163. Ito K, Kaseda M, Sato A, Torigata Y. Excitatory and inhibitory electrodermal reflexes evoked by cutaneous stimulation in acute spinal cats. *Jpn J Physiol*. 1978;28(6):737-47.
164. Vetrugno R, Liguori R, Cortelli P, Montagna P. Sympathetic skin response: basic mechanisms and clinical applications. *Clin Auton Res*. 2003;13(4):256-70.
165. Chia LG, Shen WC. Wallenberg's lateral medullary syndrome with loss of pain and temperature sensation on the contralateral face: clinical, MRI and electrophysiological studies. *J Neurol*. 1993;240(8):462-7.
166. Lefaucheur JP, Fitoussi M, Becquemin JP. Abolition of sympathetic skin responses following endoscopic thoracic sympathectomy. *Muscle Nerve*. 1996;19(5):581-6.
167. Montagna P, Salvi F, Liguori R. Sympathetic skin response in familial amyloid polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 1988;11(2):183-4.
168. Kuntzer T. Carpal tunnel syndrome in 100 patients: sensitivity, specificity of multi-neurophysiological procedures and estimation of axonal loss of motor, sensory and sympathetic median nerve fibers. *J Neurol Sci*. 1994;127(2):221-9.
169. Korkmaz B, Yildiz S, Yildiz N. Sympathetic Skin Responses from the Neck Area in Patients with Unilateral Migraine. *Noro Psikiyatr Ars*. 2015;52(2):151-6.
170. Yildiz S, Yildiz N, Korkmaz B, Altunrende B, Gezici A, Alkoy S. Sympathetic Skin Responses From Frontal Region in Migraine Headache: A Pilot Study. *Cephalalgia*. 2008;28(7):696-704.
171. Yildiz SK, Turkoglu SA, Yildiz N, Ozturk A, Tore F. Sympathetic skin responses of the face and neck evoked by electrical stimulation. *Autonomic Neuroscience*. 2007;134(1):85-91.
172. Rosenthal R. Parametric measures of effect size. *The handbook of research synthesis*. New York, NY, US: Russell Sage Foundation; 1994. p. 231-44.
173. Bartsch T, Goadsby PJ. Stimulation of the greater occipital nerve induces increased central excitability of dural afferent input. *Brain*. 2002;125(Pt 7):1496-509.

174. Hoffmann J, Mehnert J, Koo EM, May A. Greater occipital nerve block modulates nociceptive signals within the trigeminocervical complex. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2021;92(12):1335-40.
175. Byers MR, Fink BR, Kennedy RD, Middaugh ME, Hendrickson AE. Effects of lidocaine on axonal morphology, microtubules, and rapid transport in rabbit vagus In vitro. *Journal of Neurobiology*. 1973;4(2):125-43.
176. Yildiz SK, Koybasi S, Turkoglu SA, Yildiz N, Korkmaz B, Akyurek F. Sympathetic skin responses from postauricular region in Meniere's disease. *Clin Neurophysiol*. 2007;118(9):1991-8.
177. Nordin M. Sympathetic discharges in the human supraorbital nerve and their relation to sudo- and vasomotor responses. *J Physiol*. 1990;423:241-55.
178. Yildiz SK, Turkoglu SA, Yildiz N, Ozturk A, Tore F. Sympathetic skin responses of the face and neck evoked by electrical stimulation. *Auton Neurosci*. 2007;134(1-2):85-91.
179. Yildiz SK, Yildiz N, Korkmaz B, Altunrende B, Gezici AR, Alkoy S. Sympathetic skin responses from frontal region in migraine headache: a pilot study. *Cephalalgia*. 2008;28(7):696-704.
180. Bugdayci G, Yildiz S, Altunrende B, Yildiz N, Alkoy S. Salivary alpha amylase activity in migraine patients. *Auton Neurosci*. 2010;155(1-2):121-4.
181. Evcili G, Yabalak A. Effects of cranial nerve blockage in patients with chronic migraine resistant to first-line treatment. *Journal of Surgery and Medicine*. 2021;5(11):1131-4.
182. Evcili G, Yabalak A. Evaluation of the efficacy of peripheral nerve block alone in episodic and chronic migraine patients. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2023;81.
183. Ashkenazi A, Levin M. Greater occipital nerve block for migraine and other headaches: is it useful? *Current pain and headache reports*. 2007;11:231-5.
184. Ward JB, editor Greater occipital nerve block. *Seminars in Neurology*; 2003: Copyright© 2002 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New
185. Kashipazha D, Nakhostin-Mortazavi A, Mohammadianinejad SE, Bahadoram M, Zandifar S, Tarahomi S. Preventive effect of greater occipital nerve block on severity and frequency of migraine headache. *Global journal of health science*. 2014;6(6):209.
186. Dilli E, Halker R, Vargas B, Hentz J, Radam T, Rogers R, et al. Occipital nerve block for the short-term preventive treatment of migraine: A randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2015;35(11):959-68.