



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ**

NÖROLOJİ KLİNİĞİ

**KRONİK MİGREN TANILI HASTALARDA BÜYÜK OKSİPİTAL
SİNİR BLOKAJININ KOGNİSYON ÜZERİNE ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Duygu Engez Hancı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2025



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ**

NÖROLOJİ KLİNİĞİ

**KRONİK MİGREN TANILI HASTALARDA BÜYÜK OKSİPİTAL
SİNİR BLOKAJININ KOĞNİSYON ÜZERİNE ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Duygu Engez Hancı

Tez Danışmanı: Doç.Dr. Ersin Kasım Ulusoy

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2025

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde, değerli bilgilerini benimle paylaşan, kendisine ne zaman danışsam bana kıymetli zamanını ayırıp sabırla ve büyük bir ilgiyle faydalı olabilmek için elinden gelenden fazlasını sunan, her sorun yaşadığımda yanına çekinmeden gidebildiğim, tez hocam Doç.Dr.Ersin Kasım ULUSOY'a

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve birikimleriyle bana yol gösteren ve eğitimime katkıda bulunan Prof. Dr. Hesna BEKTAŞ'a, mesleki hayatımda verdiği değerli bilgilerden faydalanacağımı düşündüğüm Prof.Dr.Tahir Kurtuluş YOLDAŞ'a, eğitimim boyunca deneyimiyle bana yol gösteren, her zaman desteğini hissettiren Prof. Dr.Yeşim Sücüllü KARADAĞ'a, akademik dünyaya olan bakış açımı değiştiren ve bu alanda kendimi daha güçlü hissetmemi sağlayan Prof.Dr.Semra MUNGAN'a, aynı üniversite sıralarından geçmiş olduğumuzu bilmenin haklı gururunu yaşatan Prof.Dr.Gürdal ORHAN'a, en zor zamanlarda bile anlayışları ve neşeleri ile bana güç veren Prof.Dr.Oğuzhan KURŞUN ve Prof.Dr.Berna ARLI'ya, bilimsel bilgiye dayalı, objektif ve yapıcı yaklaşımlarıyla bana önemli model olan Prof.Dr.Gönül VURAL, Prof.Dr.Şadiye GÜMÜŞYAYLA, Doç.Dr.Hatice YÜKSEL ve Doç.Dr. Mehmet İlker YÖN'e , öğrencilik ve asistanlık sürecim boyunca benim için ayrı bir yeri olan epilepsi ve EEG konusunda merakımı perçinleyen Doç.Dr.Abidin ERDAL'a, mesleki kimliğimin oluşmasında büyük katkısı olan Doç.Dr.Güray KOÇ'a, her zaman örnek aldığım, hekimlik duruşu ile yolumu aydınlatan Doç.Dr.Ayşe Pınar TİTİZ'e, sabrıyla ve şefkatiyle hayatıma dokunan Doç.Dr.Şule BİLEN'e,

Baş ağrısı polikliniğinde bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, tez döneminde desteğini hissettiğim Uzm.Dr.İnci MÜLKEM ŞİMŞEK'e kullandığım tez materyallerini öğreten, kapısını her çaldığımda bana yardımcı olan Psk.Kazım KARADAŞ'a,

Asistanlık sürecimizi iyisiyle kötüsüyle beraber geçirdiğimiz, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Nöroloji Kliniği'nde başta eş kıdemlerim olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Hayat yolunda edindiğim, her anımda yanımda olacaklarını bildiğim kız kardeşlerim Buket GÜNALP, Ezgi ÇÖLLÜ, Gamze Nur AKTAŞ ve Buse ÇAĞIN'a

Hayatım boyunca attığım her adımda, karşılıksız sevgileri, sonsuz sabırları ve sarsılmaz destekleriyle hep yanımda olan, dünyaya onların çocukları olarak gelmenin en büyük şansım olduğunu bildiğim kahramanlarım annem Afet ENGEZ ve babam M.Saim ENGEZ'e

Bu süreçte olduğu gibi hayatımın her anında yanımda olan, sevgisiyle kalbimi dolduran, anlayışıyla ruhumu güçlendiren, sabrıyla bana ilham veren ve desteğiyle her adımımda varlığını hissettiğim sevgili eşim Tolga HANCI'ya

Tüm içtenliğimle sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Duygu ENGEZ HANCI

Ankara, 2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	v
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
GRAFİK LİSTESİ	xi
ÖZET	xii
ABSTRACT.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. MİGREN TANIMI	4
2.2. MİGRENİN TARİHÇESİ.....	5
2.3. MİGRENİN EPİDEMİYOLOJİSİ	6
2.4. MİGRENİN PATOFİZYOLOJİSİ.....	8
2.5. MİGREN VE GENETİK.....	12
2.6. MİGREN KLİNİĞİ	14
2.6.1. Prodrom Evresi	14
2.6.2. Aura Evresi	15
2.6.3. Baş Ağrısı Evresi	16
2.6.4. Postdromal Evre.....	17
2.7. MİGREN TANİ KRİTERLERİ VE SINIFLAMA.....	17
2.7.1. Aurasız Migren	19
2.7.2. Auralı Migren.....	19
2.7.3. Kronik Migren	21
2.7.4. İlaç Aşırı Kullanımı Baş Ağrısı.....	21
2.8. MİGRENİN KRONİKLEŞME SÜRECİ VE KRONİK MİGREN PATOİZYOLOJİSİ.....	22
2.9. MİGREN TEDAVİSİ	25
2.9.1. Non-farmakolojik Tedaviler.....	25
2.9.2. Farmakolojik Tedaviler	27
2.9.2.1. Atak tedavisi.....	27

2.9.2.2. Migrenin profilaktik tedavisi.....	33
2.9.3. Migren Tedavisinde Girişimsel İşlemler.....	38
2.9.3.1. OnabotulinumtoxinA	38
2.9.3.2. Periferik sinir blokajları ve kullanılan lokal anestezikler	38
2.9.3.3. Nörostimülasyon yaklaşımları.....	43
2.9.4. Migren Tedavisinde Kullanılan Tedaviler ve Kognitif Etkileri	45
2.10. KOGNİSYON VE KOGNİTİF DEĞERLENDİRME	46
2.11. MİGREN VE KOGNİSYON	47
3. GEREÇ VE YÖNTEM	50
3.1. ARAŞTIRMANIN TASARIMI.....	50
3.2. KULLANILAN ÖLÇEKLER	54
3.2.1. Kognitif Testler	54
3.2.2. Ölçekler.....	58
3.3. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM	62
4. BULGULAR.....	63
5. TARTIŞMA	83
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	91
7. KAYNAKÇA	92
8. ÖZGEÇMİŞ	103
9. EKLER.....	105
EK-1. ETİK KURUL ONAYI	105
EK-2. TEZ KONUSU ONAYI	106
EK-3. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	107
EK-4. HASTA TAKİP FORMU	110
EK-5. SAĞLIKLI GÖNÜLLÜ TAKİP FORMU	111
EK-6. KULLANILAN ÖLÇEKLER.....	112

KISALTMALAR

AAN	: Amerikan Nöroloji Akademisi
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACC	: Anterior singulat korteks
AHS	: Amerikan Baş Ağrısı Derneği
ASA	: Asetilsalisilik asit
ASC-12	: Allodini Semptom Kontrol Listesi
ATN	: Aurikulotemporal sinir
ATP	: Adenozin trifosfat
BoNT/A	: Botulinum Nörotoksin Tip A
Ca²⁺	: Kalsiyum
CADASIL	: Subkortikal Enfarkt ve Lökoensefalopati ile giden Otozomal Dominant Serebral Arteriyopati
CGRP	: Kalsitonin gen ilişkili peptid
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DSM	: Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı
DLFPC	: Dorsolateral prefrontal korteks
FDA	: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
FHM	: Familial hemiplejik migren
FMRG	: Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme
GON	: Büyük oksipital sinir
GWAS	: Genom Düzeyinde İlişkisel Çalışmaları
HIT-6	: Baş Ağrısı Etkililik Testi
HT1B	: Hidroksitriptamin 1B
HT1D	: Hidroksitriptamin 1D
HT1F	: Hidroksitriptamin 1F
ICDH	: Baş Ağrısı Bozukluklarının Uluslararası Sınıflaması
IHS	: Uluslararası Baş Ağrısı Derneği
IM	: İntramuskuler
IV	: İntravenöz
K	: Potasyum
KM	: Kronik Migren

KYD	: Kortikal yayılan depresyon
LON	: Küçük oksipital sinir
MELAS	: Mitokondriyal Ensefalopati Laktik Asidoz Stroke Benzeri Epizodlar
M.Ö	: Milattan önce
Mg	: Miligram
MIDAS	: Migren Engellilik Değerlendirme Ölçeği
Mig-Scog	: Migren Atağı ile ilişkili Subjektif Bilişsel Yakınmalar Ölçeği
Mm	: Milimetre
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
M.S	: Milattan sonra
Na	: Sodyum
NO	: Nitrit oksit
NPT	: Nöropsikolojik Test
NSAİİ	: Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaç
ONS	: Oksipital sinir stimülasyonu
PACAP	: Pituiter adenilat siklaz aktivatör polipeptid
PAG	: Periakvaduktal gri madde
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
PHQ-9	: Hasta Sağlık Anketi
PSB	: Periferik sinir blokajı
PUKİ	: Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi
RNA	: Ribonükleik asit
RVM	: Rostral ventromedial medulla
S1	: Birincil somatosensoriyel korteks
SBST	: Sözel Bellek Süreçleri Testi
SpV	: Spinal Trigeminal Çekirdek
SON	: Supraorbital sinir
STN	: Supratroklear sinir
STS	: Supraorbital transkutanöz stimülasyon
SPG	: Sfenopalatin ganglion
SHM	: Sporadik hemiplejik migren

SNRI	: Serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörü
Tdcs	: Transkraniyal doğru akım stimölasyonu
TMS	: Transkraniyal manyetik stimölasyon
VAS	: Vizuel Analog Skala
VNS	: Vagal nörostimölasyon



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. ICHD-3 baş ağrısı sınıflandırması.....	4
Tablo 2. ICHD-3 sınıflamasına göre migren alt tipleri.....	18
Tablo 3. Migren atak tedavisinde kullanılan NSAİİ'ler	29
Tablo 4. Migren atak tedavisinde kullanılan triptanlar	30
Tablo 5. Migren atak tedavisinde kullanılan ergotamin türevleri.....	31
Tablo 6. Migren atak tedavisinde kullanılan anti-emetik ilaçlar	31
Tablo 7. Migren atak tedavisinde kullanılan nöroleptik ilaçlar	32
Tablo 8. Migren atak tedavisinde kullanılan opioid ilaçlar	32
Tablo 9. Migrenin profilaktik tedavisinde kullanılan oral ajanlar	35
Tablo 10. Baş ağrısı türleri ve periferik sinir blokaj endikasyon ve kanıt düzeyleri.....	42
Tablo 11. Migrenin profilaktik tedavisinde kullanılan oral ajanların kognitif etkileri	45
Tablo 12. Kognitif fonksiyonlar ve testler Harvey PD. Domains of cognition and their assessment çalışmasından düzenlenerek tablolaştırılmıştır.....	47
Tablo 13. Grupların demografik özelliklerinin karşılaştırılması	63
Tablo 14. KM grubunda GON Blokajı tedavisi öncesi, tedavide 1. ve 3.ay karşılaştırmaları.....	63
Tablo 15. KM grubunda MİDAS değerlerinin GON blokajı tedavisi öncesi ve tedavide 3.ay karşılaştırmaları	64
Tablo 16. Gruplara göre MOCA değerlerinin GON blokajı tedavisi öncesi ve tedavide 3.ay karşılaştırmaları	64
Tablo 17. Gruplara göre stroop testi değerlerinin GON blokajı tedavisi öncesi, tedavide 1. ve 3.ay karşılaştırmaları.....	65
Tablo 18. Gruplara göre iz sürme testi verilerinin GON blokajı tedavisi öncesi, tedavide 1. ve 3.ay karşılaştırmaları.....	66
Tablo 19. Gruplara göre sözel bellek testi verilerinin GON blokajı tedavisi öncesi, tedavide 1. ve 3.ay karşılaştırmaları	68
Tablo 20. Migren Tipine Göre MOCA değerlerinin GON blokajı tedavisi öncesi ve tedavide 3.ay karşılaştırmaları	69

Tablo 21. Migren Tipine Göre Stroop Testi değerlerinin GON blokajı tedavisi öncesi, tedavide 1. ve 3.ay karşılaştırmaları	70
Tablo 22. Migren tipine göre iz sürme testi verilerinin GON blokajı tedavisi öncesi, tedavide 1. ve 3.ay karşılaştırmaları	72
Tablo 23. Migren tipine göre sözel bellek testi verilerinin GON blokajı tedavisi öncesi, tedavide 1. ve 3.ay karşılaştırmaları	73
Tablo 24. İlaç Aşırı Kullanımına Göre MOCA değerlerinin GON blokajı tedavisi öncesi ve tedavide 3.ay karşılaştırmaları	75
Tablo 25. İlaç aşırı kullanımına göre stroop testi değerlerinin GON blokajı tedavisi öncesi, tedavide 1. ve 3.ay karşılaştırmaları	75
Tablo 26. İlaç aşırı kullanımına göre iz sürme testi verilerinin GON blokajı tedavisi öncesi, tedavide 1. ve 3.ay karşılaştırmaları	77
Tablo 27. İlaç aşırı kullanımına göre sözel bellek testi verilerinin GON blokajı tedavisi öncesi, tedavide 1. ve 3.ay karşılaştırmaları	78
Tablo 28. Mig-SCog, PHQ-9, HİT-6 ve ASC-12'deki iyileşmenin stroop testi, iz sürme testi, sözel bellek süreçleri testi ve MOCA'daki değişimler ile korelasyonu	80

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Migren mekanizmasında yer alan beyin bölgeleri ve değişiklikleri.....	12
Şekil 2. Migren tedavi algoritması.....	25
Şekil 3. Migren tedavisinde girişimsel işlemler algoritması.....	38
Şekil 4. Periferik sinir blokajı uygulama bölgeleri	40
Şekil 5. Migrende kullanılan nöromodülasyon yöntemleri ve endikasyonları	44



GRAFİK LİSTESİ

- Grafik 1.** Mig-SCog fark değerleri ile sözel bellek testi toplam puanı fark değerleri grafiği 81
- Grafik 2.** HİT-6 fark değerleri ile stroop testi renk söyleme süresi fark değerleri grafiği 81
- Grafik 3.** HİT-6 fark değerleri ile stroop enterferans süresi fark değerleri grafiği..... 82
- Grafik 4.** Ağrılı gün sayısı fark değerleri ile İz Sürme Testi B formu fark değerleri grafiği 82



ÖZET

Giriş ve Amaç: Migren, dünya genelinde önemli bir engellilik nedeni olarak kabul edilen, ataklarla seyreden kronik bir nörolojik hastalıktır. Özellikle kronik migren (KM) hastalarında, yalnızca ağrı değil, aynı zamanda dikkat, bellek, yürütücü işlevler gibi bilişsel alanlarda da bozulmalar görülebilmektedir. Bu bilişsel etkiler, hastaların sosyal ve mesleki yaşamlarını olumsuz yönde etkileyebilmekte, yaşam kalitesini düşürebilmektedir. Büyük oksipital sinir (GON) blokajı, son yıllarda migren tedavisinde giderek daha fazla tercih edilen girişimsel bir yöntem haline gelmiştir. GON blokajının baş ağrısı sıklığı ve şiddeti üzerindeki etkileri literatürde geniş biçimde araştırılmış olmakla birlikte, kognitif işlevler üzerindeki etkileri çalışılmamıştır. Bu çalışmada, kronik migren tanılı hastalarda GON blokajının kognitif performans üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, ICHD-3 tanı kriterlerine göre kronik migren tanısı almış, profilaktik tedavi kullanmayan 18-50 yaş aralığında, eğitim düzeyi en az 8 yıl olan 30 kronik migren hastası ve 30 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Hasta gruba bilateral GON blokajı uygulanmıştır. Kognitif değerlendirme, tedavi öncesinde, tedavinin 1. ve 3. aylarında yapılmıştır. Bilişsel işlevleri değerlendirmek amacıyla Montreal Bilişsel Değerlendirme (MOCA), Stroop Testi, İz Sürme Testi ve Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST) uygulanmıştır. Ayrıca migrenle ilişkili semptom yükünü ve yaşam kalitesini değerlendirmek için HIT-6, MIDAS, PHQ-9, ASC-12, Mig-SCog ve PUKİ ölçeklerinden yararlanılmıştır.

Bulgular: Tedavinin 1. ve özellikle 3. ay değerlendirmelerinde, kognitif testlerde anlamlı iyileşmeler gözlemlenmiştir. MOCA skorlarında genel bilişsel düzeyi yansıtan belirgin bir artış tespit edilmiştir ($p<0,001$). Stroop ve İz Sürme testleri, dikkat, işleme hızı ve yürütücü işlevlerde kayda değer gelişmeler göstermiştir ($p<0,05$). Sözel bellek testlerinde hem anlık bellek puanlarında hem de toplam puanlarda istatistiksel olarak anlamlı artış kaydedilmiştir ($p<0,05$). Bununla birlikte, HIT-6 ve MIDAS skorlarında anlamlı düşüş gözlenmiştir ($p<0,001$), bu durum baş ağrısı sıklığı ve şiddetinde azalmayı yansıtmıştır. Mig-SCog, PHQ-9 ve PUKİ gibi yardımcı ölçeklerde de iyileşme dikkat çekicidir ($p<0,001$). Auralı ve aurasız migren grubunda

ve ilaç aşırı kullanım öyküsü olan ve olmayan hastalar arasında bazı bilişsel alanlarda farklılıklar gözlemlenmiştir.

Sonuç: GON blokajı uygulaması, yalnızca baş ağrısı sıklığını ve şiddetini azaltmakla kalmayıp, migrenin bilişsel etkileri üzerinde de olumlu değişiklikler sağlayabilmektedir. Bu çalışma, kronik migrenin neden olduğu bilişsel bozulmaların girişimsel yöntemlerle geri döndürülebileceğini göstermesi açısından önemlidir. Bulgular, GON blokajının migren hastalarının yalnızca ağrısına değil, bilişsel işlevlerine de yönelik bütüncül bir fayda sağlayabileceğini ortaya koymaktadır. Bu doğrultuda, GON blokajı uygulamalarının sadece analjezik bir yöntem olarak değil, bilişsel rehabilitasyona katkı sağlayan bir girişimsel tedavi yaklaşımı olarak da değerlendirilmesi gerektiği hipotezini düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kronik migren, GON blokajı, Kognisyon

ABSTRACT

Introduction and Aim: Migraine is a chronic neurological disorder characterized by attacks and is recognized worldwide as a significant cause of disability. In patients with chronic migraine (CM) in particular, impairments are observed not only in terms of pain but also in cognitive domains such as attention, memory, and executive functions. These cognitive effects may negatively impact patients' social and professional lives, reducing their quality of life. Greater occipital nerve (GON) block has become an increasingly preferred interventional method in migraine treatment in recent years. While the effects of GON block on headache frequency and severity have been extensively investigated in the literature, its impact on cognitive functions has not been studied. This study aimed to evaluate the effect of GON block on cognitive performance in patients diagnosed with chronic migraine.

Materials and Methods: The study included 30 chronic migraine patients diagnosed according to ICHD-3 criteria, aged between 18 and 50 years, with at least 8 years of education and not using prophylactic treatment, as well as 30 healthy controls. Bilateral GON block was applied to the patient group. Cognitive assessment was performed before treatment and at the 1st and 3rd months of treatment. To evaluate cognitive functions, the Montreal Cognitive Assessment (MOCA), Stroop Test, Trail Making Test, and Öktem Verbal Memory Processes Test (SBST) were used. Additionally, to assess migraine-related symptom burden and quality of life, the following scales were utilized: HIT-6, MIDAS, PHQ-9, ASC-12, Mig-SCog, and PSQI.

Results: Significant improvements were observed in cognitive tests at the 1st and especially at the 3rd month of treatment. MOCA scores showed a marked increase reflecting overall cognitive level ($p<0,001$). The Stroop and Trail Making Tests demonstrated notable improvements in attention, processing speed, and executive functions ($p<0,05$). In verbal memory tests, statistically significant increases were recorded both in immediate recall scores and total scores ($p<0,05$). Moreover, significant decreases were observed in HIT-6 and MIDAS scores ($p<0,001$), reflecting reductions in headache frequency and severity. Improvements were also notable in

secondary scales such as Mig-SCog, PHQ-9, and PSQI ($p < 0.001$). Differences were observed in some cognitive domains between patients with and without aura, and between those with and without a history of medication overuse.

Conclusion: GON block not only reduces the frequency and severity of headaches but also provides positive changes in the cognitive effects of migraine. This study is important as it demonstrates that cognitive impairments caused by chronic migraine can be reversed through interventional methods. The findings suggest that GON block may offer holistic benefits, addressing not only pain but also cognitive function in migraine patients. Accordingly, GON block should be considered not only as an analgesic method but also as an interventional treatment approach contributing to cognitive rehabilitation.

Keywords: Chronic migraine, GON block, Cognition

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Migren, şiddetli baş ağrısı ile birlikte çeşitli nörolojik ve otonomik semptomlarla karakterize, ataklarla kendini gösteren en yaygın kronik nörolojik rahatsızlıklardan biridir. Migrenin multifaktöriyel ve poligenik bir hastalık olduğu bilinmektedir (1). Genel popülasyonda %15-20 prevalansa sahiptir. Avrupa’da migren prevalansı yaklaşık %15, Amerika kıtasında ise %10 olarak bildirilmiştir (2, 3). Ayrıca, migren kadınlarda erkeklere kıyasla 2-3 kat daha sık görülmektedir. 2019 yılında migrenin küresel prevalansı yaklaşık 1,1 milyar vaka olarak tahmin edilmiştir (4).

Kronik migren, en az üç aydır devam eden ve ayda en az 15 gün süren baş ağrılarının varlığıyla tanımlanır; bu günlerin en az sekizinde migren tipi ağrılarının görülmesi gerekir. Genellikle, epizodik migrenin zamanla kronik forma dönüşmesiyle ortaya çıkar. Bu dönüşümde ilaç aşırı kullanımı önemli bir risk faktörü olarak öne çıkmaktadır. Küresel ölçekte, kronik migrenin genel prevalansının yaklaşık %1,4 ila %2,2 arasında olduğu tahmin edilmektedir (2, 5).

2019 Hastalıkların Küresel Yüğü Çalışması’ndan elde edilen bulgulara göre migren, dünyadaki engellilik nedenleri arasında ikinci, genç kadınlar arasında ise birinci sıradadır (5, 6).

Bilişsel bozukluk, son yıllarda migren hastaları arasında önemli bir sorun olarak dikkat çekmektedir. Migrende bilişsel semptomlar ağrıdan sonra atakla ilişkili en büyük ikinci engellilik nedeni olarak bildirmektedir (7). Birçok klinik çalışma, migren atakları sırasında bilişsel performansın kötü olduğunu ortaya koyarken, interiktal döneme ait veriler ise çelişkilidir. Klinik tabanlı çalışmaların çoğunda, migren hastalarının ataklar arasında da bilişsel işlevlerinde bozulma gözlemlenmiştir. Etkilenen bilişsel alanlar arasında bilgi işleme hızı, dikkat, yürütücü işlevler, sözel ve sözel olmayan bellek ile dil becerileri yer almaktadır. Nörofizyolojik, görüntüleme ve farmakolojik çalışmalar, migrenle ilişkili bilişsel bozukluklara dair klinik bulguları desteklemektedir (6, 8).

Migren tedavisi akut ve profilaktik tedavi olarak ikiye ayrılır. Akut tedavide amaç atakları hızlı ve etkili bir şekilde tedavi etmek, tekrarını önlemek ve hastanın günlük işlevselliğini geri kazandırmaktır. Profilaktik tedavide ise temel amaç atakların sıklığını, süresini ve şiddetini azaltarak hastanın yaşam kalitesini yükseltmek, migrene bağlı engelliliği en aza indirmek ve ilaç aşırı kullanımını önlemektir. Ay boyunca çok sayıda migren atağı geçiren ve/veya bu ataklar nedeniyle günlük yaşamı olumsuz etkilenen bireylerde, profilaktik tedavilere geçiş düşünülmelidir (9, 10).

Migrenin akut ataklarının tedavisinde genellikle basit ağrı kesiciler, nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar, antiemetikler, triptanlar, ergot türevleri opioidler, nöroleptikler, CGRP (kalsitonin geni ilişkili peptit) reseptör antagonistleri ve ditanlar tercih edilmektedir. Profilaktik tedavide ise beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, anti nöbet ilaçlar, antidepresanlar, serotonin antagonistleri, CGRP antagonisti monoklonal antikorlar ve gepantlar gibi ilaçların yanı sıra bazı girişimsel yöntemler de kullanılabilir (9, 10). Son yıllarda migren tedavisinde girişimsel yöntemlerin kullanımı artış göstermektedir. Özellikle profilaksi amacıyla botulinum toksin enjeksiyonları ve periferik sinir blokajları gibi yöntemlere başvurulabilmektedir (11).

Periferik sinir blokajları uygulamalarında lokal anestezi sinir trasesine enjekte edilir. Migrende en yaygın kullanılan periferik blokaj yöntemi büyük oksipital sinirin (GON) blokajıdır. GON, ikinci servikal sinirin dorsal ramusunun medial dalı olarak ortaya çıkar. Obliquus capitis inferior kasının altından ve semispinalis kasından geçerek yukarı doğru ilerleyerek verteks bölgesine kadar posterior kafa derisini innerve eder. GON blokajında ağrının baskılanmasının duyuşal liflerin selektif olarak bloke edilmesiyle motor fonksiyonların korunmasına ve sonrasında ikinci nöronlar aracılığıyla trigeminoservikal kompleks üzerinde merkezi ağrı modüle edici etkiler oluşturmaya bağlı olduğu düşünülmektedir. GON blokajının uygulanış tekniği, kullanılan lokal anestezi madde ve dilüsyon oranı hakkında ortak bir fikir birliği olmamakla beraber migrende etkinliğine dair literatürde birçok çalışma mevcuttur (12-15).

Literatürde GON blokajının etkinliğine yönelik yapılmış olan çalışmalar genellikle atak sıklığı ve profilaktik kullanımının güvenilirliği üzerinedir (12-15). GON

blokaının kronik migren hastalarında ortaya çıkan bilişsel semptomları üzerine yapılmış bir çalışma yoktur. Çalışmamızda kronik migren hastalarının tedavi ncesi, GON blokaj tedavisinde birinci ve üçüncü aylarda kognitif fonksiyonlarını değerlendirmek için Montreal Bilişsel Değerlendirme (MOCA), Stroop Testi, İz Sürme Testi ve ktem Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST) uygulaması yapılarak tedavi ile kognisyon arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı amaçladık.

Tedaviye yanıt değerlendirmesinde ise Baş Ağrısı Etki leği (HİT-6), Migren Dizabilite Değerlendirme Formu (MİDAS), Migren Subjektif Bilişsel Bozukluk Testi (Mig-SCog), Allodini Semptom Kontrol Listesi-12 (ASC-12), Hasta Sağlık Anketi-9 (PHQ-9) ve Pittsburgh Uyku Kalitesi leği(PUKİ) kullanılarak kognitif fonksiyonlar ve migren ilişkisinde GON blokajı tedavisini çok yönlü ele almayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MİGREN TANIMI

Migren, şiddetli baş ağrısı ile birlikte çeşitli nörolojik ve otonomik semptomlarla karakterize, ataklarla kendini gösteren en yaygın kronik nörolojik rahatsızlıklardan biridir. Primer baş ağrıları sınıflamasında yer alan migren, çoğunlukla tek taraflı, 4-72 saat süren, genellikle bulantı veya kusmanın eşlik ettiği, fotofobi, fonofobi ile ilişkili, orta ile şiddetli baş ağrısı ataklarıyla karakterize baş ağrısı türüdür (1). Migrenin multifaktöriyel ve poligenik bir hastalık olduğu bilinmektedir.

1985 yılında International Headache Society(IHS) baş ağrısı konusunda ortak dil oluşturma amacıyla sınıflandırma komitesi kurmuştur. Bu komite baş ağrıları için tanı ölçütleri oluşturmuş literatüre yeni baş ağrısı türleri ve yeni ölçütler katarak “The International Classification of Headache Disorders”(ICHD) ölçütlerini yayınlamışlardır. En son güncellenmiş hali olan ICHD-3 2018 yılında yayınlanmıştır (16). ICHD-3’e göre baş ağrıları üç ana bölümde incelenmiştir. Migren, primer baş ağrısı kategorisindedir.

Tablo 1. ICHD-3 baş ağrısı sınıflandırması (16)

A. Primer Baş ağrıları	B.Sekonder Baş ağrıları	C.Ağrılı kraniyal nöropatiler, diğer yüz ağrıları ve diğer baş ağrıları
1. Migren 2. Gerilim-tipi baş ağrısı 3. Trigeminal otonomik sefalaljiler 4. Diğer primer baş ağrısı bozuklukları	5. Kafa ve/veya boyun travmasına veya yaralanmasına bağlanan baş ağrısı 6. Kraniyal ve/veya servikal vasküler bozukluklara bağlanan baş ağrısı 7. Vasküler olmayan intrakraniyal bozukluklara bağlanan baş ağrısı 8. Madde (kullanımı) ya da çekilmesine bağlanan baş ağrısı 9. Enfeksiyona bağlanan baş ağrısı 10. Homeostaz bozukluğuna bağlanan baş ağrısı 11. Kraniyum, boyun, gözler, kulaklar, burun, sinüsler, dişler, ağız ya da diğer fasiyal veya servikal yapıların bozukluklarına bağlanan baş veya yüz ağrısı 12. Psikiyatrik bozukluklara bağlanan baş ağrısı	13. Kraniyal sinirlerin ağrılı lezyonları ve diğer yüz ağrıları 14. Diğer baş ağrısı bozuklukları

2.2. MİGRENİN TARİHÇESİ

Migren, insanlık tarihinde bilinen en eski hastalıklardan biridir. Migrene ait en eski vakalar M.Ö. 3000'de Eski Mısırlılar tarafından kaydedilmiştir. M.Ö. 400 civarında Hipokrat, aura dediğimiz parlak ışıklar veya bulanık görme gibi migrenden önce ortaya çıkabilen vizuel bozukluklardan bahsetmiştir. Kusma ve ardından hastaların hissettiği rahatlamaı da tanımlamıştır. Migrenle ilgili klinik gözlemlerini bilimsel olarak belgeleyen ilk kişi olmakla beraber hastalığı batıl inançlardan kurtarmıştır (4, 17).

Kapadokyalı Aretaeus (M.S. 30-90) baş ağrıları için ilk resmi sınıflandırmalardan birini yapmıştır. Baş ağrılarını üç ana türe ayırmıştır. Bunlar hafif ve kısa süreli bir baş ağrısı olan sefalji, kronik ve daha şiddetli bir baş ağrısı türü olan sefalopati ve başın bir tarafında paroksizmal bir baş ağrısı olan hemikraniyadır. Galen (M.S. 129-216) başın neredeyse yarısını etkileyen şiddetli bir ağrıdan bahsetmiştir. Hipokrat gibi Galen de migrenlerin mideden başa yükselen buharlardan kaynaklandığına inanıyordu (17).

İbn-i Sina, migreni, yemek alışkanlıkları, ses ve ışığın migren sırasında hissedilen ağrıyı kötüleştirdiğinden bahsettiği tıp ders kitabı “El Qanoon fel teb (Tıbbın Kanunu)”de tanımlamıştır. Bu hastaların, atak geçene kadar karanlık ortamda yalnız başlarına dinlenme eğiliminde olduklarını anlatmıştır. Bu tür baş ağrılarının menopoz sırasında, doğumdan sonra veya dismenore ile ortaya çıktığına işaret ederek migren ile hormonlar arasında bir ilişki olduğunu belirten kişi Ebu Bekir Muhammed İbn Zekeriya Râzi'dir (18).

1712'de Londra'da yayınlanan "Bibliotheca Anatomica, Medica, Chirurgica"da migren, diğer major baş ağrısı tipleriyle birlikte tanımlanmıştır.

1873'te Edward Liveing, migrenin “optik sinirden gelişen sinir fırtınalarından” kaynaklandığını öne sürdü. 1898'de Moebius, "parenkimanın efendi, dolaşımın ise hizmetçi olduğunu" ve migren atağının oluşması için hem beyin hem de vasküler işlev bozukluklarının gerekli olduğunu belirtmiştir (19).

20.yüzyıl başlarında ise migrenin aura fazının serebral arterlerde vazokonstriksiyona; baş ağrısının ise vasküler yapılardaki dilatasyona bağlı oluştuğunu ileri süren “vasküler teori” sık sık tartışılmıştır(19).

1930'ların sonlarında Graham ve Wolff, ergotamin tartının migreni hafifletebileceğini bildirmiştir. Tartın aslında vazokonstriksiyonuna neden olarak rahatlama sağladığı bulunmuştur. 1950'de Harold Wolff, serebral damar anormalliklerinin migrenle ilişkili olduğunu öne sürmüştür (20).

Leao 1944'te, Olesen ve Lauritzen ise 1981'de migrende serebral hemodinamiyi incelemiş ve migren patogeneğinde nörojenik teoriyi ortaya atmışlardır. Nörojenik teori; aura döneminde raphe nükleusundan ve lokus ceruleustan köken alan deşarjlar nedeniyle bölgesel kan akımının azaldığını, hipoperfüzyon sonucunda nöronal depresyon oluştuğunu öne sürmektedir. Nöronal düzeyde oluşan bu depresyonun anteriora doğru yayılarak “Kortikal Yayılan Depresyon”a neden olduğu söylenmiştir (21).

Son yetmiş yıl içinde çeşitli teoriler ortaya atılmış olup özellikle vasküler-nöronal etkileşimler, nörotransmitter dengesizlikleri, iyon kanalı işlev bozuklukları ve reseptör anormallikleri üzerinde durulmuştur. Ayrıca, nörojenik inflamasyon mekanizmaları ve migren tetikleyicileri de incelenmeye devam etmektedir.

2.3. MİGRENİN EPİDEMİYOLOJİSİ

Migren dünya çapında en sık karşılaşılan nörolojik hastalıklardan biri olup genel popülasyonda %15-20 prevalansa sahiptir. 2019 yılında migrenin küresel prevalansı yaklaşık 1,1 milyar vaka olarak tahmin edilmiştir (4).

Migrenin bir yıllık prevalansı dünya genelinde %15 olarak belirlenmiştir. En yüksek oranlar %25-35 ile Güney Asya'da, en düşük oran ise %9 ile Çin'de görülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün Dünya Baş Ağrısı Bozuklukları ve Kaynakları 2011 çalışmasına göre, Avrupa'da migren prevalansı yaklaşık %15, Amerika kıtasında ise %10 olarak bildirilmiştir. Ayrıca, migren kadınlarda erkeklere

kıyasla 2-3 kat daha sık görülmektedir (22). Küresel ölçekte, kronik migrenin genel prevalansının yaklaşık %1,4 ila %2,2 arasında olduğu tahmin edilmektedir (2).

Migren insidansı için çalışma verileri prevalans çalışmalarına göre daha zayıftır. Yıllık migren insidansı, 12 yıllık bir Danimarka çalışmasında tüm grupta %0.8 olarak hesaplanmış, en yüksek oran ise %1.38 ile 25-34 yaş aralığında tespit edilmiştir. Bu yaş grubunda kadınlarda %2.28, erkeklerde %0.65 oranı ile kadınlarda migrenin erkeklere göre 3.5 kat daha sık olduğu belirlenmiştir (3).

Baykan ve arkadaşları 2012 yılında Türkiye'de migren insidansına yönelik yaptıkları çalışmada migren insidansı, 2563 migren öyküsü olmayan birey arasında yıllık %2.38 (kadınlarda %2.98, erkeklerde %1.93) olarak tahmin edilmiştir. Ancak risk altındaki nüfus yalnızca baş ağrısı olmayan kişiler olarak tanımlandığında, migren insidansı yıllık %1.99'a düşmüştür. Kadınlarda migren insidansının en yüksek olduğu yaş grubu 30-34 yaş grubu ise erkeklerde bu oranın en yüksek olduğu grup 40-44 yaş arasındır. İlaç aşırı kullanımına bağlı olmayan kronik migren insidansı %0.066, ilaç aşırı kullanımına bağlı kronik migren insidansı ise %0.259 olarak belirlenmiştir (23).

Migrenin başlangıç yaşı genellikle 15 ile 25 yaş arasındadır. Ancak, bebeklik döneminde veya 80 yaş sonrasında başlayan vakalar da bildirilmiştir. Puberteden önce migren prevalans oranı 1:1'e yakınken puberte sonrası bu oran giderek artmaya başlar. 18-29 yaş aralığında prevalansta kadın erkek oranı 3.25:1'e kadar yükselir (23).

2019 Hastalıkların Küresel Yüğü Çalışması'ndan elde edilen bulgulara göre migren, dünyadaki engellilik nedenleri arasında ikinci, genç kadınlar arasında ise birinci sıradadır. Engellilik üzerinde etkili olan başlıca faktörler arasında migren ağrılarının şiddetinin yüksek olması, ağrıyla birlikte görülen bulantı, kusma, ışık ve sese karşı hassasiyet gibi belirtiler, atakların birkaç gün sürebilmesi, haftada ortalama bir kez yaşanan atak sıklığı ve migrenin toplumda oldukça yaygın bir hastalık olması yer almaktadır (5).

2.4. MİGRENİN PATOFİZYOLOJİSİ

Migren, beyindeki primer nöronal disfonksiyonun tetikleyiciler eşliğinde çeşitli biyokimyasal ve elektrofizyolojik değişikliklere ortaya çıkan kompleks bir baş ağrısı türüdür. Migren, yalnızca ağrı ile sınırlı kalmayıp, farklı eşlik eden semptomlarla kendini gösterebilir. Migrenin şiddeti, süresi, atak sıklığı ve tedavilere verdiği yanıt hastadan hastaya farklılık gösterir. Bazı kişilerde zamanla kronik hale gelirken, bazılarında belirli dönemlerden sonra tamamen ortadan kalkabilir. Bu durum, migrenin tek bir mekanizmayla açıklanamayacağını ve oldukça karmaşık bir patofizyolojiye sahip olduğunu gösterir (24, 25).

Migrenin oluşum mekanizmasını açıklamak için yıllar içinde çeşitli teoriler öne sürülmüştür. Başlangıçta, migrenin temelinde vasküler mekanizmaların rol aldığı düşünülmektedir. Ancak zaman içinde trigeminal sinirin ve merkezi sinir sisteminin daha fazla etkili olduğu hipotezleri ön plana çıkmıştır. Günümüzde, migren ataklarının bireysel farklılıklar içerebileceği ve farklı biyolojik mekanizmalar tarafından tetiklenebileceği görüşü yaygın olarak kabul görmektedir (25).

Migrenin vasküler teorisi ilk kez Graham ve Wolff tarafından ortaya atılmıştır. Bu teoriye göre, migren ağrısı esas olarak vazodilatasyon sonucu ortaya çıktığı öne sürülmüştür. Serotonin salınımının kortikal damarlar üzerinde güçlü bir vazokonstriksiyona yol açtığı, bunun da aura oluşumuna neden olduğu öne sürülmüştür. Bunu takip eden süreçte, meydana gelen refleks vazodilatasyonun, biyokimyasal reaksiyonları tetikleyerek migren ağrısına neden olduğu düşünülmüştür (19, 26).

Daha sonra Moskowitz tarafından öne sürülen trigeminovasküler teori ise, migren ağrısının asıl kaynağının trigeminal sinirin aktivasyonu olduğunu savunmuştur (27). Bu teoriye göre, trigeminal sinirin uyarılması, serebral damarlarda vazodilatasyona ve buna bağlı nörojenik inflamasyon gelişmesine neden olmaktadır. Ancak, daha sonra yapılan görüntüleme çalışmalarında, migren hastalarında serebral kan akışında anlamlı bir artış veya belirgin bir vazodilatasyon gözlenmemesi, bu teorilerin eksik yönleri olduğu kanaatini oluşturmuştur (26, 28). Trigeminovasküler

teori, migrenle ilişkili biyokimyasal süreçlerin araştırılmasına da önemli bir katkı sağlamıştır. Bu sayede serotonin ve CGRP migren patofizyolojisindeki kritik rolü ortaya konmuştur (29).

Trigeminal sinir ve ganglionu nosiseptif özellikte olması migren ağrısının oluşumunu büyük ölçüde açıklayabilir. Migren ataklarında her zaman prodrom, aura veya postdrom fazlarının görülmemesi, trigeminal ganglionun hem endojen hem de ekzojen faktörlerle uyarılabileceğini düşündürmektedir (29). Trigeminal sinir A δ -lifleri ve C-lifleri olmak üzere iki tür lif içermektedir. A δ -lifleri daha kalın ve miyelinli olduğundan ağrıyı hızlı iletirken, C-lifleri daha ince ve miyelinsiz olduğu için yavaş ağrı iletiminden sorumludur. Migren ağrısının gelişiminde esas olarak A δ -lifleri sorumlu tutulmaktadır ve bu liflerin CGRP reseptörleri açısından zengin olduğu bilinmektedir. C-liflerinin ise CGRP üretiminden sorumlu olduğu düşünülmektedir (30).

CGRP'nin salınımı, inflamasyon sürecini ve nörotransmitterlerin salgılanmasını başlatmaktadır. Bu nörotransmitterlerden biri olan nitrik oksit (NO) inflamatuvar süreçleri tetiklerken hem de ağrı mekanizmasında önemli bir rol oynayan Substans P, Nörokinin A ve PACAP (Pituiter adenilat siklaz aktivatör polipeptid) gibi diğer nörotransmitterlerin salınımını uyarır. Yapılan çalışmalar, trigeminal siniri çevreleyen glial hücrelerde NO salınımının arttığını göstermiştir. Ayrıca, NO ve CGRP arasında pozitif feedback olduğu bilinmektedir. Bu durum, migren ağrısının zaman içinde şiddetlenmesini açıklayabilir (30).

Migrenin santral sinir sistemi ile ilişkili olabileceği düşüncesi, bu alandaki araştırmalar arttıkça daha fazla destek bulmuştur. Trigeminal sistemin migrenle ilişkisi net bir şekilde ortaya konmuş olsa da görsel auraların oluşum mekanizmasını açıklamakta yetersiz kalmıştır.

1945 yılında Morrison ve Leo tarafından tanımlanan kortikal yayılan depresyon (KYD) kavramı, migrenin santral patofizyolojisini açıklamak için önemli bir model haline gelmiştir. KYD migrenin aura fazının altında yatan fizyolojik mekanizma olduğu düşünülmektedir. KYD, beyin belirli bir bölgesinde ortaya çıkan

elektiriksel aşırı uyarılma dalgası ve bunu takip eden inhibisyon süreci olarak tanımlanabilir. Bu süreç, beyin dokusunda hipoksiye ve nöronal aktivitede değişikliklere neden olur (31). KYD, glial ve nöronal hücre zarlarının aşırı depolarizasyonu ile karakterizedir ve iyonik dengelerin bozulmasına, hücre dışı potasyum seviyelerinin artmasına, glutamat salınımına ve beyin kan akışında önce kısa süreli bir artışı takiben azalmasına neden olur. KYD, tüm nöron ve glia hücrelerini etkileyen gri cevher boyunca yayılma hızı dakikada 2–6 mm arasında oluşan bir depolarizasyon ve buna eşlik eden nöronal aktivitede depresyon dalgasıdır (31, 32). Bu hız insanlarda aura sırasında görülen fortifikasyon spektrumu ve serebral oligemi hızı ile benzerlik gösterir. KYD dalgasının bölgesel kan akımında bir azalma ile izlendiği manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve birçok non-invaziv metod ile gösterilmiştir (31).

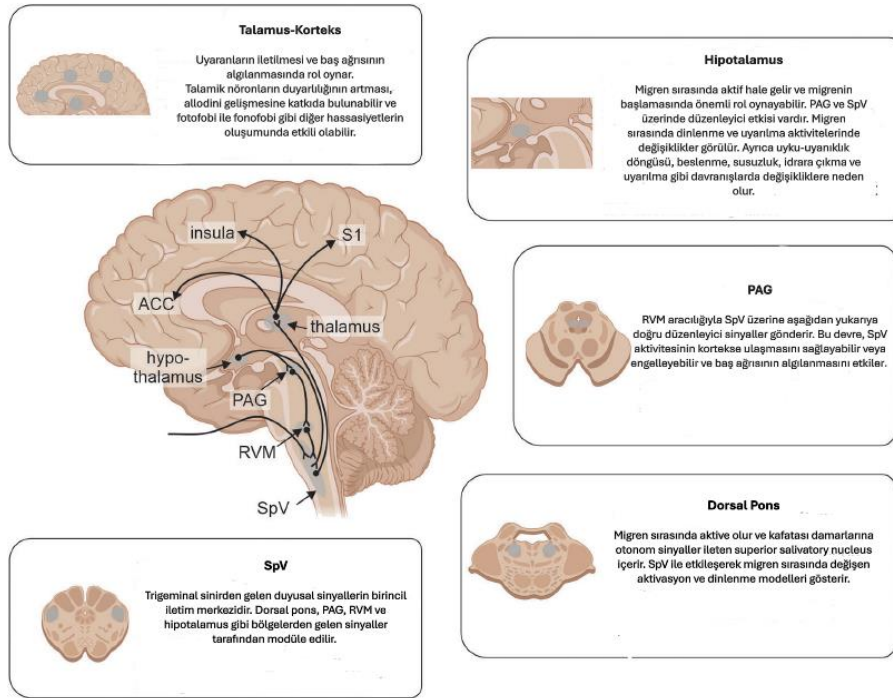
KYD'nin başlaması için, serebral korteksteeki eksitabilitede değişiklik olması gerekmektedir. Glial hücreler de migrende kortikal eksitabilite değişiminde anahtar rol oynarlar. KYD'nin patogeneğinde glutamatın kontrolsüz salınımının önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Bu salınım, voltaj kapılı kalsiyum kanalları tarafından düzenlenen hücre içi kalsiyum girişine bağlıdır. Ayrıca, sinaptik glutamatın astrositler tarafından uzaklaştırılması, sodyum-potasyum ATPaz ($\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPaz}$) pompalarının aktivitesi ile sağlanır. Astrositlerde primer eksprese edilen Na^+/K^+ ATPaz mutasyonun, ailesel hemiplejik migren tip 2 (FHM2) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu mutasyonlar, aşırı glutamat nörotransmisyonuna, artmış nöronal uyarılabilirliğe ve KYD eşliğinin düşmesine neden olmaktadır (33, 34).

2001 yılında Hadjikani tarafından yapılan fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) çalışmalarında, görsel aura yaşayan hastalarda oksipital lobdan başlayarak korteks boyunca kan oksijenasyon seviyesinin düştüğü gözlemlenmiştir. Bu bulgu, migren aurasının KYD ile ilişkili olduğunu güçlü bir şekilde desteklemektedir. Görsel uyaranlar da migrenli bireylerde primer görsel korteks ve lateral genikulat nükleus gibi diğer görme yolağında daha güçlü aktivasyona yol açmaktadır. Bu artmış aktivasyon, özellikle aura ile seyreden migreni olan bireylerde belirgindir ve onların KYD 'ye ve görsel auralara karşı daha hassas olmalarıyla tutarlıdır (35)

Aurasız migrenin KYD ile ilişkili olup olmadığı uzun süre tartışılmıştır. Yapılan bazı çalışmalar, aurasız migren hastalarında da KYD dalgalarının görüldüğünü ortaya koyarak “sessiz KYD” olarak adlandırmışlardır. Ancak, bu mekanizmanın her aurasız migren hastasında geçerli olup olmadığı hala kesinlik kazanmamıştır. Aurasız migrende, kortikal yayılma depresyonunun bilinçli olarak algılanmayan alanlarda ortaya çıktığı öne sürülmektedir (31).

KYD modeli, migrenin bazı yönlerini açıklasa da özellikle prodromal semptomların nasıl ortaya çıktığı konusunda yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle, migrenin yalnızca kortekste değil, santral sinir sisteminin farklı bölgelerinde de oluşabileceği düşünülmektedir. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) görüntüleme çalışmalarına göre, migren ağrısı sırasında ve öncesinde beyin sapında, özellikle dorsal rostral pons bölgesinde aktivite artışı gözlenmiştir. İlginç bir şekilde, sumatriptan gibi ağrı kesici ilaçlar ağrıyı ve fotofobiyi hafifletmesine rağmen, dorsal ponstaki aktivasyonu ortadan kaldırmamaktadır (36, 37).

Hipotalamus da migrenle yakından ilişkili bir bölge olarak görülmektedir. Bazı çalışmalarda, migren atağı başlamadan 24-48 saat önce hipotalamik aktivitede belirgin bir artış saptanmıştır. Fonksiyonel görüntüleme çalışmaları da migrenli bireylerin beyninin, ataklar arasındaki interiktal dönemde bile duyuşal uyaranlara karşı aşırı duyarlı olduğunu göstermektedir. Migrenli bireylerde uyaranlarla tetiklenen aktivasyon paternleri, ağrıyı kolaylaştıran beyin bölgelerinde daha güçlü aktivasyon ve ağrıyı inhibe eden bölgelerde daha düşük aktivasyon göstermektedir. Bu bulgular, migrenli bireylerin ataklar arasında ağırlı uyaranlara karşı yüksek duyarlılığını ve atak sırasında merkezi sensitizasyon ve allodini gelişimine yatkınlığını açıklayabilir. Bu bulgu, migrenin yalnızca ağrı aşamasına odaklanmak yerine, tüm süreç boyunca beyindeki değişiklikleri anlamının önemli olduğunu göstermektedir (37, 38).



Spinal trigeminal çekirdek (SpV), periaküduktal gri madde (PAG), rostral ventromedial medulla (RVM) ve dorsal pons. Yüksek düzeyde ağrı işleme: hipotalamus, talamus, anterior singulat korteks (ACC), insula ve birincil somatosensoryel korteks (S1). Chronic Migraine Pathophysiology and Treatment: A Review of Current Perspectives'ten alıntılanarak düzenlenmiştir (37).

Şekil 1. Migren mekanizmasında yer alan beyin bölgeleri ve değişiklikleri

2.5. MİGREN VE GENETİK

Migrenin kesin etiyolojisi tam olarak açıklanamamış olsa da genetik yatkınlığın hastalığın gelişimi üzerindeki etkisi giderek daha fazla kabul görmektedir. Yapılan epidemiyolojik ve moleküler genetik çalışmalar, migrenin kalıtsal bileşenlere sahip olduğunu ve birçok genin bu hastalığın oluşumunda rol oynayabileceğini göstermektedir (39).

Ailevi ve ikiz çalışmaları, migrenin kalıtsal özelliklere sahip olduğunu göstermiştir. Migrenli kişilerin birinci derece yakınlarında hastalığın görülme olasılığı, genel popülasyona göre 2-3 kat daha yüksektir. Auralı migrenin kalıtsallığı %65-70 oranlarında tahmin edilirken, aurasız migrenin kalıtsallık oranı %40-50 civarındadır. Moleküler genetik çalışmalar, migrenle ilişkili birçok geni tanımlamıştır (39, 40).

Ailesel Hemiplejik Migren (FHM)'de kanalopatiler, üç ana tipin sorumlusudur:

Tip 1, 19p13 kromozomunda yer alan CACNA1A genindeki mutasyonlar nedeniyle oluşur (voltage-gated kalsiyum kanal $\alpha 1A$ -alt birimi) .

Tip 2, 1q23 kromozomunda yer alan ATP1A2 genindeki mutasyonlar nedeniyle oluşur (ATPaz, Na^+/K^+ taşıma $\alpha 2$ -alt birimi) .

Tip 3, SCN1A genindeki mutasyonlar nedeniyle oluşur (voltaj kapılı sodyum kanal tip 1 α -alt birimi). PRRT2 genindeki mutasyonlar olası bir neden olarak kabul edilmektedir . PRRT2, SNAP25 (sinaptik sinir ilişkili protein 25) ile etkileşime giren bir protein kodlar ve bu, voltaj kapılı kalsiyum kanal düzenlemesinde rol oynayabilir. Ayrıca SLC4A4 genindeki mutasyonlar ailesel migren formlarıyla ilişkilendirilmiştir (41).

MELAS:MELAS, mitokondriyal ensefalopati, laktik asidoz ve felç benzeri epizodlar ile karakterize bir sendromdur. Bu multisistemik bozukluk, maternal kalıtım ile geçer ve tekrarlayan auralı migren ile kendini gösterebilir (42) .

CADASIL:CADASIL, 19. kromozomda bulunan NOTCH3 genindeki mutasyonlardan kaynaklanan, otozomal dominant kalıtım gösteren bir anjiyopatidir. CADASIL'de, auralı migren yaklaşık %50 hastada görülebilir (42) .

Genom düzeyinde ilişkisel (GWAS) çalışmalarından elde edilen bulgulara göre *MEF2D*, *TGFB2*, *PHACTR1*, *ASTN1*, *TRPM8* ve *LRP1* gibi genler, aurasız migren yatkınlığıyla ilişkili bulunmuştur. *MTDH* geni, auralı migrenle ilişkili olarak belirlenmiştir.

Bu genler, nörotransmitter salınımı, iyon kanallarının düzenlenmesi ve beyin damarlarının kontrolü gibi mekanizmalarla migrenin gelişimine katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür. Genetik yatkınlığa ek olarak, epigenetik mekanizmalar da migren patogeneğinde önemli bir rol oynar. DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve mikroRNA'ların ekspresyonundaki değişiklikler, migrenin

ortaya çıkma riskini etkileyebilir. Çevresel faktörler epigenetik değişiklikler üzerinden gen ekspresyonunu değiştirerek migren ataklarını tetikleyebilir (40).

2.6. MİGREN KLİNİĞİ

Migren ağrısının beynin hangi bölgesinden ve nasıl başladığı tam olarak bilinmemektedir. Ayrıca, migrenin farklı evrelerinde hangi beyin bölgelerinin aktif olduğu da net değildir (24).

Migren başlıca prodrom, aura, baş ağrısı ve postdrom olarak dört klinik evreye ayrılabilir. Her evre, karmaşık ve değişken semptomlardan oluşan bir spektrumla karakterizedir (43, 44).

2.6.1. Prodrom Evresi

Migrenli hastaların yaklaşık %60'ında, baş ağrısından saatler ya da günler önce çeşitli ön belirtiler görülebilmekle beraber bu semptomlar kişiden kişiye farklılık gösterebilir. Prodrom evresi hipotalamus aktivasyonu ile bağlantılıdır. Bu dönemde dopamin gibi nörotransmitterlerin rol oynadığı düşünülmektedir. En yaygın prodromal belirtiler arasında yorgunluk, dikkat dağınıklığı, fotofobi, fonofobi, üşüme, depresif ruh hali, aşırı uyku hali, esneme, huzursuzluk, öfori, hiperaktivite, disfazi, iştahsızlık, belirli yiyeceklere aşırı istek, susuzluk hissi, sık idrara çıkma, diyare ve konstipasyon yer almaktadır (34).

Prodrom fazı santral sinir sisteminde başlar. Tetiklenmiş ve spontan atakları inceleyen bir PET çalışmasında, prodrom fazının en erken aşamasında hipotalamusun posterior ve lateral bölgeleri ve bu bölgelere komşu ventral tegmentumda aktivasyon gözlemlenmiştir (34, 45). Bu bölgelerin ve bunların limbik sistemle olan merkezi bağlantılarının aktivasyonu, migrenin genellikle homeostaz değişiklikleriyle (örneğin, uyku-uyanıklık döngüsündeki bozulmalar, öğün atlamaları) tetiklendiğini ve prodrom fazında görülen bazı semptomları (örneğin, esneme, poliüri, yiyecek isteği ve ruh hali değişiklikleri) açıklayabilir. Ayrıca, prodrom fazında periaquaduktal gri madde ve dorsal ponsta, noradrenerjik locus coeruleus ve serotonerjik dorsal raphe çekirdeği

bölgesinde selektif aktivasyon gözlenmiştir. Bu bölgeler, duyuusal uyanların (örneğin, ışık, ses) şiddetinin düzenlenmesi, beyin perfüzyonu, nosisepsiyon ve kortikal ile subkortikal nöronlar ve glial hücrelerin uyarılabilirliği açısından kritik rol oynar (38). Bu bölgelerin etkilenmesi, ataklar esnasında gözlemlenen beyin kan akışı değişikliklerini, çevresel duyuusal uyanların algılanmasındaki artışı, kortikal uyarılabilirlik değişikliklerini ve trigeminal nosisepsiyonun kolaylaştırılmasını veya disinhibisyonunu açıklayabilir (34, 46).

2.6.2. Aura Evresi

Migren hastalarının üçte birinde baş ağrısı başlangıcından 5-60 dakika önce ortaya çıkan geçici pozitif ya da negatif nörolojik disfonksiyonla karakterize aura görülür. Aura evresinde, beyin korteksinde, kan dolaşımında ve nörovasküler entegrasyon süreçlerinde değişiklikler meydana gelir. Pozitif semptomlar, merkezi sinir sistemi nöronlarının uyarılabilirlik artışından kaynaklanır. Negatif semptomlar, işlev eksikliğini veya kaybını gösterir. Pozitif semptomlar, parlak ışık çizgileri, geometrik şekiller, tinnitus, parestezi ve allodiniyi kapsar. Negatif semptomlar ise görme, işitmede azalma ve hipoestezi şeklinde kendini gösterebilir (35).

Auralı migren hastalarının %90'ından fazlasında görülen en yaygın aura türü görsel auralardır ve her iki gözü birden etkiler. En sık rastlanan pozitif görsel belirti, parlak veya zikzaklı kenarlara sahip, görme alanında eksiklik oluşturan sintilasyonlu skotomdur. En yaygın negatif belirti ise görme alanı kaybıdır. Genellikle negatif semptomları (skotom) pozitif belirtiler (sintilasyon) takip eder. Ayrıca ışık çakmaları, geometrik desenler, uçuşan cisimler, noktalanmalar, metamorfopsi, takropsi, mikropsi gibi farklı görsel bozukluklar da aura kapsamında görülebilir (47).

Görsel auraların dışında, daha nadir olarak duyuusal ve motor auralar da ortaya çıkabilir. Ayrıca afazi, oftalmopleji ve beyin sapı işlev bozukluğuna bağlı baziler migren belirtileri (çift görme, mide bulantısı, kusma, baş dönmesi, motor ve duyuusal değişiklikler, dizatri gibi) de gözlemlenebilir. Görsel aura belirtilerinin, kortikal yayılan depresyonunun oksipital loba ulaşarak görme korteksini etkilemesi sonucu meydana geldiği düşünülmektedir (35).

2.6.3. Baş Ağrısı Evresi

Migrenin baş ağrısı fazı, karakteristik olarak pulsatil ağrı ile tanımlanır. Çocukluk döneminde ağrı genellikle bilateral dağılım gösterirken, erişkin bireylerin yaklaşık %80'inde unilateral lokalizasyon izlenir. Ataklar arasında ağrının lateralizasyonu değişebilir. Ağrı sıklıkla frontotemporal veya orbital bölgelerde yoğunlaşmakta olup orta-şiddetli düzeydedir. Bu fazda, efor veya kafa içi basıncı arttıracak durumlar ağrının intensitesini artırabilir. Migren atağı sırasında sensoriyel hassasiyet oldukça belirgindir; hastaların büyük bir kısmında fotofobi, fonofobi ve ozmofobi semptomlarına rastlanır. Bu nedenle bireyler genellikle sessiz, loş ortamlarda istirahat etme eğilimindedir ve fiziksel aktiviteden kaçınırlar. Ağrı herhangi bir saatte başlayabilmekle birlikte sabah saatlerinde daha sık gözlenmektedir. Baş ağrısı süresi erişkinlerde ortalama 4–72 saat, çocuklarda ise 1–48 saat arasında değişmektedir. Gastrointestinal semptomlar, özellikle bulantı ve daha az sıklıkla kusma baş ağrısına sıklıkla eşlik eder. Ayrıca bu dönemde bazı hastalarda sistemik semptomlar da ortaya çıkabilir. Bu semptomlar arasında iştahsızlık, diyare, nazal konjesyon, solukluk, depresif semptomlar, yorgunluk, bilişsel fonksiyonlarda azalma ve vertigo yer almaktadır (48).

Migrenin baş ağrısı fazı, göz, dura mater, büyük serebral ve pial kan damarları ile dural venöz sinüsler gibi ağrıya duyarlı intrakraniyal yapıların innerve edilmesini sağlayan trigeminal duyusal yolların aktivasyonu sonucu ortaya çıkar. Bu yapılar, trigeminal sinirin oftalmik dalı ve üst servikal spinal köklerden çıkan büyük ölçüde miyelinsiz liflerden oluşan bir pleksus tarafından innerve edilir (49). Bu periferik trigeminal duyusal afferentler, trigeminoservikal komplekste ikinci nöronlarla sinaps yapar, migren ağrısının göz ve periorbital bölgeyi, frontal ve temporal baş bölgelerini ve oksipital-nukal bölgelere yansıyan ağrıyı içeren karakteristik dağılımını açıklar (50).

Trigeminoservikal kompleksteki ikinci nöronlar, beyin sapı, hipotalamus, subkortikal yapılar, talamus ve trigeminovasküler sistemden gelen nosiseptif sinyalleri kortikal bölgelere projekte eder. Trigeminal duyusal girdiyi alan işitsel, görsel ve kokuya duyarlı kortikal bölgeler migrenin karakteristik semptomlarına yol açabilirken,

somatosensör, insular, retrosplenial ve parietal asosiyasyon korteksleri trigeminal nosiseptif girdinin duyusal, duygusal ve bilişsel değerlendirilmesini sağlar(25).

Meninksleri innerve eden trigeminal duyusal lifler, kranyum suturelerini aşarak periost ve perikraniyal kaslara da dallar gönderir. Ekstrakraniyal nedenlerle (kafa travması) meningeal nosiseptörlerin aktivasyonu veya aktive olmuş meningeal nosiseptörler aracılığıyla ekstrakraniyal duyusal liflerin uyarılması, duyarlı bireylerde migren ataklarını tetikleyebilir. Ayrıca, intrakraniyal bir süreç tarafından tetiklenen bir migren atağı, perikraniyal kas hassasiyetine yol açabilir. (50) Aktive olan meningeal nosiseptörlerin uyarım eşiği düşer ve yanıt şiddeti artar hale gelebilir, bu da normalde ağrıya neden olmayan uyaranlara karşı nosiseptif bir tepkiye yol açabilir. Bu durum çoğu bireyde migren atakları sırasında görülen sefalik ve ekstrasefalik allodiniyi açıklayabilir (38).

2.6.4. Postdromal Evre

Postdromal evre, kişinin baş ağrısının bitmesiyle ile normal yaşantısına döndüğü zaman arasındaki süre olarak tanımlanmaktadır. Bu faz, literatürde en az araştırılmış olan evredir. Genellikle hastalar tarafından göz ardı edilir veya bildirilmez. Ancak bazen hastalığın belirgin bir fazı olarak ortaya çıkabilir ya da aynı patolojinin devamı niteliğinde olabilir.

Hastalar, yorgunluk, kas güçsüzlüğü, ruh hali değişiklikleri, konsantrasyon güçlüğü ve iştah azalması gibi semptomlar bildirebilir. Postdromal fazın olası bir açıklaması, ağrı uyarılarının işlenmesi sırasında ve sonrasında beyin sapı ve diensefalonun sürekli olarak aktif kalması olabilir (1, 51).

2.7. MİGREN TANI KRİTERLERİ VE SINIFLAMA

ICHD-3'te migren alt tipleri ve tanı kriterleri belirlenmiştir. Aurasız migren, auralı migren, kronik migren, migren komplikasyonları, olası migren ve migrenle ilişkili olabilecek epizodik sendromlar olarak sınıflandırılmıştır (16).

Tablo 2. ICHD-3 sınıflamasına göre migren alt tipleri (16)

Kategori	Alt Kategoriler		Açıklama
1.1 Aurasız Migren		-	Aura olmadan gelişen yaygın migren türü
1.2 Auralı Migren		-	Baş ağrısından önce veya sırasında nörolojik belirtiler (aura) gözlemlenir
	1.2.1 Tipik Auralı Migren	-	Görsel, duyuşsal veya konuşma bozuklukları ile ortaya çıkan klasik migren türü
		<i>1.2.1.1 Tipik Başağrılı Aura</i>	Aura belirtilerini takiben baş ağrısı gelişir
		<i>1.2.1.2 Tipik Başağrısız Aura</i>	Aura belirtileri vardır ancak baş ağrısı gelişmez
	1.2.2 Beyin Sapı Auralı Migren	-	Beyin sapından kaynaklanan nörolojik belirtiler eşlik eder
	1.2.3 Hemiplejik Migren	-	Vücudun bir tarafında güçsüzlük ile karakterizedir
		<i>1.2.3.1 Familial Hemiplejik Migren (FHM)</i>	Genetik geçişli hemiplejik migren türü
		<i>1.2.3.1.1 FHM Tip 1 (FHM1)</i>	CACNA1A gen mutasyonu ile ilişkilidir
		<i>1.2.3.1.2 FHM Tip 2 (FHM2)</i>	ATP1A2 gen mutasyonu ile ilişkilidir
		<i>1.2.3.1.3 FHM Tip 3 (FHM3)</i>	SCN1A gen mutasyonu ile ilişkilidir
		<i>1.2.3.1.4 FHM, Diğer Loküsler</i>	Belirlenmiş ancak farklı gen mutasyonları ile ilişkili FHM
		<i>1.2.3.2 Sporadik Hemiplejik Migren (SHM)</i>	Aile öyküsü olmayan hemiplejik migren türü
	1.2.4 Retinal Migren	-	Geçici görme kaybı veya körlük ile ortaya çıkan migren türü
1.3 Kronik Migren		-	Üç aydan fazla süredir ayda en az 8'i migrenöz vasıfta 15 gün veya daha fazla süren baş ağrısı
1.4 Migren Komplikasyonları		-	Migrene bağlı gelişebilecek ileri durumlar
	1.4.1 Migren Statusu		72 saatten uzun süren migren atağı
	1.4.2 Enfarktsız Israrlı Aura		Uzun süren ancak inme oluşturmeyen aura
	1.4.3 Migrenöz Enfarkt		Migrene bağlı inme gelişmesi
	1.4.4 Migren Aurasının Başlattığı Nöbet		Aura sonrası epileptik nöbet gelişmesi
1.5 Olası Migren		-	Migren belirtileri gösteren ancak kesin tanı koyulamayan durumlar
	1.5.1 Olası Aurasız Migren		Aurasız migren kriterlerini tam karşılamayan baş ağrıları
	1.5.2 Olası Auralı Migren		Auralı migren kriterlerini tam karşılamayan baş ağrıları
1.6 Migrenle İlişkili Epizodik Sendromlar		-	Migrenle bağlantılı tekrarlayan sendromlar
	1.6.1 Tekrarlayıcı Gastrointestinal Bozukluklar		Mide ve bağırsak sistemiyle ilişkili ataklar
	1.6.1.1 Sıklık Kusma Sendromu		Tekrarlayan şiddetli kusma atakları
	1.6.1.2 Abdominal Migren		Karın ağrısı ile karakterize migren türü
	1.6.2 Benign Paroksizmal Vertigo		Ani baş dönmesi atakları
	1.6.3 Benign Paroksizmal Tortikolis		Tekrarlayan servikal distoni atakları ile seyreden ataklar

2.7.1. Aurasız Migren

4-72 saat süren ataklar halinde kendini gösteren tekrarlayıcı baş ağrısı bozukluğudur. Baş ağrısının tipik özellikleri tek taraflı yerleşim, zonklayıcı, orta veya ağır şiddette, rutin fiziksel aktiviteyle artış ile bulantı ve/veya fotofobi ve fonofobi ile birliktelik olarak sayılabilir.

A. B–D kriterlerini karşılayan en az beş atak

B. Tedavi edilmediğinde veya başarısız tedavi edildiğinde 4–72 saat süren baş ağrısı

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

1. Tek taraflı yerleşim

2. Zonklayıcı karakter

3. Orta veya şiddetli ağrı yoğunluğu

4. Rutin fiziksel aktiviteyle kötüleşme veya bu aktivitelerden kaçınmaya neden olma (örneğin yürüyüş yapmak veya merdiven çıkmak)

D. Baş ağrısı sırasında aşağıdakilerden en az biri bulunur:

1. Bulantı ve/veya kusma

2. Işığa ve sese duyarlılık (fotofobi ve fonofobi)

E. Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamıyor olması (16).

2.7.2. Auralı Migren

Genellikle baş ağrısı ve migrenle ilişkili semptomlardan önce aşamalı olarak gelişen, tek taraflı ve tamamıyla geri dönüşümlü görsel, duysal veya diğer santral sinir sistemi semptomlarının görüldüğü, dakikalar süren tekrarlayıcı ataklardır.

Tanı kriterleri:

A. B ve C kriterlerini karşılayan en az iki atak

B. Aşağıdaki tamamıyla geri dönüşümlü nitelikteki aura semptomlarının biri veya birden fazlası:

1. Görsel

2. Duysal

3. Konuşma ve/veya lisan

4. Motor

5. Beyin sapı

6. Retinal

C. Aşağıdaki altı özellikten en az üçü:

1. ≥ 5 dakika içinde aşamalı olarak yayılan en az bir aura semptomu

2. İki veya daha fazla aura semptomunun art arda görülmesi

3. Her bir aura semptomunun 5–60 dakika sürmesi

4. En az bir aura semptomunun tek taraflı olması

5. En az bir aura semptomunun pozitif olması

6. Auraya baş ağrısının eşlik etmesi veya auradan sonra 60 dakika içinde baş ağrısı görülmesi

D. Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaması (16).

2.7.3. Kronik Migren

Üç aydan uzun bir süre içerisinde ayda 15 günden fazla ortaya çıkan ve ayın en az sekiz gününde migren baş ağrısı özellikleri gösteren baş ağrısıdır.

Tanı kriterleri:

A. Üç aydan uzun süreyle ayda ≥ 15 gün ortaya çıkan ve B ve C kriterlerini karşılayan baş ağrısı (migren benzeri veya gerilim-tipi benzeri)

B. Aurasız migren B-D kriterlerini ve/veya Auralı migren başlığındaki B ve C kriterlerini karşılayan en az beş atak öyküsü olması

C. Üç aydan uzun süreyle ayda ≥ 8 gün aşağıdakilerden herhangi birini karşılayan baş ağrısı

1. Aurasız migren başlığındaki C ve D kriterleri

2. Auralı migren başlığındaki B ve C kriterleri

3. Hastanın baş ağrısını başladığı anda migren olarak değerlendirmesi ve triptan veya ergot derivesiyle geçmiş olması

D. Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaması (16).

2.7.4. İlaç Aşırı Kullanımı Baş Ağrısı

Önceden baş ağrısı var olan bir hastada ayda 15 gün veya daha uzun süreyle ortaya çıkan, üç aydan uzun süreyle düzenli akut veya semptomatik (sırasıyla ayda 10 gün veya daha uzun süre ya da ayda 15 gün veya daha uzun süre) ilaç aşırı kullanımının bir sonucu olarak gelişen ağrıdır. Her zaman olmasa da genellikle aşırı kullanıma son verildikten sonra geçer. Sekonder baş ağrısı türlerindendir.

Tanı kriterleri:

A. Baş ağrısının daha önceden baş ağrısı olan bir hastada ayda ≥ 15 gün süresince ortaya çıkması

B. Akut ve/veya semptomatik baş ağrısı tedavisi için alınabilen bir veya daha fazla ilacın üç aydan uzun süreyle aşırı kullanımı

C. Başka bir ICHD-3 tanısına daha uygun olmaması (16).

Kronik migren tablosuna eşlik eden en yaygın faktörlerden biri, ICHD-3 kriterlerine göre "İlaç Aşırı Kullanımına Bağlı Baş Ağrısı" başlığı altında tanımlanan, analjezik veya migren tedavisinde kullanılan ilaçların aşırı ve uygunsuz kullanımına bağlı gelişen baş ağrılarıdır. Klinik olarak kronik migren kriterlerini karşılıyor gibi görünen hastaların yaklaşık yarısında, sorumlu medikasyonun kesilmesiyle birlikte atak sıklığında belirgin azalma sağlanmakta ve migren paterninin epizodik forma gerilediği bildirilmektedir. Buna karşılık, ilaç aşırı kullanım öyküsü net olan bazı bireylerde farmakolojik tedavinin kesilmesinin ardından beklenen klinik iyileşme gözlenmeyebilir; bu durum baş ağrısının kronik seyrini sürdürmesine neden olur. Bu bulgular, ilaç aşırı kullanımının migrenin kronifikasyonunda her zaman belirleyici ve geri dönüşümlü bir faktör olduğu yönündeki yaygın kabulü sorgulatmaktadır. Dolayısıyla hem kronik migren hem de ilaç aşırı kullanım baş ağrısı tanı kriterlerini karşılayan hastaların, klinik değerlendirmelerinde her iki tanı başlığıyla birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir (16).

2.8. MİGRENİN KRONİKLEŞME SÜRECİ VE KRONİK MİGREN PATOFİZYOLOJİSİ

Migren, bazı hastalarda progresif özellik göstererek ve kronik migrene dönüşebilir. Progresyon, fizyolojik, anatomik veya klinik olabilir. Epizodik migren hastalarının %2.5'i kronik migrene dönüşür.

Risk faktörleri, değiştirilebilenler ve değiştirilemeyenler olarak ikiye ayrılabilir. Yaş ve cinsiyet, değiştirilemeyen risk faktörleridir. Migren progresyonu için

değiştirilebilen risk faktörleri arasında baş ağrısı sıklığı, allodini, obezite, ilaç aşırı kullanımı, depresyon, stres, kafein tüketimi ve uyku bozuklukları yer alır. Baş ağrısı sıklığı ve obezite, migren progresyonu için en önemli risk faktörlerindendir (52). Ayda 6-9 gün baş ağrısı olan hastalar, baş ağrısının kronikleşme riski açısından daha yüksek risk altındadır ve bu risk, 10-14 baş ağrısı günü olan hastalarda daha da yüksektir. İlaç aşırı kullanımı, baş ağrısının kronikleşmesi için önemli bir risk faktörüdür. Kronik migren hastalarının yaklaşık yarısında ilaç aşırı kullanımı görülmektedir (53).

Kronik migrende, ciddi engellilik ve yüksek somatik semptom şiddeti, majör depresyon ile ilişkilidir. Depresyon, ağrı algısını artırabileceği gibi baş ağrısı ve diğer ağrılı semptomlar majör depresyonun bir belirtisi olabilir (54). Baş ve boyun yaralanmaları, uzun zamandır baş ağrısı ile ilişkilendirilmiştir. Baş ve boyun yaralanmalarına bağlı baş ağrısının, migrenli aura sıklığının artışına neden olduğu görülmüştür (55).

Uyku bozuklukları baş ağrısına neden olabilir veya baş ağrısını tetikleyebilir. Kronik baş ağrısı ve depresyon, uyku bozukluklarına neden olabilir ve uyku eksikliği veya aşırı uyku, migren ataklarını tetikleyebilir (56).

Düşük sosyoekonomik durum, kronik migrenin insidansı için bir risk faktörüdür ve ayrıca daha kötü bir prognoz ile ilişkilidir(57).

Lipton ve arkadaşları, kronik migren gelişiminde, atak sıklığındaki artışın belirleyici faktörlerden biri olduğu ve migren ataklarının erken dönemde etkin olarak tedavi edilmesinin kronik migrene dönüşümün önüne geçebileceği üzerinde yapmış oldukları çalışmada durmuşlardır (58). Migren atakları sırasında oluşan elektrofizyolojik değişiklikler ve serum CGRP konsantrasyonundaki artışın, kronik migreni olan bireylerde interiktal dönemde de devam ettiği görülmektedir. Merkezi duyarlılığın sürekli hale gelmesi, eşik altı migren tetikleyici olayların amplifikasyonuna yol açarak sık migren ataklarına neden olabilir. Bu tür nöral plastisite, "ağrı hafızası" olarak görülebilir ve fonksiyonel MRG çalışmalarında, atak sıklığı arttıkça ağrıyı kolaylaştıran ağlar içinde dinlenme durumundaki fonksiyonel bağlantının arttığını göstermektedir (59).

Kronik migreni olan bireylerde interiktal dönemde de merkezi duyarlılık mevcut olup, bu durum düşük şiddetli baş ağrısı, allodini ve bu bozukluğa özgü diğer semptomları açıklayabilir. Talamik nöronların duyarlılığı da migrenle ilişkili bazı semptomların (örneğin fotofobi) temelinde yer alabilir. Retinadaki fotosensitif retinal ganglion hücrelerinin, dural duyarlı talamik nöronlara projekte olduğu bulunmuştur. Bu nöronların aktivitesi, özellikle duyarlı hale geldiklerinde, önemli ölçüde artar ve somatosensör ve görsel korteks de dahil olmak üzere birçok kortikal bölgeye olan projeksiyonları, neden ışığın migren atağı sırasında baş ağrısını artırdığını kısmen açıklar. Merkezi duyarlılığın tekrarlayan atakları ve bozulan down regülasyonu, semptomların ilerlemesine ve kalıcı hale gelmesine yol açarak kronik migrenin gelişimine neden olabilir (60).

Allodini, normalde ağrıya neden olmayan uyarıcının ağrıya neden olduğu durumdur. Nosiseptif ağrı eşiğindeki azalma ve santral sensitizasyonun, migrende allodininin varlığında rol oynadığı uzun zamandır bilinmektedir. Kutanoz allodini varlığının, aynı zamanda hastalık progresyonunun bir ifadesi olduğu ve kronik migren hastalarında epizodik gruba kıyasla daha yüksek oranlarda saptandığına dair çalışmalar mevcut olup, allodinin migrenli hastalarda migrenle ilişkili dizabilitiyi arttıran bir faktör olduğu düşünülmektedir (61, 62).

Ayrıca, ilaç aşırı kullanım baş ağrısını tetikleyen ilaçların latent trigeminal duyarlılığı indüklemesi, aşağı yönlü ağrı modülasyon devreleri aracılığıyla eşik altı tetikleyicilere karşı artan duyarlılığı arttıran benzer nöral adaptasyonlara neden olabilir. Latent duyarlılığın, opioidler veya triptanlara uzun süre maruz kalan hayvan modellerinde ortaya çıktığı gösterilmiş ve bu durum, trigeminal ganglion nöronlarında CGRP ve nöronal nitrik oksit sentazın (nNOS) artan ekspresyonu ile ilişkilendirilmiştir. Bu değişikliklerin, opioid veya triptan kullanımının kesilmesinden çok sonra bile devam ettiği gözlemlenmiştir. Ayrıca, triptan maruziyetinin, bir kortikal yayılma depresyonu olayını tetiklemek için gereken stimülasyon eşiğini azalttığı bulunmuştur (63).

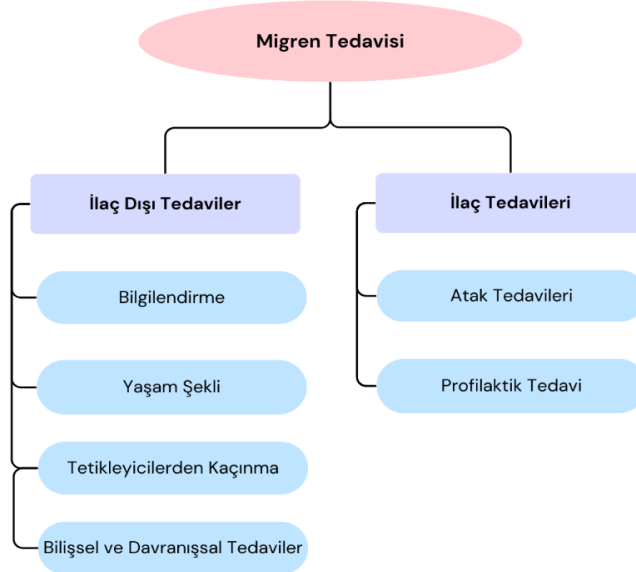
Bu çalışmalar birlikte ele alındığında, kronik migren ve ilaç aşırı kullanım baş ağrısının, artmış kortikal uyarılabilirlik ve endojen ağrı modülasyon sistemlerinin işlev

bozukluğu ile ilişkili olabileceğine dair kanıtlar sağlamaktadır. Bu durum, kalıcı merkezi duyarlılığın gelişmesine yol açarak migrenin ilerlemesine katkıda bulunabilir.

2.9. MİGREN TEDAVİSİ

Migren tedavisinin temel amacı, atakların sıklığını, süresini ve şiddetini azaltarak hastanın yaşam kalitesini yükseltmek, migrene bağlı dizabilyiteyi en aza indirmek ve ilaç aşırı kullanımını önlemektir. Tedavi süreci, hastanın atak sıklığı, günlük yaşamına olan etkileri, eşlik eden diğer hastalıkları ve tıbbi geçmişi göz önünde bulundurularak kişiye özel olarak planlanmalıdır (9).

Migren tedavisi farmakolojik ve non-farmakolojik yaklaşımlar olmak üzere iki ana başlık altında ele alınabilir. Non-farmakolojik yöntemler arasında hastanın bilinçlendirilmesi, yaşam tarzı düzenlemeleri, tetikleyici faktörlerin belirlenmesi ve bunlardan kaçınılması, bilişsel-davranışçı terapiler gibi yöntemler yer almaktadır (64).



Şekil 2. Migren tedavi algoritması

2.9.1. Non-farmakolojik Tedaviler

Hastanın Bilgilendirilmesi: Migren tedavisinin etkili olabilmesi için hastaların, migrenin belirtileri, nedenleri ve tedavi süreci hakkında detaylı olarak

bilgilendirilmesi gerekmektedir. Hastalar, migrenin klinik seyri ve yönetimi konusunda bilinçlendirilerek atakları önleme ve hafifletme konusunda daha aktif bir rol alabilirler.

Yaşam Tarzı Değişiklikleri: Migren yönetiminde yaşam tarzının düzenlenmesi önemli bir yer tutmaktadır. Uyku alışkanlıkları, egzersiz, kilo kontrolü, sigara bıraktırma ve beslenme düzeninin sağlanması önerilir.

Tetikleyicileri Belirleme ve Kaçınma: Migren tetikleyicileri kişiden kişiye farklılık gösterebilir. Bu nedenle hastaların bireysel tetikleyicilerini belirlemeleri ve bunlardan kaçınmaları önerilir (65, 66).

Besinler: Çikolata, kafein, alkol, peynir, nitrit içeren işlenmiş gıdalar, aspartam gibi yapay tatlandırıcılar.

Çevresel Faktörler: Parlak ışıklar, hava değişiklikleri, yüksek rakım, bazı kokular, lodos, sigara dumanı, yüksek ses.

Hormonal Faktörler: Menstruasyon, ovülasyon, doğum kontrol hapları, hormon replasman tedavileri

Bazı İlaçlar: Östrojen, nitrat içeren ilaçlar

Uyku Düzeni: Uykusuzluk, aşırı uyku

Diğer Faktörler: Açlık, stres, üzüntü gibi duygusal ve fizyolojik durumlar

Hastaların, bu faktörleri daha iyi takip edebilmesi için migren günlüğü tutmaları önerilir.

Bilişsel-Davranışçı Terapiler: Migren yönetiminde psikolojik ve bilişsel destekleyici yaklaşımlar da etkili olabilir (67).

2.9.2. Farmakolojik Tedaviler

İlaç tedavisi akut atak ve profilaktik tedavi olarak iki gruba ayrılır.

2.9.2.1. Atak tedavisi: Migren, nöronal hipereksitabilite ile başlar ve ardından merkezi aktivasyon gerçekleşir. Bunun sonucunda, iki temel periferik meningeal ağrı mekanizması olan nörojenik enflamasyon ve vazodilatasyon gelişir. Nörojenik enflamasyon sırasında kininler, CGRP ve prostaglandinler salgılanır (30). Kininler, araşidonik asidin prostaglandinlere dönüşmesini sağlayan siklooksijenazın üretimini artırırken, CGRP meningeal damarlarının dilatasyonuna ve çevre dokularda inflamasyona yol açar (34).

Migren atağı sırasında ağrıyı durdurmak amacıyla bu iki periferik mekanizmayı hedef alan tedaviler uygulanır. Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), araşidonik asit döngüsünü baskılayarak inflamasyonu azaltır. Triptanlar ve ergo türevleri ise serotonin reseptörleri aracılığıyla CGRP salınımını engeller (10).

Migren atağının en şiddetli döneminde ışığa, sese, kokuya ve dokunmaya karşı hassasiyet artar (43). Bu nedenle, akut migren atağının tedavisi mümkün olan en erken aşamada ve uygun dozda uygulanmalıdır. Ataklarına sebep olan veya eşlik eden faktörlerin belirlenmesi, önceki tedavi süreçlerinin değerlendirilmesi ve bireye özel bir tedavi planının oluşturulması, başarıyı artıran önemli unsurlardır (68, 69).

Akut migren tedavisinin amaçları şunlardır:

- Atakları hızlı ve etkili bir şekilde tedavi etmek, tekrarını önlemek.
- Hastanın günlük işlevselliğini geri kazandırmak.
- Ek ilaçlarının kullanımını en aza indirmek.
- Hastanın kendi kendine tedavi sürecini optimize etmek ve sağlık hizmetlerine olan ihtiyacı azaltmak.
- Genel tedavi yönetimi açısından maliyet-etkin olmak.

-Minimum veya hiç yan etkiye sahip olmak (70).

Amerikan Nöroloji Akademisi (AAN) kılavuzunun tedavi sınıflandırmasına göre migren atak tedavisinde kullanılan ilaçların etkinliği bilimsel çalışmalarla derecelendirilmiştir. Kanıt düzeyleri şu şekilde sınıflandırılmıştır: A düzeyi, en az iki birinci sınıf çalışma ile etkinliği kanıtlanmış ilaçları ifade eder. B düzeyi, en az bir birinci sınıf veya iki ikinci sınıf çalışma ile desteklenen ilaçları kapsar. C düzeyi, en az bir ikinci sınıf veya iki üçüncü sınıf çalışma ile muhtemel etkinliği gösterilmiş ilaçları içerir. U düzeyi ise mevcut kanıtların yetersiz ya da çelişkili olduğu ve ilacın kullanımını destekleyip desteklemediği konusunda net bir sonuca varılamadığı durumlarıdır (10, 69).

Atak Tedavisinde kullanılan İlaçlar

1. Non-steroid Antienflamatuar ilaçlar
2. Migrene özgü İlaçlar
3. Opioidler
4. Nöroleptikler
5. CGRP reseptör antagonistleri
6. Ditanlar

A. Non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar

Basit analjezikler, kombine preparatlar ve NSAİ ilaçlar, hafif ve orta şiddetteki migren ataklarının tedavisinde etkilidir. Ancak, orta ve şiddetli ataklarda yetersiz kalmaları durumunda, spesifik migren ilaçları olan triptanlar veya ergotaminlere geçiş yapılmalıdır. Tedaviye öncelikle basit analjeziklerle başlanmalı, ardından NSAİ ilaçlar ve kombine preparatlar tercih edilmelidir(70). Asetaminofen tek başına genellikle yeterli etki göstermez. Bu nedenle çoğunlukla kafein veya antiemetik ilaçlarla birlikte kullanılır. Uygun vakalarda, spesifik migren ilaçları ile kombine edilebilir. Ancak,

etkinliklerinin sınırlı olması sebebiyle sık kullanımlarında aşırı ilaç kullanımına bağlı baş ağrısı riskine dikkat edilmelidir(70-72).

Migren ataklarının tedavisinde etkinliği kanıtlanmış NSAİ ilaçlardan bazıları şunlardır:

- **A kanıt düzeyi:** Asetilsalisilik asit (500 mg), ibuprofen (200-400 mg), naproksen (500-1000 mg) ve diklofenak (50-100 mg).

- **B kanıt düzeyi:** Deksketoprofen (50 mg), ketoprofen (100-200 mg), flurbiprofen (100-200 mg) ve metamizol (1000 mg).

Tablo 3. Migren atak tedavisinde kullanılan NSAİ'ler (10).

İlaç	Doz (mg/gün)	Maks doz (mg /gün)	Yan Etkiler	Kontrendikasyonlar
Asetilsalisilik asit	650-1000 mg oral, 1000 mg IV, 4-6 saatte bir	2000 mg	GIS şikayetler, tinnitus, vertigo, işitme kaybı	Aşırı duyarlılık, kanama diatezi, G6PD eksikliği, gebelik (son 3 ay), GIS ülseri
Asetaminofen	650-1000 mg	2000 mg	Alerjik reaksiyonlar, GIS şikayetler	Karaciğer ve böbrek yetmezliği
Diklofenak	50-100 mg oral/IV	200 mg		ASA benzeri
Flurbiprofen	100-300 mg	300mg		
İbuprofen	400-800 mg	2400mg	Baş dönmesi, GIS yan etkileri	
Ketoprofen	50-100 mg	200mg		
Ketorolak	30-60 mg IM, 120 mg (5 gün/hafta)	120 mg, 5 gün/hafta		Gebelik, Astım
Metamizol	1000 mg oral/IV		Pansitopeni, GIS yan etkileri, hipotansiyon	
Naproksen	550-1100 mg	1500mg	GIS şikayetler, ödem, hematüri, baş dönmesi, alerji	ASA benzeri
Fenazon	1000 mg	2000mg		
Tolfenamik asid	200-400 mg	400mg		
Kombine Preparatlar*				
Asetilsalisilik asit veya Parasetamol +Kafein	Formulasyona göre değişiklik gösterir.			
Asetilsalisilik asit veya Parasetamol +Kodeinli combine bileşikler				

B. Migrene Özgü İlaçlar (Triptanlar ve Ergotamin Türevleri)

1. Triptanlar (Selektif 5HT_{1B/1D} Agonistleri)

Triptanlar, spesifik olarak 5HT_{1B/1D} serotonin reseptörlerini hedef alan ilaçlardır, orta ile şiddetli migren ataklarının tedavisinde kullanılır. Günümüzde çeşitli triptan türleri mevcuttur ve bunların etkinlikleri farmakokinetik özelliklerine göre farklılık gösterir. Hastanın atak özelliklerine ve ihtiyaçlarına bağlı olarak uygun bir triptan formu ve uygulama yöntemi belirlenmelidir. Eğer bir triptan ilacı yeterli yanıt sağlamazsa, farklı bir triptana geçilmesi düşünülebilir (10).

Migrenin oluşum mekanizmasında 5HT'nin önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Bu nöromodülatör hem ağrı sinyallerini düzenler hem de vazokonstriksiyon sağlayarak migren ağrısını kontrol etmeye yardımcı olur. 5HT seviyesindeki dalgalanmaların ve pH değişimlerinin migren ataklarını tetikleyebileceği düşünülmektedir. Beyindeki serotonin seviyelerinin normal düzeyde kalması, atakları önleyici bir faktör olabilir. Kusma sırasında bağırsak hareketliliğinin artması, kandaki 5HT seviyesinin yükselmesine neden olabilir (73).

Triptanlar, CGRP seviyelerini düşürerek ve NO etkisine karşı koyarak migren semptomlarını hafifletir. Ancak, koroner arter hastalığı riski yüksek olan hastalarda triptanların kullanımı önerilmez (74).

Tablo 4. Migren atak tedavisinde kullanılan triptanlar (10).

İlaç	Doz (mg/gün)	Maks doz /atak	Yan Etkiler	Kontrendikasyonlar
Oral Preparatlar				
Almotriptan	6.25-12.5	25	Ateş basması, halsizlik, sersemlik, baş dönmesi, bulantı, parestezi, ağız kuruluğu, disfaji	Baziler tip migren, hemiplejik migren, serebrovasküler ve periferik arter hastalığı, prinzmetal anjinası, kontrolsüz hipertansiyon, gebelik, son 24 saat içinde ergotamin kullanımı
Eletriptan	40-80	80		
Frovatriptan	2.5	5		
Naratriptan	2.5	5		
Rizatriptan	5- 10	30		
Sumatriptan	50-100	200		
Zolmitriptan	2.5 -5	10		
Nazal sprey				
Sumatriptan	5-20	40	Ek olarak tad alma duyusunda bozulma	Ek olarak nezle, gribal enfeksiyon, sinüzit
Zolmitriptan	2.5	10		
Subkutan				
Sumatriptan	6	12	Ek olarak enjeksiyon yerinde lokal reaksiyonlar	

2. Ergotamin ve Türevleri (Ergotamin Tartarat ve Dihidroergotamin)

Ergotamin ve türevleri; dopaminerjik, alfa-adrenerjik ve serotonerjik reseptörler üzerinde etkili olan ilaçlardır. Ancak spesifik bir hedef noktaları olmadığından yan etkileri daha fazladır. Orta ve şiddetli migren ataklarında etkileri orta düzeydedir (10).

Ergotamin tartaratın farklı kombinasyonları (örneğin kafein ve asetaminofen ile) ve değişik farmasötik formları bulunmaktadır. Kanıt düzeyi A seviyesinde olan dihidroergotaminin (DHE) IV, IM ve nazal formülasyonları mevcuttur, ancak bu ilaçlar şu anda ülkemizde bulunmamaktadır.

Tablo 5. Migren atak tedavisinde kullanılan ergotamin türevleri (10).

İlaçlar	Doz (mg/gün)	Maks doz	Yan Etkiler	Kontrendikasyonlar
Ergotamin +kafein/ ±asetaminof en oral	1-2 mg	6 mg atak başına 10 mg/hafta	Akut alımlarda: Bulantı-kusma, diyare, abdominal ağrı, paresteziler, ayak krampları, tremor, göğüs ağrısı, angina pektoris Kronik alımlarda: Serebral ve periferik iskemik bozukluklar, hipertansiyon, taşikardi, renal bozukluk, baş ağrısı	Kardiyak, karaciğer, böbrek ve periferik damar hastalıkları, hipertansiyon, sepsis, peptik ülser, gebelik ve triptan kullanımı

C. Anti-emetik İlaçlar

Migren atakları sırasında bulantı ve kusma görülebilir. Bu durumlarda anti-emetik ilaçlar kullanılarak semptomların hafifletilmesi sağlanabilir. Ayrıca, bu ilaçlar migren tedavisinde kullanılan diğer ilaçların etkinliğini de artırabilir (75).

Tablo 6. Migren atak tedavisinde kullanılan anti-emetik ilaçlar (10).

İlaçlar	Doz (mg/gün)	Maks doz/atak	Yan Etkiler	Kontrendikasyonlar
Domperidon	10-20 mg	30 mg	Sedasyon, hiperprolaktinemi	Allerji, prolaktinoma, GIS kanamaları
Metoklopromid	Oral 10-20 mg, IV, IM, 20 mg Supp	20 mg	Sedasyon, huzursuzluk, akut distonik reaksiyonlar	Çocuklar, gebeler ve epileptik hastalar
Trimetobenzamid	100-200 mg oral, supp, IV	400 mg		

D.Nöroleptikler

Klorpromazin ve proklorperazin gibi nöroleptik ilaçlar, akut migren tedavisinde hem ağrı kontrolü hem de bulantının azaltılması için kullanılabilir. Bu ilaçlar, tek başlarına veya diğer ilaçlarla birlikte kombine edilerek reçete edilebilir (76).

Tablo 7. Migren atak tedavisinde kullanılan nöroleptik ilaçlar (10).

İlaçlar	Doz (mg/gün)	Maks doz/atak	Yan Etkiler	Kontrendikasyonlar
Klorpromazin	12.5-25	50-100	Hipotansiyon, taşikardi, aritmi, baş dönmesi, görme bozukluğu, istem dışı hareket bozuklukları.	Hipotansiyon, epilepsi.
Proklorperazin	5	10	Sedasyon, huzursuzluk, akatizi, akut distonik reaksiyonlar.	Gebelik,epilepsi, çocuklar.
Haloperidol	5	10	Sedasyon, huzursuzluk, akatizi.	Gebelik, çocuk hasta

E. Opioidler

Opioidler, migren tedavisinde rutin olarak tercih edilmez çünkü etkinlikleri düşüktür ve kontrollü çalışmalarla desteklenmemiştir. Ancak bazı durumlarda kullanılmaları gerekebilir. Özellikle, iskemik kalp hastalığı gibi nedenlerle triptanlar veya ergotamin türevlerinin kullanılamadığı hastalar için bir alternatif olabilirler. Bununla birlikte, bağımlılık potansiyelleri yüksek olduğu için çok dikkatli bir şekilde kullanılmaları gerekir (10).

Tablo 8. Migren atak tedavisinde kullanılan opioid ilaçlar (10).

İlaçlar	Doz (mg/gün)	Maks doz/atak	Yan Etkiler	Kontrendikasyonlar
Meperidin	50-150 İM veya İV	150	Hipotansiyon, bulantı, kusma, baş dönmesi, sedasyon, konstipasyon, konfüzyon ve kognitif bozukluk, solunum depresyonu, bağımlılık.	Gebelik, kafa travması, solunum, karaciğer ve böbrek yetmezliği, MAO inhibitör kullanımı.
Morfin	5-15	30		
Tramadol	Oral (50- 100 mg), enjeksiyon (100mg) ve rektal (5mg)			
Butorfanol	Nasal 1	2		

F. CGRP Antagonistleri

Kalsitonin gen ilişkili peptid reseptör antagonistlerinin migren atağı tedavisinde etkili olduğu bulunmuştur. Rimegepant (75, 150, 300 mg) ve urbogeant (25, 50, 100 mg) ile yapılan çalışmalarda, bu ilaçların ağrıyı hafifletme veya tamamen

ortadan kaldırma açısından plasebodan daha üstün olduğu gösterilmiştir. Vasküler sistem üzerinde belirgin bir etkileri olmadığı için, periferik ve koroner arter hastalığı olan bireylerde kullanımının güvenli olabileceği öne sürülmektedir. Sırasıyla 2020 ve 2019'da FDA tarafından onaylanan bu yeni tedavi seçenekleri, migren ataklarının yönetiminde önemli bir adım olarak görülmekte ve klinik uygulamalarda yeni yaklaşımların önünü açabilecek potansiyele sahiptir (30).

G.Ditanlar

Akut migren tedavisi için 5-HT_{1F} reseptörünü hedef almakta ve bu reseptöre bağlanarak CGRP salınımını inhibe etmektedir. Selektif 5-HT_{1F} agonisti olan lasmiditan, 2019'da FDA onayı almıştır (77). Lasmiditan özellikle kardiyovasküler risk faktörleri, kontrendikasyonları veya triptanlara karşı istenmeyen yan etkileri olan hastalarda kullanımının güvenli olabileceği öne sürülmektedir. Triptanlara ek doz 50 mg lasmiditan kullanımı da güvenli bulunmuştur. Baş dönmesi, uyku hali ve parestezi gibi yan etkilere neden olmaktadır. Baş dönmesinin doz ilişkili olduğu bildirilmiştir. Çocuklarda akut migren tedavisinde güvenlik ve etkinliği araştıran Faz 3 çalışmasının sonuçları beklenmektedir (78).

2.9.2.2. Migrenin profilaktik tedavisi: Migren profilaktik tedavisi, migren ataklarını önlemek veya sıklığını, şiddetini ve süresini azaltmak amacıyla uygulanır. Ayda belirli sayıda atak geçiren hastalara önerilen bu tedavi, yalnızca atakların kontrol altına alınmasını sağlamakla kalmaz, aynı zamanda akut atak tedavisine olan ihtiyacı da azaltır. Ayrıca uygun ilaç kullanımı sayesinde, hastaların ilaç aşırı kullanım riski düşer. Profilaktik tedavinin temel hedefleri arasında atakların önlenmesi, migrenin hastanın günlük yaşamını olumsuz etkilemesini engellemek ve yaşam kalitesini artırmak yer alır. Aynı zamanda hastanın mümkün olan en az yan etkiye maruz kalması da önemli bir kriterdir (79, 80).

Amerikan Baş Ağrısı Derneği'nin (AHS) 2021 ve sonrasında 2024 yılında güncellenen rehberine göre aşağıdaki durumlarda önleyici tedavi düşünülmelidir (9, 80) :

- Hastalar sık migren atağı geçiriyorsa (ayda ≥ 4 migren günü) ve/veya ataklar akut tedaviye rağmen günlük aktiviteleri önemli ölçüde etkiliyorsa.

- Akut tedavilere karşı kontrendikasyon, tedavinin başarısız olması veya aşırı kullanım söz konusuysa.

- Akut tedaviler yan etkilere neden oluyorsa.

Profilaksiye ihtiyaç duyulan durumlar arasında, ayda iki veya daha fazla migren atağının yaşanması ya da toplamda dört veya daha fazla gün ağrının hissedilmesi yer alır. Ayrıca, seyrek görülen ancak uzun süren veya ciddi işlev kaybına neden olan ataklar da profilaksi gerektirebilir. Atak ilaçlarına rağmen günlük aktiviteleri sürdürmekte zorlanan hastalar, ilaçlara karşı ciddi yan etkiler geliştirenler ya da ilaç aşırı kullanım baş ağrısı riski taşıyanlar için de profilaktik tedavi önerilmektedir. Bazı özel durumlar, örneğin baziler migren veya komplike migren de profilaktik ilaç kullanımını gerektirebilir (9, 79).

Migren profilaksisinde en önemli kriter, seçilen ilacın etkinliğidir. Tedavinin başarılı sayılması için atak sıklığında en az yüzde 50 oranında azalma sağlanması beklenir. İlaç seçimi yapılırken, hastanın ek hastalıkları ve olası yan etkiler de dikkate alınmalıdır. Yan etkiler ortaya çıktığında ilaç dozu değiştirilebilir veya farklı bir ilaca geçilebilir. İlaçların düzenli ve yeterli dozda kullanılması büyük önem taşır. Başlangıçta düşük dozlarla başlanarak, yan etkiler oluşmadan etkin doza ulaşılması hedeflenir. Etkinlik değerlendirmesi için en az iki ay, tam tedavi süreci için ise altı ay önerilmektedir. Ayrıca hastanın yaşı, cinsiyeti, gebelik durumu, aşırı ilaç kullanımı ve eşlik eden hastalıklar gibi faktörler de tedavi planlanırken göz önünde bulundurulmalıdır (9, 79).

Profilakside kullanılan ilaçlar:

1. Beta- blokerler
2. Kalsium kanal blokerleri
3. Anti nöbet ilaçlar
4. Serotonin antagonistleri

5. Antiserotonin ilaçlar

6. Antidepresanlar

7. CGRP antagonisti monoklonal antikorlar ve gepantlar

8. Diğer ilaçlar

Tablo 9. Migrenin profilaktik tedavisinde kullanılan oral ajanlar (9).

İlaç	Doz (mg/gün)	Kanıt Düzeyi	Yan Etkiler	Kontrendikasyonlar
1.Beta Adrenerjik Blokörler				
Propranolol	80-240	A	Uykuya meyil, yorgunluk, sedasyon, uyku ve bellek bozuklukları, depresyon, bradikardi, egzersiz intoleransı, hipotansiyon, impotans	Astım, kalp yetmezliği 2- 3. derece AV blok, sinüs bradikardisi, depresyon, diyabet
Atenolol	50-100	B		
Metoprolol	50-150	A		
Timolol	10-20	A		
Nadolol	20-160	B		
2.Kalsiyum Kanal Blokörleri				
Flunarizin	10		Uyku hali, kilo alımı, halsizlik, parkinsonizm	Hipotansiyon, depresyon, anksiyete
Verapamil	180-480	U		
Diltiazem	80-240	YKY		
3.Antinöbet İlaçlar				
Topiramet	25-150	A	Somnolans, halsizlik, kilo kaybı, paretezi, kognitif işlevlerde bozulma, metabolik asidoz, böbrek taşı	Azalmış renal veya hepatik fonksiyon
Gabapentin	300-1800	YKY	Vertigo, fenalık hissi, uykuya meyil, halsizlik, tremor, sinirlilik	Böbrek ve karaciğer hastalığı
Pregabalin	50-200	YKY		
Sodyum Valproat	250-1500	A	Sedasyon, alopesi, kilo alma, tremor, bulantı, kusma, hepatotoksikite	Karaciğer hastalığı, kanama diatezi, gebelik
Zonisamid	100-200	YKY		
4.Serotonin Antagonistleri				
Metiserjid	50-150	YKY	Kilo alımı, periferik ödem, uzun kullanımda retroperitoneal, perikardiyal ve pulmoner fibrozis.	Hipertansiyon, gebelik. Triptanlar ile kombine edilmemeli
Metilergotnovin	0.2	YKY		
5.Antiserotonin İlaçlar				
Sipraheptadin	0.25-1.5 mg/kg	C	İştah artışı, kilo alma, hafif sarhoşluk hissi	
6.Antidepresan İlaçlar				
Amitriptilin	25-150	B	Ağız kuruluğu, kabızlık, çarpıntı, sedasyon, görme bulanıklığı, kilo alımı, ortostatik hipotansiyon, aşırı duyarlılık, MAO inhibitörleri ile kullanımda aritmiler, hipertansiyon, mani, idrar retansiyonu kalp bloğu	Aşırı duyarlık, epilepside dikkatli, glokom, prostat hipertrofisi, kardiyak ileti bozuklukları, feokromasitoma
Venlafaksin	37.5-150	B		
Floksetin	20-40	U		
Sitopram	20-40	YKY		
Nortriptilin	25-75	YKY		
Duloksetin	30-60	YKY		
Doksepin	25-100	YKY		
Sertralin	50-100	YKY		
Protriptilin	5-10	YKY		
7.Alfa Agonistler				
Klonidin	0.075-0.15	C		
Guafasin	1	C		
Tizanidin	24	YKY		
8. Anjiyotensin Konverting Enzim İnhibitör ve Reseptör Blokörleri				
Lisinopril	10	C	Anjiyotetik ödem,hiperpotasemi, bilateral renal arter darlığı, gebelik	
Kandesartan	16	C		

A. Beta Blokerler

Migrenin önlenmesinde en yaygın kullanılan ilaç gruplarından biridir. Bu ilaçların, noradrenalin sentez ve salınımını azaltarak, santral beta adrenerjik reseptörleri baskılayarak ve lokus seruleus aktivitesini düşürerek etkili olduğu düşünülmektedir (81). Propranolol, timolol, nadolol, atenolol ve metoprolol bu gruptaki en etkili ilaçlar arasındadır. Özellikle hipertansiyon veya anjina gibi ek hastalıkları olan hastalarda ilk tercih olabilir. Ancak, diyabet, hipertiroidi, tirotoksikoz ve periferik damar hastalıklarında dikkatli kullanılmalıdır (9).

B. Kalsiyum Kanal Blokerleri

Flunarizin, verapamil ve diltiazem gibi ilaçlar bu gruba dahildir. Bu ilaçların, KYD'yi baskılayarak etkili olduğu düşünülmektedir. Kalsiyum akışını ve serotonin salınımını inhibe ederek veya glutamat salınımını azaltarak migreni önlediği kabul edilmektedir (9, 81). Ailesel hemiplejik migren, baziler migren veya hipertansiyon, Raynaud fenomeni, anjina ve astımı olan hastalarda öncelikli tercih edilebilirler.

C. Anti Nöbet İlaçlar

Epilepsi, anksiyete veya bipolar bozukluğu olan hastalarda migren önlenmesi için anti nöbet ilaçlar tercih edilebilir. En sık kullanılanlar arasında valproat ve topiramat yer alır (82). Topiramat, kalsiyum ve sodyum kanallarını bloke ederek, glutaminerjik reseptörleri inhibe ederek ve trigeminal nükleus kaudatus üzerinde baskılayıcı etki göstererek migren ataklarını önler. Valproat ise GABA seviyesini artırarak, nörojenik inflamasyonu baskılayarak ve serotonin sistemini modüle ederek etkili olur. Beta blokerlerin kullanılmadığı durumlarda, özellikle depresyon, Raynaud fenomeni, astım ve diyabet hastalarında tercih edilebilir (81)

D. Serotonin Antagonistleri

Metiserjid, serotonin reseptörleriyle farklı etkileşimlere sahiptir. Migrenin önlenmesinde etkili olmasına rağmen, yan etkileri nedeniyle kullanımı oldukça

sınırlıdır. Uzun süreli kullanımda retroperitoneal, perikardiyal ve pulmoner fibrozise yol açabileceğinden, yalnızca diğer tedavilere yanıt vermeyen hastalarda tercih edilir. Triptanlarla birlikte kullanımı önerilmez (83).

E.Antiserotonin İlaçlar

Siproheptadin, özellikle çocuklarda migrenin önleyici tedavisinde kullanılmaktadır. Serotonin ve histamin reseptörleri üzerinde etkili olarak nörolojik inflamasyonu baskılar. Ancak iştah artışı, kilo alımı ve sersemlik hissi gibi yan etkileri olabilir (75).

F.Antidepresanlar

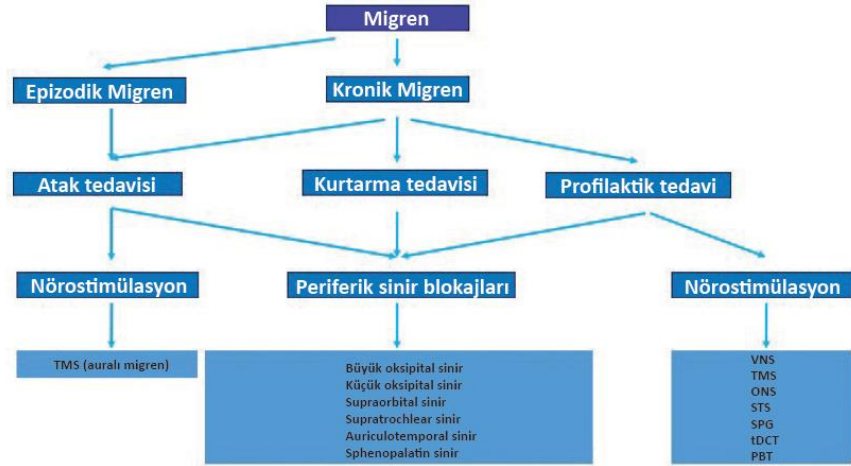
Amitriptilin, migrenin önleyici tedavisinde en sık kullanılan trisiklik antidepressanlardan biridir. Serotonin ve noradrenalin seviyelerini düzenleyerek, beta adrenerjik reseptörlerin duyarlılığını azaltarak ve GABA-B reseptörlerini aktive ederek migren ataklarını engellediği düşünülmektedir. Depresyon, uyku bozuklukları, anksiyete ve diğer ağrı sendromları olan hastalarda özellikle faydalıdır. Venlafaksin de migrenin önlenmesinde etkili bir seçenektir. Trisiklik antidepressanlara göre daha az yan etkisi olsa da başlangıçta huzursuzluk, çarpıntı ve hipertansiyon gibi belirtilere yol açabilir (9, 82).

G. CGRP Antagonistleri ve Gepantlar

Son yıllarda migren profilaksisinde CGRP antagonisti monoklonal antikolar kullanılmaya başlanmıştır. Fremanezumab, galcanezumab, eptinezumab ve erenumab bu ilaç grubundadır. Bu ilaçlar, CGRP molekülüne veya reseptörlerine bağlanarak nörojenik inflamasyonu baskılar. Kan-beyin bariyerini geçmeden periferik sinirler üzerinde etkili olurlar (84). Yan etkileri arasında enjeksiyon bölgesinde ağrı, nazofarenjit, kabızlık, sinüzit ve bulantı bulunur. Ayrıca, atogepant adlı CGRP reseptör antagonisti de migrenin önlenmesinde etkili bulunmuştur (9, 81).

Bu ilaç gruplarının her biri, hastanın sağlık durumu, migrenin tipi ve ek hastalıkları göz önünde bulundurularak seçilmelidir.

2.9.3. Migren Tedavisinde Girişimsel İşlemler



VNS: Vagal nörostimülasyon, TMS: Transkraniyal manyetik stimülasyon ONS: Oksipital sinir stimülasyonu, STS: Supraorbital transkutanöz stimülasyonu, SPG: Sfenopalatin ganglion stimülasyonu, tDCS: Transkraniyal doğru akım stimülasyonu Türk Nöroloji Derneği Tanıdan Tedaviye Baş Ağrısı kitabından düzenlenerek alıntılanmıştır.

Şekil 3. Migren tedavisinde girişimsel işlemler algoritması

2.9.3.1. OnabotulinumtoxinA: Botulinum Nörotoksin Tip A (BoNT/A), periferik sinir uçlarında yer alan trigeminal ve servikal sinir sonlanmalarında etkisini göstererek substans P, CGRP ve glutamat salınımını baskılar. Bu mekanizma sayesinde periferik duyarlılaşmayı azaltarak analjezik etki sağlar (11, 85).

Epizodik migren ve gerilim tipi baş ağrılarında anlamlı bir etkinlik göstermediği belirlenmiş olsa da PREEMPT 1 ve PREEMPT 2 adlı çok merkezli çalışmalarda, kronik migrenli hastalarda aylık baş ağrılı gün sayısını ve atak sıklığını azaltmada plaseboya göre anlamlı derecede üstün bulunmuştur (86, 87).

BoNT/A uygulaması, frontal, temporal, oksipital ve servikal bölgeleri içeren toplam 31 enjeksiyon noktasına, her birine 5 ünite olacak şekilde, toplam 155 ünite dozunda gerçekleştirilir. Botulinum toksin enjeksiyonu sonrasında kas güçsüzlüğü ve pitoz gibi yan etkiler ortaya çıkabilir. Bu etkiler genellikle geçici ve doza bağlıdır (87).

2.9.3.2. Periferik sinir blokajları ve kullanılan lokal anestezikler: Periferik sinir blokajları (PSB), genellikle güvenli ve iyi tolere edilen prosedürler olarak kabul

edilir. Ayakta tedavi ortamında, yalnızca baş ağrısını değil, aynı zamanda allodini ve fotofobiyi de dakikalar içinde hafifletebilirler. PSB'lerin ağrı modüle edici etkileri bazı hastalarda birkaç aya kadar sürebilir ve bu süre kullanılan lokal anestezi maddenin farmakokinetik profilinden çok daha uzundur. PSB'lerin analjezik etkileri tam olarak anlaşılamamış olsa da ağrının baskılanmasının duyuşal liflerin selektif olarak bloke edilmesiyle motor fonksiyonların korunmasına ve sonrasında ikinci nöronlar aracılığıyla trigeminoservikal kompleks üzerinde merkezi ağrı modüle edici etkiler oluşturmaya bağılı olduğı düşünölmektedir (9).

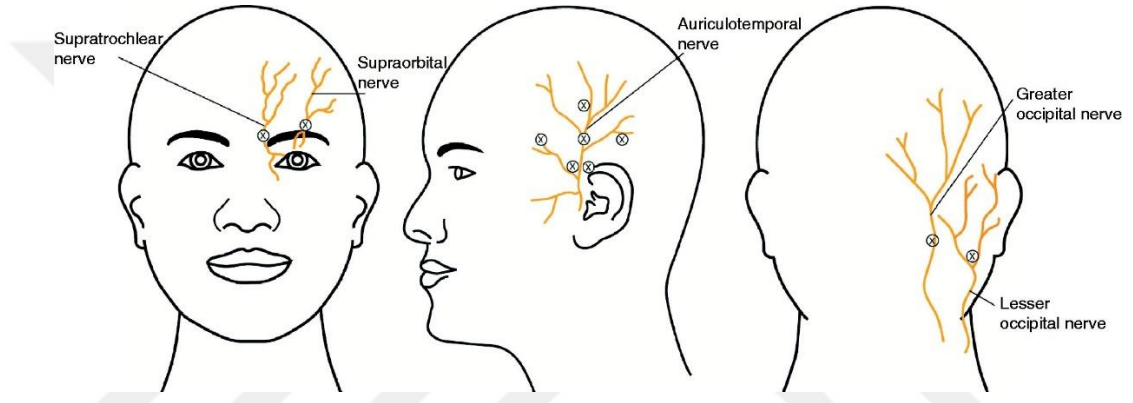
Çoğı zaman PSB'ler, hastanın ağrısı hissettiğı anatomik bölgelerde uygulanır. Ancak, birçok nosiseptif sistemin merkezi olarak birleşmesi nedeniyle, anestezi uygulanan sinirin dağılımı dışındaki bölgelerde de analjezik etkiler görölebilir (88).

Lokal anestezi kler sinir membranı boyunca sodyum iyonlarının geçirgenliğini inhibe ederek sinirlerdeki uyarı iletimini geri dönüşümlü olarak bloke eder. Lokal anestezi kler, kimyasal yapılarına göre iki ana gruba ayrılır. Bu gruplar arasındaki fark, molekül yapılarında bulunan bağı türüne dayanır. Ester bağılı lokal anestezi kler, yapılarında ester (-COO-) grubu bulundurur ve plazma esterazları tarafından hidrolize edilirler. Bu gruptaki ilaçlar genellikle daha az stabil olup, alerjik reaksiyon riski daha yüksektir. Buna karşılık, amid grubu lokal anestezi kler, amid (-NHCO-) bağı içerir ve karaciğerde mikrozomal enzimler aracılığıyla metabolize edilirler. Ester grubu ajanlara kıyasla daha kararlıdır ve alerjik etkiler daha seyrek görölür. Bu nedenle klinik uygulamalarda daha sık tercih edilmektedirler. PSB'de genellikle amid yapılı lokal anestezi kler, özellikle lidokain ve bupivakain, yaygın olarak kullanılmaktadır (89).

Lidokain :Lidokain, lokal anestezi kler içinde hızlı etki başlangıcı ve orta düzeyde etki süresi ile bilinir. Uygulamadan sonra yaklaşık 3–5 dakika içinde etkisini gösterir ve bu etki ortalama 1 saat sürer. Karaciğerde metabolize edilen lidokainin atılımı böbrekler yoluyla gerçekleşir. Gebelik kategorisi B olarak sınıflandırılmıştır. 2. veya 3. derece kalp bloğı, sınıf 1 antiaritmik ilaç kullanımı ve ileri karaciğer yetmezliğı varlığında kullanımı önerilmez (90).

Bupivakain: Bupivakain, etkisi hızla başlayan ve uzun süren bir lokal anesteziktir. Lidokaine kıyasla yaklaşık dört kat daha potenttir ve etki süresi 5 ila 16 saat arasında değişebilir. Karaciğerde metabolize edilip böbrekler aracılığıyla vücuttan atılır. Gebelik kategorisi C'dir. Kardiyotoksik potansiyele sahiptir, bu nedenle beta bloker ya da digoksin gibi kardiyak ilaçlar kullanan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (90).

AHS 2023 kılavuzunda lidokain ve bupivakain ile yapılacak olan blokaj uygulamalarına da profilaksi listesinde yer verilmiştir (9).



Miller S, Lagrata S, Matharu M. Multiple cranial nerve blocks for the transitional treatment of chronic headaches. Cephalalgia (88)'dan düzenlenerek alıntılanmıştır.

Şekil 4. Periferik sinir blokajı uygulama bölgeleri

Baş ağrısı tedavisinde uygulanan blokaj hedefleri

- a. Büyük Oksipital Sinir
- b. Küçük Oksipital Sinir
- c. Aurikulotemporal Sinir
- d. Supraorbital ve Supratrokleal Sinirler
- e. Sfenopalatın Ganglion'dur.

a. Büyük Oksipital Sinir

Büyük oksipital sinir (GON), ikinci servikal sinirin dorsal primer ramusunun medial dalı olarak ortaya çıkar. Obliquus capitis inferior kasının altından çıkar ve semispinalis kasından geçerek yukarı doğru ilerleyerek verteks bölgesine kadar posterior kafa derisini innerve eder. GON'un yüzeysel olarak lokalize edilmesi için oksipital çıkıntı ile mastoid çıkıntı arasındaki mesafede medial tarafta üçte biri kadar bir nokta belirlenir. Bu nokta, iniondan yaklaşık 2 cm yanda ve 1.5–2.0 cm aşağıdadır. GON'un lateralinde genellikle oksipital arter bulunur, bu nedenle enjeksiyon sırasında arterin konumu göz önünde bulundurulmalıdır (12, 13).

GON blokajı tekniği, GON'un dağılımı boyunca solüsyon enjekte edilmesini içerir. GON blokajı için hangi solüsyonun kullanılacağı konusunda tam bir fikir birliği bulunmamaktadır. Birçok klinisyen lidokain %1–2 (hızlı etki, kısa süreli), bupivakain %0.25–0.5 (gecikmeli etki, uzun süreli) veya bu ikisinin kombinasyonunu kullanır. Lokal anesteziyle birlikte kortikosteroid kullanımı da yaygındır, ancak randomize, çift kör bir kontrollü çalışmada kortikosteroid eklenmesinin lokal anesteziğe ek bir fayda sağlamadığı gösterilmiştir (14) .

b. Küçük Oksipital Sinir

Küçük oksipital sinir (LON), C2 ve C3'ten çıkan bir dal olup başın arka kısmının lateralini ve üst boynu innerve eder. LON, mastoid çıkıntının 1–2 cm medialine enjekte edilerek bloke edilebilir. GON blokajında olduğu gibi, lidokain ve bupivakain karışımı en yaygın kullanılan solüsyondur. LON blokajının epidozdik ve kronik migren üzerindeki etkisi sistematik olarak çalışılmamış olsa da, GON ve diğer PSB'lerle birlikte sıklıkla uygulanmaktadır (14).

c. Aurikulotemporal Sinir

Aurikulotemporal sinir (ATN), V3 dalından çıkar ve kulağın üst kısmı ile temporal kası innerve eder. ATN blokajı, tragusun hemen önüne lokal anestezi enjekte edilerek sağlanır. Bu sinirin doğru şekilde bloke edilmesi halinde hastalar,

kulaklarının ön ve üst kısmında anestezi hissi yaşarlar. LON bloklarında olduğu gibi, ATN blokajı da sistematik olarak incelenmemiştir (14).

d. Supraorbital ve Supratroklear Sinirler

Supraorbital sinir (SON) ve supratroklear sinir (STN), V1 dalından çıkar ve kaşın üst kısmına medial (STN) ve lateral (SON) olarak duyusal innervasyon sağlar. STN enjeksiyonu, kaşın medial sınırında veya hafifçe üstünde yapılırken, SON enjeksiyonu STN enjeksiyonunun yaklaşık 2 cm lateralinde gerçekleştirilir. Bu enjeksiyonlarda kortikosteroid kullanımı önerilmez çünkü kas içine yapılan steroid enjeksiyonları sonucu bu bölgede kozmetik olarak fark edilebilir lipoatrofi oluşabilir (14).

SON ve STN blokajları genellikle diğer PSB'lerle birlikte uygulanır. Ancak, hastalar genellikle bu enjeksiyonların diğer PSB noktalarına göre daha hassas olduğunu belirtmektedir (91).

e. Sfenopalatin Ganglion

Sfenopalatin ganglion (SPG), pterigopalatinal fossada bulunan ve V2'nin yanı sıra parasempatik ve sempatik lifler içeren bir sinir düğümüdür. SPG blokajı uzun süredir baş ağrısı tedavisinde, özellikle küme tipi baş ağrılarında kullanılmaktadır. SPG blokajı, transkutanöz veya intraoral enjeksiyon gibi invaziv yöntemlerle veya daha az invaziv olan yöntemlerle yapılabilir (14).

Tablo 10. Baş ağrısı türleri ve periferik sinir blokaj endikasyon ve kanıt düzeyleri (12, 13, 15, 88, 91-97)

Baş Ağrısı Türü	Sinir Bloğu Türü	Kanıt Düzeyi*
Akut Migren	GON	2B
Kronik Migren	GON	2A
Küme Baş ağrısı	GON, Suboksipital	1B
Oksipital Nevralji	GON	2B
Kronik Günlük Baş ağrısı	GON	2B
Diğer Trigeminal Otonomik Sefaljiler		
SUNCT/SUNA	Supraorbital,supratroklear	4
Paroksizmal hemikraniya/ hemikraniya continua	Supraorbital,supratroklear	4
Diğer ağrılı kraniyal nevraller	Supraorbital,supratroklear	4

*Oxford Kanıtı Dayalı Tıp Merkezi Kanıt Düzeylerine Dayanmaktadır.

2.9.3.3. Nörostimülasyon yaklaşımları: Gelişen teknolojik imkânlarla birlikte nörostimülasyon, son yıllarda migren tedavisinde giderek daha fazla araştırılmaya başlanmıştır. Migren ve küme baş ağrısı modellerine dayanarak yapılan deneysel ve klinik çalışmalar sonucunda, posterior hipotalamus/ventral tegmental alan, sfenopalatin ganglion (SPG), oksipital sinir, vagus siniri, supraorbital sinir ve kortikal bölgeler gibi çeşitli hedef yapılar belirlenmiştir. Bu bölgeler, migrenin patofizyolojik mekanizma araştırmalarından çıkan sonuçlarla daha iyi anlaşılmasıyla nörostimülasyon için öncelikli hedefler hâline gelmiştir (98).

Migren tedavisinde nörostimülasyon, iki ana gruba ayrılır:

Non-invazif nörostimülasyon yöntemleri

- a. Supraorbital transkutanöz stimülasyon (STS)
- b. Transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS)
- c. Non-invazif vagal sinir stimülasyonu (nVNS)
- d. Transkraniyal doğru akım stimülasyonu (tDCS)

Supraorbital Transkutanöz Stimülasyon (STS): Hem periferik hem de santral sinir sisteminde etkili olabilir. Günde 20 dakikalık, 3 ay süren kullanım sonunda ağrılı gün sayısında anlamlı azalma gözlenmiştir. Yan etkiler arasında uygulama bölgesinde parestezi, uyku düzeninde değişiklik, sersemlik ve cilt reaksiyonları yer alabilir (99).

Transkraniyal Manyetik Stimülasyon (TMS): Beyin parankiminde depolarizasyona neden olarak etki ettiği düşünülmektedir. Genellikle oksipital bölgeye uygulanır; tek veya tekrarlayan atımlar şeklinde yapılabilir. Auralı migrenin akut tedavisi için FDA onaylıdır ancak kronik migren üzerindeki etkinliği konusunda yeterli klinik veri yoktur (100).

Non-invazif Vagal Sinir Stimülasyonu (nVNS): Mekanizması kesin bilinmemekle birlikte, glutamat salınımını baskıladığı düşünülmektedir. Epizodik küme baş ağrılarında FDA onayı almıştır (101).

Transkraniyal Doğru Akım Stimülasyonu (tDCS): Nöronların membran potansiyelini modüle ederek çalışır. Anodal stimülasyon ile eksitabilite artırılırken, katodal stimülasyon ile azaltılır. Migren tedavisinde klinik etkinliği henüz net olarak kanıtlanmamıştır (102).

İnvazif nörostimülasyon yöntemleri

- a. Oksipital sinir stimülasyonu (periferik)
- b. Vagal sinir stimülasyonu (periferik)
- c. Ventral tegmental alan stimülasyonu (santral)

Oksipital Sinir Stimülasyonu: Subkutan elektrodlar ve pulse jeneratörü aracılığıyla uygulanır. Dirençli oksipital nevralji tedavisi için geliştirilmiş, sonrasında migren tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Periferik düzeyde nosiseptif sinyallerin baskılanması ve santral düzeyde beyin bölgelerindeki aktivitenin azalması üzerinden etki gösterir. Farklı çalışmalarda başarı oranları değişkenlik göstermektedir. Yan etkiler arasında cihazın yer değiştirmesi, enfeksiyonlar ve implantasyon zorlukları yer alır. Lokal enfeksiyon, kanama bozuklukları, Arnold-Chiari malformasyonu, gebelik ve vücutta başka bir elektrikli cihazın varlığı kontrendikasyon oluşturur (103).

	Supraorbital stimülasyon	Vagal sinir stimülasyonu	Transkraniyal magnetik stimülasyon	Oksipital sinir stimülasyonu	Sphenopalatin ganglion stimülasyonu	Derin beyin stimülasyonu
Cihaz adı	Cefaly	gammaCore	SpringTMS		Pulsante	
Akut migren atak	X	✓	✓	X	X	X
Epizodik migren	✓	X	X	X	X	X
Kronik migren	X	X	X	✓	X	X

Türk Nöroloji Derneği Tanıdan Tedaviye Baş Ağrısı kitabından düzenlenerek alıntılanmıştır.

Şekil 5. Migrende kullanılan nöromodülasyon yöntemleri ve endikasyonları (98).

2.9.4. Migren Tedavisinde Kullanılan Tedaviler ve Kognitif Etkileri

Migren tedavileri, nörotransmitter sistemlerinin doğrudan modülasyonu gibi çeşitli mekanizmalarla kognitif olumlu ya da olumsuz etkilere yol açabilir. Bazı anti nöbet ilaç tedavileri, amitriptilin ve ergotlar, kognitif performans üzerindeki kötüleşmeye neden olurken, kalsiyum kanal blokerleri de sedasyonu önemli ölçüde artırmaktadır. Essitalopram, propranolol, atenolol veya triptanlar nadiren hafif kognitif semptomlara yol açabilir. Dikkate değer bir şekilde, SNRI'lar, metoprolol veya kandesartan uygulamalarından sonra kognitif pozitif etkiler bulunmuştur. Ancak elde edilen bulgular migren ve kognisyona spesifik çalışmalardan çok ilaçların sekonder kullanımı ile ilgili çalışmalardan elde edilmiş ve görece yaş ortalaması yüksek gruplarla çalışılmıştır (104).

Tablo 11. Migrenin profilaktik tedavisinde kullanılan oral ajanların kognitif etkileri

MİGREN TEDAVİSİ	ENDİKASYON	KOGNİTİF ETKİ
Anti Nöbet İlaçlar		
Topiramet	Profilaksi	Dikkat, psikomotor beceriler, dil ve anlama (sözel akıcılık, kısa süreli epizodik ve çalışma belleği, işleme hızı dâhil) alanlarında hafif ile orta derecede bozulma
Valproat	Profilaksi	Hafif düzeyde dikkat, bellek ve görsel-motor bozuklukları
Gabapentin	Profilaksi	Uzun süreli kullanım sonrasında dikkat, sözel bellek ve yürütücü işlevlerde bozulma
Antidepresanlar		
Amitriptilin	Profilaksi	Sedasyon Amnezik olmayan bir fenotipe sahip bilişsel bozulma Dikkat, karar verme ve psikomotor hızda bozulma Yüksek dozlarda bellek bozuklukları
Venlafaksin	Profilaksi	Bilgi işleme hızında artış
Duloksetin	Profilaksi	Dikkat, hafıza ve davranışsal semptomlarda iyileşme
Fluoksetin	Profilaksi	MCT'da bilişsel düzeyde, anlık ve gecikmeli mantıksal bellek performanslarında iyileşme
Essitalopram	Profilaksi	Pindolole eklenmesiyle kısa süreli sözel hafızada hafif bozukluk
Beta Blokerler		
Propranolol	Profilaksi	Karar vermede muhakeme etkilenmesi
Metoprolol	Profilaksi	Görsel-motor görevleri ve karmaşık yönetim becerilerini artırma
Atenolol	Profilaksi	Global kognisyona etkisi yok, görsel-motor görevleri ve karmaşık yönetim becerilerini artırma
Kalsiyum Kanal Blokerleri		
Sinnarizin	Profilaksi	Sedasyon Psikomotor hız, dikkat, uyanıklık ve çalışma belleği üzerindeki etkisine ilişkin çelişkili sonuçlar
Flunarizin	Profilaksi	Sedasyon ve Parkinsonizm riskinde artış
ARB		
Kandesartan	Profilaksi	Bilişsel olarak normal yaşlı deneklerde epizodik bellek ve dikkat üzerinde olumlu etki Hafif bilişsel bozukluk deneklerinde yönetici işlevler üzerinde olumlu etki
Monoklonal Antikorlar		
Erenumab, Fremanezumab, Galcanzumab	Profilaksi	Bilinmiyor

Tablo 11. (devam) Migrenin profilaktik tedavisinde kullanılan oral ajanların kognitif etkileri

Gepantlar		
Rimegepant, Ubrogapant	Akut	Bilinmiyor
Triptanlar		
Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan, Zolmitriptan	Akut	Nadir durumlarda, sık kullanımından sonra hafıza bozuklukları bildirilmiştir.
Ditanlar		
Lasmiditan	Akut	Bilinmiyor
NSAİİ'ler		
Aspirin, ibuprofen, diclofenak, indometazin	Akut	Alzheimer hastalığından koruma/risk açısından çelişkili sonuçlar
Ergotlar		
Ergotamin DHE	Akut	Ergotamin kötüye kullanımında karmaşık tepki süresinde, bilişsel esneklik testleri ve sözel bellek testlerinde bozulma

“Migraine Pharmacological Treatment and Cognitive Impairment: Risks and Benefits” (104) derlemesinde alıntılanarak tablolştırılmıştır.

2.10. KOGNİSYON VE KOGNİTİF DEĞERLENDİRME

Kognitif fonksiyon, bireyin bilgiyi algılama, işleme, saklama ve kullanma yetisini ifade eden zihinsel süreçler bütünüdür. Duyum-algı, motor beceriler, dikkat-konsantrasyon, hafıza, yürütücü işlevler, bilgi işleme hızı, soyut düşünme, lisan ve sözel beceriler kognisyonun temel başlıklarıdır (105).

Günümüzde nörolojik hastalıklarla birlikte görülen bilişsel bozuklukların tespit edilmesi hem önemli hem de gereklidir. Biliş, kortikal bir işlevken, duygular limbik sistemin kontrolünde gerçekleşir. Bu iki unsuru değerlendirmek için en yaygın kullanılan yöntem, psikometrik araçlar olarak bilinen nöropsikolojik testlerdir (NPT). Nöropsikolojik değerlendirme, beyin hasarının zihinsel işlevler üzerindeki etkisini belirlemeye yönelik, hassas ölçüm sağlayan testlerin uygulanmasıyla gerçekleştirilir. NPT'ler, belirli beyin bölgeleriyle doğrudan ilişkilidir (105).

Tablo 12. Kognitif fonksiyonlar ve testler Harvey PD. Domains of cognition and their assessment çalışmasından düzenlenerek tablolastırılmıştır (105).

Kognitif Bileşen	İlgili Beyin Bölgesi	Testler
Bellek	Hipokampus, medial temporal lob, prefrontal korteks.	Wechsler Bellek Ölçeği (WMS) California Sözel Öğrenme Testi (CVLT) Rey İşitsen Sözel Öğrenme Testi (RAVLT) Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST)
Dikkat	Parietal lob, prefrontal korteks, anterior singulat korteks	Conners Sürekli Performans Testi (CPT) Stroop Testi İz sürme testi
Dil	Broca alanı, Wernicke alanı, temporal lob	Boston Adlandırma Testi (BNT) Token Test Kontrollü Sözel Kelime Çağrışım Testi (COWAT)
Yürütücü işlevler	Prefrontal korteks	Wisconsin Kart Eşleme Testi (WCST) İz Sürme Testi Londra Kulesi Testi (TOL)
Problem Çözme ve Karar Verme	Prefrontal korteks, ventromedial prefrontal korteks, orbitofrontal korteks.	Iowa Kumar Testi (IGT) Bechara Karar Verme Testi
Motor Beceri ve Koordinasyon	Motor korteks, serebellum	Grooved Pegboard El Beceri Testi Purdue Pegboard Testi
Zihinsel Esneklik	Prefrontal korteks, dorsolateral prefrontal korteks	Wisconsin Kart Eşleme Testi (WCST) Kognitif Esneklik Sklası (CFS)
Duygusal İşlem ve Sosyal Biliş	Amygdala, ventromedial prefrontal korteks, anterior singulat korteks.	Gözlerden Zihin Okuma Testi
Bilgi işleme hızı	Prefrontal korteks, parietal korteks	Wechsler Yetişkin Zeka Ölçeği (WAIS): İz Sürme Testi A
Zihinsel Becerilerin Genel Değerlendirilmesi		Montreal Bilişsel Değerlendirme (MOCA) Mini Mental Durum Testi (MMSE)

2.11. MİGREN VE KOGNİSYON

Migren ve bilişsel işlev arasındaki ilişki son on yılda araştırılmış olsa da bu bağlantı henüz net bir şekilde ortaya konmamıştır. Migrenin en sık görüldüğü yaş aralığı olan 30–40 yaşları, kişilerin çalışma hayatı dönemlerine denk geldiğinden kognitif bozuklukları anlamak büyük önem taşır. Bilişsel bozulma, sosyal ve mesleki etkileşimleri sınırlandırarak yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilir.

Hastaların bilişsel işlevleriyle ilgili öznel şikayetleri genellikle bozulmayı ifade ederken, objektif nöropsikolojik test sonuçları farklılık gösterebilmektedir. Birçok çalışma, iktal dönemde kognitif performansın sağlıklı bireylere göre düşük olduğunu ve bu durumun postiktal dönemde de sebaat edebildiğini göstermiştir. Migren hastalarında iktal evrede bilişsel bozulmaların varlığına ilişkin tutarlı kanıtlar bulunmasına rağmen, prodrom ve postdrom evrelerde bilişsel performans düşüşünün varlığına dair veriler daha az netlik göstermektedir (106, 107).

Literatür, migren hastalarının öncelikle dikkat ve bellek eksiklikleri ile birlikte, ataklar sırasında kafa karışıklığı yaşadıklarını ve bunun bilişsel verimliliği bozduğunu belirtmektedir. Klinik tabanlı çalışmalar, interiktal dönemde bile sözlü ve görsel-uzaysal bellek, bilgi işleme hızı, yürütücü işlev ve dikkat gibi bilişsel alanlarda daha kötü performans raporlamıştır (6). 22 çalışmayı içeren bir meta-analiz, migren grubunun genel bilişsel işlevinin, özellikle dil alanında, sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük olduğunu göstermiştir (108).

Fonksiyonel MRG ve PET çalışmaları migrenle ilişkili değişen aktivite bölgelerini karakterize etmek için kullanılabilir ve böylece migren ile bilişsel işlev arasındaki ilişki daha iyi anlaşılabilir. Migrenin bellek işlevi üzerindeki nörogörüntüleme üzerine yapılan bir sistematik derleme, bellekle ilişkili yapılar, özellikle hipokampus, insula ve temporal kortekslerdeki değişen aktiviteyi gösteren çalışmalar vurgulamıştır ve bu da migren hastalarında bellek değişikliklerini destekleyen objektif kanıt sağlamaktadır. Bu ağlar, semantik ve episodik bellek, dikkat, sosyal bilişsel işlev ve yürütücü işlev gibi bilişsel işlevlerle ilişkilidir. Çalışmalar, değişen aktivite bölgeleri ile ağrı işleme rolüyle ilişkili alanlar arasında örtüşme tespit etmiştir (109, 110).

Auralı ve aurasız migren türlerinde bilişsel işlevlerin farklılık gösterip göstermediği konusunda literatürdeki çalışma sonuçları çelişkilidir. Kanıtlar, auralı ve aurasız migren hastalarının bilişsel bozulmalar gösterdiğini, özellikle auralı hastalarının dikkat ve işlem hızı performansının daha kötü olduğunu, bunun da aura'nın bilişsel işlev üzerinde etkileri olabileceğini düşündürdüğünü göstermektedir. Kronik migrende bilişsel bozulmayı destekleyen birçok çalışma olsa da, bu bozulmanın, epizodik migren yaşayan bireylerde görülen kognitif disfonksiyona göre daha ağır olup olmadığına yönelik araştırmalar kısıtlıdır (111).

Genel olarak, kronik migren ile bilişsel performansın bozulması konusunda kanıtlar elde edilmiş olup yürütücü işlev, sosyal bilişsel işlev, dikkat ve gecikmeli hatırlama alanlarında sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında kronik migren hastaları daha kötü performans sergilemiştir. Kronik migren ve epizodik migren arasındaki karşılaştırmalar sınırlıdır bunun bir nedeni de genellikle epizodik migren hastalarının sağlıklı kontrollerden farklı olup olmadığına dair çelişkili sonuçlar elde edilmiş olmasıdır.

Migrenin kronikleşmesiyle bilişsel performansın kötüleşmesi hipotezleri, kronik migren hastalarında epizodik migren grubuna kıyasla bilişsel performansın anlamlı şekilde daha kötü olduğunu bulan çalışmalarla desteklenmektedir(112-115).

Kognitif fonksiyon bozukluğunun migrene özgü bir özellik mi olduğu, yoksa hastalığın getirdiği anksiyete ve depresyon gibi eşlik eden psikiyatrik durumlar, tedavi ajanlarının kullanımı veya genel olarak ağrı bozukluklarına özgü bir özellikten mi kaynaklandığı konusunda da görüş birliği bulunmamaktadır. Genel olarak, giderek artan sayıda çalışma, migren hastalarında bilişsel bozulmayı desteklemektedir (110).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN TASARIMI

Bu çalışma Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 2 No'lu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan 07.02.2024 tarihinde alınmış olan onayla (E2-24-6185) (EK-1) etik yönden uygun bulunarak yapılmıştır. Çalışmamız Helsinki Bildirgesi'nde belirtilen iyi hekimlik uygulamaları uyarınca yapılmış ve tüm gönüllüler çalışma süreçleri hakkında bilgilendirilerek yazılı onamları alınmıştır.

Çalışmaya 15 Şubat 2024 ve 15 Ocak 2025 tarihleri arasında Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Nöroloji Polikliniklerine başvuran ICHD-3 tanı kriterlerine göre kronik migren tanısı almış, kronik migren nedeniyle GON blokajı tedavisi uygun görülen, çalışmayı kabul eden 30 hasta dahil edilmiştir. Kontrol grubu olarak yazılı olarak rızaları alınmış yaş, cinsiyet ve eğitim durumu benzer özellik taşıyan 30 sağlıklı gönüllü alınmıştır. Sağlıklı gönüllüler hastane çalışanları ve hasta yakınlarından migren ve ek kronik hastalığı olmayan bireylerden seçilmiştir (Tablo 13)

Hasta grubu için çalışmaya dahil etme kriterleri: 18-50 yaş aralığında olmak, üç aydan uzun süredir ayda 15 günden sık ve ayda 8 gün ve daha sık migren karakterinde baş ağrısı varlığı olmak, uygulanacak ölçeklerin tamamlamasını engelleyecek düzeyde zihinsel ya da bedensel (görsel, işitsel) hastalığa sahip olmamak, bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu imzalamış olmak şeklinde belirlenmiştir.

Hasta grubu için dışlama kriterleri: 18-50 yaş aralığında olmamak İntrakraniyal kitle, kafa travması, kalp yetmezliği, renal ya da hepatik yetmezliği, aktif hepatobiliyer hastalığı, aktif enfeksiyöz hastalığı, kronik inflamatuvar hastalığı, hematolojik hastalığı, herhangi bir malignite, immunsupresif ya da oral kontraseptif kullanımı, son 1 ay içerisinde migren profilaksisi kullanımı, adrenal ya da metabolik hastalığı olması şeklinde belirlenmiştir.

Sağlıklı kontrol grubu için çalışmaya dahil etme kriterleri: 18-50 yaş aralığında olmak, migren ve/veya kronik hastalık tanısı olmamak, uygulanacak ölçeklerin tamamlamasını engelleyecek düzeyde zihinsel ya da bedensel (görsel, işitsel) hastalığa sahip olmamak, bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu imzalamış olmak şeklinde belirlenmiştir.

Sağlıklı kontrol grubu için dışlama kriterleri: 18-50 yaş aralığında olmamak, migren ve/veya kronik hastalık tanısı olmamak, uygulanacak ölçeklerin tamamlamasını engelleyecek düzeyde zihinsel ya da bedensel (görsel, işitsel) hastalığa sahip olmak şeklinde belirlenmiştir.

GON Blokağı Tedavi Protokolü: Hasta gruba bilateral GON blokağı protuberentia oksipitalis eksterna ile mastoid çıkıntı arasında çizilen hayali çizginin 1/3 medialine 26G enjektör ile 1,5 mL %0,5 bupivakain ve 0,5 mL salin ile dilüe edilerek uygulanmıştır. GON blokağı işlemi ilk dört seans haftalık, takip uygulamalarda aylık olarak yapılmıştır.

Hastaların GON Blokağı Tedavisi Öncesi Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen hastaların GON Blokağı tedavisi onamları alınarak, ilk uygulama öncesi hastaların yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, hastalık süresi, aylık ağırlı gün sayısı, atak süresi, aura varlığı, ilaç kötüye kullanımı, daha önce migrene yönelik kullanılmış olan atak ve profilaksi ilaçları hasta takip formuna eklenmiştir.

Aşağıdaki ölçekler ile hastaların blokağı öncesi ağırı derecesini, baş ağrısının günlük yaşam üzerine etkilerini, baş ağrısı nedeniyle oluşan engellilik durumunu, baş ağrısı nedeniyle oluşan subjektif bilişsel yakınmalarını, kutanöz allodini durumlarını, depresyon durumlarını, uyku kaliteleri ölçülerek hasta takip formuna eklenmiştir.

Aşağıdaki testlerle ise hastaların hafif bilişsel bozukluk taraması, bilişsel esnekliğini, dikkat kontrolünü, otomatikleşmiş bir tepkiyi baskılayarak alternatif bir yanıt verebilme becerisini, görsel tarama hızı, motor becerilerini, anlık ve uzun süreli sözel bellek durumları ölçülerek hasta takip formuna eklenmiştir.

Ölçekler

Vizüel Analog Skala(VAS)

Baş Ağrısı Etki Ölçeği (HİT-6)

Migren Dizabilite Değerlendirme Formu (MİDAS)

Migren Subjektif Bilişsel Bozukluk Testi (Mig-SCog)

Allodini Semptom Kontrol Listesi-12 (ASC-12)

Hasta Sağlık Anketi-9 (PHQ-9)

Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeği(PUKİ)

Kognitif Testler

Montreal Bilişsel Değerlendirme (MOCA)

Stroop Testi

İz Sürme Testi

Sözel Bellek Testi(SBST)

Hastaların GON Blokajı Tedavisinde Birinci Ay Değerlendirilmesi

Dört seans boyunca haftalık GON blokajı yapılan hastalar ile uygulama başlangıcı itibariyle aylık ağrılı gün sayısı sorgulanmıştır. Aşağıdaki ölçekler ve kognitif testler tekrarlanarak ölçümler hasta takip formuna eklenmiştir.

Ölçekler

Vizüel Analog Skala(VAS)

Baş Ağrısı Etki Ölçeği (HİT-6)

Migren Subjektif Bilişsel Bozukluk Testi (Mig-SCog)

Allodini Semptom Kontrol Listesi-12 (ASC-12)

Hasta Sağlık Anketi-9 (PHQ-9)

Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeği(PUKİ)

Kognitif Testler

Stroop Testi

İz Sürme Testi

Sözel Bellek Testi(SBST)

Bu aşamada anketlerden MIDAS, migren ile ilişkili yöneltilen sorular son üç ayın değerlendirilmesinde kullanıldığı için kognitif testlerden MOCA ise test tekrarlanabilirlik süresi 3 ay olarak belirlendiği için birinci ay değerlendirmesinde uygulanmamıştır.

Hastaların GON Blokajı Üçüncü Ay Değerlendirilmesi

Beşinci ve altıncı GON blokajı seansı aylık uygulanan hastalarda aylık ağrılı gün sayısı sorgulanmıştır. Aşağıdaki ölçekler ve kognitif testler tekrarlanarak ölçümler hasta takip formuna eklenmiştir.

Ölçekler

Vizüel Analog Skala(VAS)

Baş Ağrısı Etki Ölçeği (HİT-6)

Migren Dizabilite Değerlendirme Formu (MİDAS)

Migren Subjektif Bilişsel Bozukluk Testi (Mig-SCog)

Allodini Semptom Kontrol Listesi-12 (ASC-12)

Hasta Sağlık Anketi-9 (PHQ-9)

Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeği(PUKİ)

Kognitif Testler

Montreal Bilişsel Değerlendirme (MOCA)

Stroop Testi

İz Sürme Testi

Sözel Bellek Testi(SBST)

3.2. KULLANILAN ÖLÇEKLER

3.2.1. Kognitif Testler

A. Montreal Bilişsel Değerlendirme (MOCA)

Montreal Bilişsel Değerlendirme, hafif bilişsel bozukluğu hızlıca taramak için kullanılan bir araçtır. Değerlendirme, dikkat ve konsantrasyon, yürütücü işlevler, hafıza, dil, görsel-yapısal beceriler, kavramsal düşünme, hesaplamalar ve oryantasyon

gibi çeşitli bilişsel alanları kapsayan 30 puanlık bir testtir (116, 117). Selekler ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla testin ülkemize uyarlanması gerçekleştirilmişti. Montreal Bilişsel Değerlendirme'nin orijinal testinde kesme değeri 26, Türkçe versiyonunda ise kesme noktası 21 olarak belirlenmiştir (118).

Freitas ve arkadaşları, MOCA skorundaki değişkenliğin %49'unun yaş ve eğitim düzeyine atfedilebileceğini bulmuşlardır. MOCA, özellikle migren hastaları için, yürütme, dikkat ve görsel-uzamsal işlevlerdeki bozulmalara duyarlı olması nedeniyle nöropsikolojik bir değerlendirme aracı olarak uygundur(107). Bu nedenle, bu çalışma için birincil bilişsel değerlendirme aracı olarak MOCA kullanılmıştır (119).

B. Stroop Testi

Stroop testi, beynin sol frontal lob ve orbitofrontal korteks işlevselliğini değerlendiren bir nöropsikolojik testtir. Stroop etkisi, bir kelimenin hangi renkte yazıldığını söylemenin gerektiği durumlarda ortaya çıkar. Ancak bu kelimenin kendisi de bir renk adı olmalıdır. Eğer kelimenin yazıldığı renk ile anlamı eşleşmiyorsa, bireyin doğru rengi söyleme süresi uzar. Bu gecikme, Stroop enterferans etkisi olarak bilinir (120). Bu test, bireyin bilişsel esnekliğini, dikkat kontrolünü ve otomatikleşmiş bir tepkiyi baskılayarak alternatif bir yanıt verebilme becerisini ölçer. Tüm bu süreçler, frontal lobun işlevleriyle doğrudan ilişkilidir. Aynı zamanda, bireyin bilgi işleme hızını değerlendirmek için de kullanılır.

Yapılan çalışmalar, özellikle enterferans etkisinin sorumlu belirli beyin bölgelerini belirlemeye çalışmış ve iki kilit bölgeyi belirlemiştir. Bunlar; anterior singulat korteks (ACC) ve dorsolateral prefrontal kortektir (DLPFC). Hem MRG hem de fMRG taramaları, Stroop testi veya ilgili görevleri tamamlarken ACC ve DLPFC'de aktivite gösterir. DLPFC, bellek ve yürütücü işlevine yardımcı olur ve görev sırasındaki rolü, renk algısını etkinleştirmek ve kelime kodlamasını engellemektir. ACC, uygun yanıtı seçmekten ve dikkat kaynaklarını uygun şekilde tahsis etmekten sorumludur (121, 122).

Türkiye'de kullanılan Stroop Testi TBAG Formu, orijinal Stroop Testi ile Victoria versiyonunun birleşimiyle oluşturulmuştur. BİLNOT Bataryası kapsamında geçerlilik ve güvenilirlik analizleri yapılmıştır (123).

Test, dört farklı beyaz karttan oluşmaktadır:

Birinci kart: Beyaz zemin üzerine siyah renkte yazılmış renk isimleri (örneğin, mavi, sarı, kırmızı, yeşil).

İkinci kart: Renk isimlerinin, anlamlarından farklı renkte yazıldığı kart (örneğin, "kırmızı" kelimesinin sarı renkte yazılması).

Üçüncü kart: Çeşitli renklerde basılmış 0.4 cm çapında dairelerin bulunduğu kart.

Dördüncü kart: Nötr kelimelerin farklı renklerde yazıldığı kart (örneğin, "kadar", "zayıf", "ise", "orta").

Test Aşamaları

İlk aşama: Katılımcı, birinci karttaki siyah renkle yazılmış renk isimlerini okur.

İkinci aşama: İkinci karttaki farklı renkte yazılmış renk isimlerini okur.

Üçüncü aşama: Üçüncü karttaki renkli dairelerin renklerini söyler.

Dördüncü aşama: Dördüncü karttaki nötr kelimelerin yazıldığı renkleri söyler.

Beşinci aşama: İkinci karttaki kelimelerin yazıldığı renkleri söyler.

Her aşamada, testin başlama komutuyla birlikte katılımcının tüm maddeleri tamamlaması için geçen süre kaydedilir. Ayrıca, yapılan hata sayısı ve kişinin verdiği yanlış yanıtları düzeltme oranı da hesaplanır. İlk aşama okuma hızını, üçüncü aşama renk ismi söyleme ve beşinci aşama enterferans etkisini değerlendirir. Bu çalışmada,

Stroop etkisini değerlendirmek amacıyla özellikle beşinci aşamadaki tamamlama sũresi ve hata sayısı dikkate alınmıştır.

C. İz Sũrme Testi

İz Sũrme Testi, bireyin gũrsel tarama hızı, dikkat, zihinsel esneklik ve motor becerilerini değerlendiren bir bilişsel testtir. Prefrontal korteks ve parietal lobun işlevselliğini değerlendirir. Test iki ayrı bũlũmden oluşmaktadır (124).

Bũlũm A’da, katılımcılara test formu ũzerinde rastgele yerleştirilmiş, içinde rakamlar bulunan daireler sunulur. Katılımcının, bu rakamları sırayla (1-2-3-4 gibi) takip ederek çizgilerle birleştirmesi beklenir. Bũlũm B’de, test formundaki dairelerin içinde hem rakamlar hem de harfler bulunur. Katılımcıdan, rakam ve harfleri dũnũřũmlũ olarak (ũrneęin, 1-A, 2-B, 3-C) doğru sırayla bağlaması istenir. B bũlũmũ uyarıcı setleri arasında kurulumu değiştirebilme ve ardışıklığı takip edebilmeyi değerlendirmektedir. Testin puanlaması, her iki bũlũmũn tamamlanma sũresi ile katılımcının yaptığı hatalar temel alınarak yapılır. Katılımcının yanlış bir bağlantı yapması durumunda, test uygulayıcısı tarafından uyarılarak en son doğru bağladığı daireye geri dũnmesi sağlanır. A bũlũmũ gũrsel tarama yeteneğine dayalı işlemeleme hızını değerlendirmektedir. B bũlũmũ ise yũrũtũcũ işlevlerle yakından ilişkilidir ve bireyin karmaşık dikkat, planlama, problem çözme ve zihinsel esneklik becerilerini ۆler (124).

Testin Tũrke validasyon ve normotif değerleri 2015 yılında Nevin Tũrke ve arkadaşları tarafından çalışılmıştır(124).

D. Sũzel Bellek Sũreleri Testi (SBST)

Sũzel bellek, sũzel bilgileri ۆęrenme ve hatırlamayla ilgili bellek tũrũdũr. Kelimelerin kodlanmasının sol prefrontal kortekste olduğunu, gũsterilmiřtir (125). Sol temporal lob ve ۆzellikle sol hipokampus bilgiyi kısa sũreli bellekten uzun sũreli belleğe aktarmada bũyũk rol oynarlar. Sol temporal lob hasarlarının sũzel belleği bozduğu bilinmektedir (126). Bu testte, birbirleriyle ilgisi olmayan 15 kelimededen

oluşan bir liste kullanılır (örneğin, anne, bahçe, şapka, burun). Test, Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT)’in A listesinden uyarlanmıştır (127, 128).

Testin ilk aşamasında, bu 15 kelime hastaya toplam 10 kez okunur. Her okumanın ardından hastadan hatırladığı kelimeleri tekrar etmesi istenir. Katılımcının ilk okuma sonrasında hatırladığı kelime sayısı, onun *anlık bellek* puanını oluşturur. 10. denemenin tamamında hatırladığı kelimelerin toplamı, *öğrenme puanı* olarak kaydedilir. Eğer katılımcı 15 kelimenin tümünü 10 tekrar tamamlanmadan önce hatırlarsa, eksik kalan tekrarlar için 15 puan verilerek tam puana ulaşması sağlanır(128).

SBST’nin ikinci aşamasında yaklaşık 40 dakikalık bir ara verilir. Bu sürenin sonunda, katılımcıdan daha önce öğrendiği kelimeleri tekrar hatırlaması istenir. Katılımcının aradan sonra kendiliğinden hatırlayarak söylediği kelime sayısı, kendiliğinden hatırlama puanı olarak değerlendirilir. 15 kelimedenden kendiliğinden hatırlama sonrasında eksik kalan kelimeler için formdaki ipucu cümleleri okunur. Kendiliğinden hatırlama ve ipucu ile hatırladığı kelimelerin toplam sayısı Uzun süreli bellek puanı olarak not edilir.

SBST, Öget Öktem tarafından geliştirilmiş ve Türk toplumu için standardize edilmiştir. Farklı kelimelerden oluşan A, B ve C formu mevcuttur. Bu formlar uygulama ve değerlendirme açısından eş değere sahiptir (128).

3.2.2. Ölçekler

A. Vizüel Analog Skalası (VAS)

Ağrı değerlendirmesinde VAS ucuz, basit, skorlaması hızlı ve patolojik süreci gösterebilen güvenilir bir yöntem olarak bildirilmiştir (129). VAS skoru, 0 değerinin ‘ağrı yok’, 10 değerinin ‘dayanılmaz ağrı’ olarak tanımlandığı, 10 cm uzunluğunda horizontal bir çizgi üzerinden hesaplanmaktadır.

B. Migren Engellilik Değerlendirme Ölçeği (MIDAS)

MIDAS, migren hastalarında engelliliği ölçmek amacıyla geliştirilen ve yaygın olarak kullanılmakta olan ölçektir. Soruları hasta son 3 ayı göz önünde bulundurarak cevaplar. 5 soru ile baş ağrısı özellikleri ile iş, ev işleri ve iş dışı (sosyal, ailevi ve eğlence) etkinliklerdeki kısıtlılıklar hakkında ayrıntılı bilgi toplamak için kullanılır. MIDAS skoru; son 3 ayda işe ya da okula gidilemeyen günler, ev işleri yapılamayan günler, iş dışı etkinliklerin kaçırıldığı günler ile işe/okula gidilen ya da ev işi yapılan ama verimliliğin yarıdan fazla azaldığı günlerin toplamı olarak hesaplanmaktadır. 0-5 puan çok hafif engellilik, 6-10 puan hafif engellilik, 11-20 puan orta engellilik, 21 ve üzeri şiddetli engelliliği gösterir (130).

Ülkemizde migrenli hastalarda yapılan çalışmalarda da MIDAS'ın hastalığın şiddetini ölçmede ve tedavi stratejisinin belirlenmesinde güvenilir bir ölçek olduğu belirtilmiştir. Türkçe validasyonu 2004 yılında Ertaş ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (131).

C. Baş Ağrısı Etki Testi-6 (HİT-6)

HIT-6, baş ağrısının bireyin yaşamını nasıl etkilediğini ölçen bir değerlendirme aracıdır. Test, baş ağrısının fiziksel, psikolojik ve sosyal açıdan yarattığı etkileri gözler önüne serer. Testte yer alan sorular, baş ağrısının bireyin yaşamındaki psikolojik durum, sosyallik ve bilişsel işlevsellik gibi farklı alanlarda nasıl bir etkiye yol açtığını değerlendirir. Testin sonuçları, toplam puan üzerinden değerlendirilir ve bu puan, baş ağrısının kişinin yaşamını ne kadar etkilediğine dair bilgi verir. Puanın yüksek olması, baş ağrısının daha fazla etki yarattığını gösterir. 6 maddeden 3'ünde özellikle önceki 4 hafta ele alınırken, geri kalan 3 soru için herhangi bir özel zaman aralığı belirlenmemiştir. Her madde (6=asla, 8=nadiren, 10=bazen, 11=çok sık, 13=her zaman) üzerinden yanıtlanır. Toplam puan, 36 ila 78 puan arasındadır. 49 ve altı çok az veya hiç etki, 50-55 arası hafif etki, 56-59 arası belirgin etki ve 60 ve üzeri şiddetli etkiyi gösterir (132).

HİT-6 Türkçe geçerlilik ve validasyon çalışması Dikmen ve arkadaşları tarafından 2021 yılında yapılmıştır (132).

D. Hasta Sağlık Anketi-9 (PHQ-9)

PHQ-9, Spitzer ve arkadaşları tarafından 2001 yılında geliştirilen hasta sağlık anketi dokuz maddelik, yetişkin hastaların depresif semptomlarını taramak için yapılmış olan bir depresif semptom ölçeği ve tanı aracıdır (133).

PHQ-9, DSM-IV kriterlerine göre depresyonun 9 temel belirtisini sorgulayan ve bu temelde depresyonu değerlendiren bir ölçüm aracıdır. Diğer depresyon ölçeklerine kıyasla yaklaşık yarı uzunluktadır ve duyarlılığı ile özgüllüğü oldukça yeterlidir. Her soru 0 (hiçbir zaman) ile 3 (neredeyse her gün) arasında puanlanır. Tüm soruların puanları toplanarak değerlendirme yapılır. Elde edilen toplam puanlara göre 1-4 puan minimal depresyon, 5-9 puan hafif depresyon, 10-14 puan orta düzey depresyon, 15-19 puan orta-ileri düzey depresyon ve 20-27 puan şiddetli depresyonu gösterir (133).

PHQ-9 Türkçe geçerlilik ve validasyon çalışması Yunus Emre Sarı ve arkadaşları tarafından 2021 yılında yapılmıştır (134).

E. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ)

PUKİ, Buysse ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. PUKİ, geçmiş bir aylık sürede uyku kalitesini ve bozukluğunu değerlendiren, 19 maddelik bir özdeğerlendirme ölçeğidir. 24 sorudan oluşur, 19 soru özbildirim sorusu, 5 soru partner veya oda arkadaşı tarafından yanıtlanacak sorulardır. Ölçeğin puanlanan 18 sorusu 7 bileşenden oluşur; Öznel Uyku Kalitesi, Uyku Latansı, Uyku Süresi, Alışılmış Uyku Etkinliği, Uyku Bozukluğu, Uyku İlacı Kullanımı ve Gündüz İşlev Bozukluğu. Her bir bileşen 0-3 puan üzerinden değerlendirilir. 7 bileşenin toplam puanı ölçek toplam puanını verir. Toplam puan 0-21 arasında değişir. Toplam puanın 5'ten büyük olması “kötü uyku kalitesini” gösterir (135).

Ağargün ve arkadaşları tarafından 1996 yılında Türkçe'ye uyarlanmıştır(136).

F. Mig-SCog Ölçeği

2011 yılında Raquel Gil-Gouveia ve arkadaşları, migren atakları sırasında ortaya çıkan öznel bilişsel semptomları ölçmek ve değerlendirmek amacıyla Mig-SCog adlı özel bir değerlendirme aracı geliştirmiştir. Mig-SCog, 9 sorudan oluşur ve her soruya kişi 0 ile 2 arasında puan verir. Toplam puan 0 ile 18 arasında değişir. Ölçekte yer alan ilk üç soru dikkat, işlem hızı ve yönelim alanlarını değerlendirirken; dördüncü ve beşinci sorular planlama ve dikkati; altıncı ve yedinci sorular dil becerilerini, sekizinci ve dokuzuncu sorular ise adlandırma becerisini değerlendirmektedir. Mig-SCog, migren atağı sırasında hastaların en çok şikâyet ettiği yürütücü işlevler (dikkat, planlama, yönelim) ve dil (adlandırma ve genel dil fonksiyonları) alanlarını araştırır. Ölçekten alınan yüksek puan, kişinin migren atakları sırasında daha yoğun kognitif semptom yaşadığını gösterir (137).

Testin Türkçe validasyonu Polat ve arkadaşları tarafından 2021 yılında yapılmıştır (138).

G. Allodini Semptom Kontrol Listesi-12(ASC-12)

Allodini Semptom Kontrol Listesi Jakubowski ve arkadaşları tarafından 2012 yılında migren hastalarının geçmiş migren atakları sırasında allodini ile ilgili yaşadıkları belirtileri değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir olup 12 sorudan oluşmaktadır. 0–2 puan duyarlılık yok, 3–5 puan alanlarda hafif, 6–8 puan alanlarda orta, 9 ve üzeri puan alanlarda ise şiddetli allodiniden bahsedilebilir (139).

Testin Türkçe validasyon çalışmaları Yalın ve arkadaşları tarafından 2017 yılında yapılmıştır (139).

3.3. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Veriler IBM SPSS Statistics Standard Concurrent User V 30 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) istatistik paket programında değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler birim sayısı (n), yüzde (%), ortalama $\pm$ standart sapma, medyan, minimum, maksimum ve kartiller arası uzaklık değerleri olarak verildi. Sayısal değişkenlere ait verilerin normal dağılımı Shapiro Wilk normallik testi ile değerlendirildi. Grupların varyans homojenliği Levene testi ile analiz edildi. Sayısal değişkenler için iki grup karşılaştırmaları verilerin normal dağılım göstermesi durumunda bağımsız örneklerde t testi, normal dağılım göstermemesi durumunda Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Varsayımların sağlanması durumunda test değişkenlerin gruplara göre işlem öncesi, işlem sonrası 1. ve 3.ay karşılaştırmaları tekrarlı ölçümlerde iki yönlü varyans analizi ile yapıldı. Varsayımların sağlanmaması durumunda her bir ölçüm zamanında gruplar arası karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi ya da Kruskal-Wallis analizi; grup içi karşılaştırmalar Wilcoxon ya da Friedman analizi ile yapıldı. Tüm analizler için ikili karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi uygulandı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon katsayısı ile değerlendirildi. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak önemli kabul edildi.

4. BULGULAR

Tablo 13. Grupların demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Gruplar		Test İstatistikleri	
	KM n=30	Sağlıklı n=30	Test değeri	p değeri
Cinsiyet, n (%)				
Kadın	23 (76,7)	23 (76,7)	-	-
Erkek	7 (23,3)	7 (23,3)		
Yaş, (yıl)	31,8±8,3 (20-50)	31,7±7,9 (19-50)	0,063	0,950 [†]
Eğitim düzeyi, n (%)				
Ortaokul	6 (20,0)	6 (20,0)		
Lise	11 (36,7)	11 (36,7)	-	-
Üniversite	9 (30,0)	9 (30,0)		
Yüksek lisans	4 (13,3)	4 (13,3)		

KM: Kronik migren n: Gönüllü sayısı, %: Sütun yüzdesi, yaş ortalama±standart sapma (minimum-maksimum) değer olarak özetlenmiştir.

Çalışmada kronik migren (KM) grubunda 30 ve sağlıklı grupta 30 olmak üzere toplam 60 gönüllü yer almıştır. Tablo 13'e göre her iki grupta kadın gönüllü sayısı 23 (%76,7) ve erkek gönüllü sayısı 7'dir (%23,3). Grupların cinsiyet dağılımları aynıdır. Grupların yaşları istatistiksel olarak farklı değildir. Eğitim düzeyine grupların dağılımı aynıdır. Gruplarda ortaokul mezunu sayısı 6 (%20,0) lise mezunu sayısı 11 (%36,7), üniversite mezunu sayısı 9 (%30,0) ve yüksek lisans mezunu sayısı 4'tür (%13,3).

Tablo 14. KM grubunda GON Blokağı tedavisi öncesi, tedavide 1. ve 3.ay karşılaştırmaları

	Ölçümler			Test İstatistikleri	
	Tedavi Öncesi	Tedavide 1.ay	Tedavide 3.ay	Test değeri	p değeri ^ψ
Ağrılı gün sayısı	20,0 (10,0) ^a	4,0 (3,0) ^b	4,0 (2,0) ^b	46,974	<0,001
VAS	9,0 (2,0) ^a	6,0 (2,0) ^b	5,0 (1,0) ^b	48,365	<0,001
HİT-6	74,0 (5,0) ^a	42,0 (6,0) ^b	42,5 (8,0) ^b	46,621	<0,001
PHQ-9	14,5 (5,0) ^a	5,0 (3,0) ^b	4,0 (4,0) ^b	49,085	<0,001
Mig-SCog	13,0 (6,0) ^a	3,0 (2,0) ^b	3,0 (2,0) ^b	47,805	<0,001
ASC-12	6,0 (6,0) ^a	1,0 (2,0) ^b	0,0 (1,0) ^b	54,020	<0,001
PUKİ	6,0 (5,0) ^a	3,0 (3,0) ^b	3,0 (2,0) ^b	38,487	<0,001

Veriler ortanca (çeyreklikler arası uzaklık) olarak verilmiştir. ^ψ: Friedman analizi, ^a ve ^b üst simgeleri her bir satırda ölçümler arası farklılığı göstermektedir. Aynı üst simgeleri içeren ölçümler arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamaktadır.

Tablo 14'te KM grubu için GON blokajı tedavisi öncesi, tedavide 1.ay ve tedavide 3.ay ağırlı gün sayısı, VAS, HİT-6, PHQ-9, Mig-SCog, ASC-12 ve PUKİ değerleri karşılaştırılmıştır. KM hastalarının tedavide 1. ve 3.ay ağırlı gün sayısı, VAS, HİT-6, PHQ-9, Mig-SCog, ASC-12 ve PUKİ değerleri tedavi öncesine göre düşük saptanmış olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). KM hastalarının tedavide 1. ve 3.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 15. KM grubunda MİDAS değerlerinin GON blokajı tedavisi öncesi ve tedavide 3.ay karşılaştırmaları

	Ölçümler		Test İstatistikleri	
	Tedavi Öncesi	Tedavide 3.ay	Test değeri	p değeri
MİDAS	74,5 (21,0)	10,0 (5,0)	4,783	<0,001[§]

Veriler ortanca (çeyreklikler arası uzaklık) olarak verilmiştir. §: Wilcoxon testi

Tablo 15'e göre KM grubunun tedavide 3.ay MİDAS değerleri tedavi öncesi değerlere göre düşük saptanmış olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$).

Tablo 16. Gruplara göre MOCA değerlerinin GON blokajı tedavisi öncesi ve tedavide 3.ay karşılaştırmaları

	Gruplar		Test İstatistikleri [†]	
	KM	Sağlıklı	Test değeri	p değeri
Tedavi Öncesi	23,1±2,9	26,8±2,2	30,554	<0,001^{&}
Tedavide 3.Ay	24,9±2,6	26,8±2,2	9,711	0,003^{&}
Tİ [‡] : Test değeri; p değeri	71,543; <0,001^{&}	-		

KM: Kronik migren Tİ: Test istatistikleri, veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. †: Her bir ölçümde gruplar arası karşılaştırmalar, ‡: Hasta grubunda grup içi karşılaştırmalar, &: Tekrarlı ölçümlerde iki yönlü varyans analizi

Tablo 16'ya göre KM grubunun GON blokajı tedavisi öncesi MOCA değerleri sağlıklı gruba göre düşük saptanmış olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). KM grubunun tedavide 3.ay MOCA değerleri sağlıklı grupla karşılaştırıldığında düşük bulundu ($p=0,003$). Grup içi karşılaştırmalara göre KM grubunun tedavide 3.ay MOCA değerleri tedavi öncesine göre yüksek olarak saptanmış olup fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 17. Gruplara göre stroop testi değerlerinin GON blokajı tedavisi öncesi, tedavide 1. ve 3.ay karşılaştırmaları

	Gruplar		Test İstatistikleri [†]	
	KM	Sağlıklı	Test değeri	p değeri
Okuma süresi				
Tedavi Öncesi	9,93±2,03 ^a	8,77±1,57	6,192	0,016^{&}
Tedavide 1.Ay	9,07±1,55 ^b	8,77±1,57	0,554	0,460 ^{&}
Tedavide 3.Ay	8,80±1,52 ^b	8,77±1,57	0,007	0,934 ^{&}
Tİ [‡] : Test değeri; p değeri	13,506; < 0,001^{&}	-		
Renk söyleme süresi				
Tedavi Öncesi	13,57±3,51 ^a	11,70±2,63	5,436	0,023^{&}
Tedavide 1.Ay	12,40±2,46 ^b	11,70±2,63	1,135	0,291 ^{&}
Tedavide 3.Ay	11,87±2,69 ^c	11,70±2,63	0,059	0,809 ^{&}
Tİ [‡] : Test değeri; p değeri	14,154; < 0,001^{&}	-		
Enterferans süresi				
Tedavi Öncesi	27,07±6,94 ^a	23,00±4,87	6,898	0,011^{&}
Tedavide 1.Ay	22,57±6,14 ^b	23,00±4,87	0,092	0,763 ^{&}
Tedavide 3.Ay	21,80±5,98 ^c	23,00±4,87	0,726	0,398 ^{&}
Tİ [‡] : Test değeri; p değeri	48,208; < 0,001^{&}	-		
Hata sayısı				
Tedavi Öncesi	1,30±1,60 ^a	0,60±0,97	1,651	0,099 ^Φ
Tedavide 1.Ay	0,37±0,72 ^b	0,60±0,97	1,087	0,277 ^Φ
Tedavide 3.Ay	0,13±0,35 ^b	0,60±0,97	2,414	0,016^Φ
Tİ [‡] : Test değeri; p değeri	25,423; < 0,001^Ψ	-		

KM: Kronik Migren Tİ: Test istatistikleri, veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. †: Her bir ölçümde gruplar arası karşılaştırmalar, ‡: Hasta grubunda grup içi karşılaştırmalar, &: Tekrarlı ölçümlerde iki yönlü varyans analizi, Φ: Mann-Whitney U testi, Ψ: Friedman analizi, a, b ve c üst simgeleri aynı sütunda ölçüm zamanlarındaki farklılığı göstermektedir. Aynı üst simgeleri içeren değerler arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamaktadır.

Tablo 17'ye göre KM grubunun GON blokajı tedavisi öncesi okuma süreleri sağlıklı gruba karşılaştırıldığında yüksek bulundu (p=0.016). KM grubunun tedavide 1. ve 3.aylarda okuma süreleri sağlıklı gruba karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Grup içi karşılaştırmalara göre KM grubunun tedavide 1. ve 3.ay okuma süreleri tedavi öncesine göre düşük bulundu. Tedavide 1. ve 3.ay okuma süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

KM grubunun GON blokajı tedavisi öncesi renk söyleme süreleri sağlıklı gruba göre yüksek bulundu (p=0.023). KM grubunun tedavide 1. ve 3.aylarda renk söyleme süreleri sağlıklı gruba karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Grup içi karşılaştırmalara göre KM grubunun tedavide 1.ayda renk söyleme süreleri tedavi öncesine göre düşük bulundu. KM grubunun tedavide 3.ayda renk söyleme süreleri tedavi öncesi ve tedavide 1.aya göre düşük bulundu.

KM grubunun GON blokajı tedavisi öncesi enterferans süreleri sağlıklı gruba göre yüksektir ($p=0.011$) KM grubunun tedavide 1. ve 3.aylarda enterferans süreleri sağlıklı grupla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Grup içi karşılaştırmalara göre KM grubunun tedavide 1.ayda enterferans süreleri tedavi öncesine göre düşük bulundu. KM grubunun tedavide 3.ayda enterferans süreleri tedavi öncesi ve tedavide 1.aya göre düşük bulundu.

KM grubunun GON blokajı tedavisi öncesi ve tedavide 1.ay hata sayıları, sağlıklı grubun verileriyle karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. Tedavide 3.ayda hasta grubunun hata sayıları sağlıklı gruba göre düşük bulundu ($p=0.016$). Grup içi karşılaştırmalarda KM grubunun tedavide 1. ve 3.ay hata sayıları tedavi öncesine göre düşük bulundu . Tedavide 1.ay ve 3.ay hata sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 18. Gruplara göre iz sürme testi verilerinin GON blokajı tedavisi öncesi, tedavide 1. ve 3.ay karşılaştırmaları

	Gruplar		Test İstatistikleri [†]	
	KM	Sağlıklı	Test değeri	p değeri
İz Sürme A süresi				
Tedavi Öncesi	36,47±12,89 ^a	29,47±9,20	5,861	0,019^{&}
Tedavide 1.Ay	32,53±10,35 ^b	29,47±9,20	1,471	0,230 ^{&}
Tedavide 3.Ay	31,53±10,36 ^b	29,47±9,20	0,667	0,417 ^{&}
Tİ [‡] : Test değeri; p değeri	23,813; <0,001^{&}	-		
İz Sürme B süresi				
Tedavi Öncesi	88,73±33,80 ^a	67,13±21,60	8,697	0,005^{&}
Tedavide 1.Ay	76,07±22,13 ^b	67,13±21,60	2,503	0,119 ^{&}
Tedavide 3.Ay	71,90±22,07 ^c	67,13±21,60	0,715	0,401 ^{&}
Tİ [‡] : Test değeri; p değeri	20,732; <0,001^{&}			
İz Sürme B Hata				
Tedavi Öncesi	1,37±1,07 ^a	0,47±0,68	3,575	<0,001^Φ
Tedavide 1.Ay	0,60±0,67 ^b	0,47±0,68	0,904	0,366 ^Φ
Tedavide 3.Ay	0,27±0,45 ^b	0,47±0,68	1,036	0,300 ^Φ
Tİ [‡] : Test değeri; p değeri	33,036; <0,001^Ψ			

KM: Kronik migren Tİ: Test istatistikleri, veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. [†]: Herbir ölçümde gruplar arası karşılaştırmalar, [‡]: Hasta grubunda grup içi karşılaştırmalar, [&]: Tekrarlı ölçümlerde iki yönlü varyans analizi, ^Φ: Mann-Whitney U testi, ^Ψ: Friedman analizi, ^a, ^b ve ^c üst simgeleri aynı sütunda ölçüm zamanlarındaki farklılığı göstermektedir. Aynı üst simgeleri içeren değerler arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamaktadır.

Tablo 18'e göre KM grubunun GON blokajı tedavisi öncesi İz Sürme A formu tamamlama süresi sağlıklı gruba göre yüksek bulundu ($p=0,019$) Tedavide 1. ve 3. aylarda İz Sürme A formu tamamlama süreleri, sağlıklı grupla karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. Grup içi karşılaştırmalarda KM grubunun tedavide 1. ve 3. ay İz Sürme A formu tamamlama süresi tedavi öncesine göre düşük bulundu. Tedavide 1. Ay ve 3. ay İz Sürme A formu tamamlama süresi arasında anlamlı fark saptanmadı.

KM grubunun GON blokajı tedavisi öncesi İz Sürme B formu tamamlama süresi sağlıklı grupla karşılaştırıldığında yüksek bulundu ($p=0,005$). Tedavide 1. ve 3. aylarda İz Sürme B formu tamamlama süreleri sağlıklı grupla karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. Grup içi karşılaştırmalarda KM grubunun tedavide 1. ve 3. ay İz Sürme B formu tamamlama süreleri tedavi öncesine göre düşük bulundu. Tedavide 3. ay İz Sürme B formu tamamlama süresi tedavide 1. aya göre düşük bulundu.

Tablo 18'e göre KM grubunun GON blokajı tedavisi öncesi İz Sürme B formu hata sayıları sağlıklı gruba göre yüksek bulundu ($p<0,001$). Tedavide 1. ve 3. aylarda İz Sürme B formu hata sayıları, sağlıklı grupla karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. Grup içi karşılaştırmalarda KM grubunun tedavide 1. ve 3. ay İz Sürme B formu hata sayıları tedavi öncesine göre düşük bulundu. Tedavide 1. Ay ve 3. ay İz Sürme B formu hata sayıları arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 19. Gruplara göre sözel bellek testi verilerinin GON blokajı tedavisi öncesi, tedavide 1. ve 3.ay karşılaştırmaları

	Gruplar		Test İstatistikleri [†]	
	KM	Sağlıklı	Test değeri	p değeri
Anlık Bellek Puanı				
Tedavi Öncesi	5,93±1,46 ^a	6,97±1,73	6,242	0,015^{&}
Tedavide 1.Ay	7,10±1,40 ^b	6,97±1,73	0,108	0,744 ^{&}
Tedavide 3.Ay	7,57±1,48 ^c	6,97±1,73	2,083	0,154 ^{&}
Tİ [‡] : Test değeri; p değeri	33,535; <0,001^{&}	-		
SBST Toplam Puan				
Tedavi Öncesi	119,80±16,00 ^a	131,30±7,14	12,923	0,001^{&}
Tedavide 1.Ay	128,23±11,60 ^b	131,30±7,14	1,520	0,223 ^{&}
Tedavide 3.Ay	129,57±10,67 ^c	131,30±7,14	0,547	0,463 ^{&}
Tİ [‡] : Test değeri; p değeri	47,085; <0,001^{&}	-		
Kendiliğinden Hatırlama				
Tedavi Öncesi	12,50±2,00 ^a	14,07±0,94	15,105	<0,001^{&}
Tedavide 1.Ay	13,73±0,91 ^b	14,07±0,94	1,944	0,169 ^{&}
Tedavide 3.Ay	13,83±0,83 ^b	14,07±0,94	1,029	0,315 ^{&}
Tİ [‡] : Test değeri; p değeri	22,708; <0,001^{&}			
Uzun Bellek Toplam Puanı				
Tedavi Öncesi	14,57±0,90 ^a	14,87±0,43	2,716	0,105 ^Φ
Tedavide 1.Ay	14,87±0,35 ^b	14,87±0,43	0,001	0,999 ^Φ
Tedavide 3.Ay	14,93±0,25 ^b	14,87±0,43	0,527	0,471 ^Φ
Tİ [‡] : Test değeri; p değeri	7,520; 0,001^Ψ			

KM: Kronik migren Tİ: Test istatistikleri, veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. [†]: Herbir ölçümde gruplar arası karşılaştırmalar, [‡]: Hasta grubunda grup içi karşılaştırmalar, [&]: Tekrarlı ölçümlerde iki yönlü varyans analizi, ^Φ: Mann-Whitney U testi, ^Ψ: Friedman analizi, ^a, ^b ve ^c üst simgeleri aynı sütunda ölçüm zamanlarındaki farklılığı göstermektedir. Aynı üst simgeleri içeren değerler arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamaktadır.

Tablo 19'a göre KM grubunun GON blokajı tedavisi öncesi anlık bellek puanları sağlıklı gruba karşılaştırıldığında düşük bulunmuş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,015). Tedavide 1. ve 3.aylarda anlık bellek puanları sağlıklı gruba karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. Grup içi karşılaştırmalarda KM grubunun tedavide 1. ve 3.ay anlık bellek puanları tedavi öncesine göre yüksek bulundu. Tedavide 3.ay anlık bellek puanları tedavide 1.aya göre yüksek bulundu.

KM grubunun GON blokajı tedavisi öncesi SBST Toplam puanları sağlıklı gruba göre düşük bulunmuş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,001). Tedavide 1. ve 3.ay SBST Toplam puanları sağlıklı gruba karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. Grup içi karşılaştırmalarda KM grubunun tedavide 1. ve 3.ay SBST Toplam puanları tedavi öncesine göre yüksek bulundu. Tedavide 3.ay SBST Toplam puanları tedavide 1.aya göre yüksek bulundu.

KM grubunun GON blokajı tedavisi öncesi Kendiliğinden Hatırlama puanları sağlıklı grupla karşılaştırıldığında düşük bulunmuş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). Tedavide 1. ve 3. aylarda Kendiliğinden Hatırlama puanları sağlıklı grupla karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. Grup içi karşılaştırmalarda KM grubunun tedavide 1. ve 3. ay Kendiliğinden Hatırlama puanları tedavi öncesine göre yüksek bulundu. Tedavide 1. ve 3. ay Kendiliğinden Hatırlama puanları arasında anlamlı fark saptanmadı.

KM grubunun GON blokajı tedavisi öncesi, tedavide 1. ve 3. ay Uzun Bellek Toplam Skorları sağlıklı grupla karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 20. Migren tipine göre MOCA değerlerinin GON blokajı tedavisi öncesi ve tedavide 3. ay karşılaştırmaları

	Migren Tipi		Test İstatistikleri [†]	
	Aurasız Migren n=23	Auralı Migren n=7	Test değeri	p değeri
Tedavi öncesi	23,2±3,2	22,5±2,1	0,283	0,599 ^{&}
Tedavide 3. Ay	25,0±2,8	24,4±1,7	0,298	0,589 ^{&}
Tİ [‡] : Test değeri; p değeri	25,980; <0,001 ^{&}	8,582; 0,007 ^{&}		

Tİ: Test istatistikleri, veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. [†]: Herbir ölçümde gruplar arası karşılaştırmalar, [‡]: Hasta grubunda grup içi karşılaştırmalar, [&]: Tekrarlı ölçümlerde iki yönlü varyans analizi

Tablo 20’de Aurasız ve auralı migren grupları karşılaştırıldığında GON blokajı tedavisi öncesi ve tedavide 3. ay MOCA puanlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Grup içi karşılaştırmalarda her iki migren tipinde tedavide 3. ay MOCA puanları tedavi öncesine göre yüksek olup farklar istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 21. Migren tipine göre stroop testi değerlerinin GON blokajı tedavisi öncesi, tedavide 1. ve 3.ay karşılaştırmaları

	Migren Tipi		Test İstatistikleri [†]	
	Aurasız Migren n=23	Auralı Migren n=7	Test değeri	p değeri
Okuma süresi				
Tedavi Öncesi	10,13±2,18 ^a	9,29±1,38	0,924	0,345 ^{&}
Tedavide 1.Ay	9,13±1,55 ^b	8,86±1,68	0,162	0,691 ^{&}
Tedavide 3.Ay	8,78±1,44 ^b	8,86±1,86	0,013	0,912 ^{&}
Tİ [‡] : Test değeri; p değeri	7,334; 0,003 ^{&}	0,279; 0,759 ^{&}		
Renk söyleme süresi				
Tedavi Öncesi	13,83±3,59 ^a	12,71±3,35	0,530	0,473 ^{&}
Tedavide 1.Ay	12,57±2,46 ^{ab}	11,86±2,54	0,437	0,514 ^{&}
Tedavide 3.Ay	12,00±2,61 ^b	11,43±3,10	0,236	0,631 ^{&}
Tİ [‡] : Test değeri; p değeri	5,940; 0,007 ^{&}	0,931; 0,406 ^{&}		
Enterferans süresi				
Tedavi Öncesi	27,74±6,74 ^a	24,86±7,69 ^a	0,922	0,345 ^{&}
Tedavide 1.Ay	23,30±6,31 ^b	20,14±5,24 ^b	1,445	0,239 ^{&}
Tedavide 3.Ay	22,22±6,13 ^b	20,43±5,68 ^b	0,472	0,498 ^{&}
Tİ [‡] : Test değeri; p değeri	20,163; <0,001 ^{&}	4,196; 0,026 ^{&}		
Hata Sayısı				
Tedavi Öncesi	1,48±1,73 ^a	0,71±0,95	0,910	0,363 ^Φ
Tedavide 1.Ay	0,48±0,79 ^b	0,00±0,00	1,775	0,076 ^Φ
Tedavide 3.Ay	0,13±0,34 ^b	0,14±0,38	0,083	0,934 ^Φ
Tİ [‡] : Test değeri; p değeri	22,372; <0,001 ^Ψ	4,667; 0,097 ^Ψ		

Tİ: Test istatistikleri, veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. [†]: Herbir ölçümde gruplar arası karşılaştırmalar, [‡]: Hasta grubunda grup içi karşılaştırmalar, [&]: Tekrarlı ölçümlerde iki yönlü varyans analizi, ^Φ: Mann-Whitney *U* testi, ^Ψ: Friedman analizi, *a*, *b* ve *c* üst simgeleri aynı sütunda ölçüm zamanlarındaki farklılığı göstermektedir. Aynı üst simgeleri içeren değerler arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamaktadır.

Tablo 21’de Aurasız ve auralı migren grupları karşılaştırıldığında GON blokajı tedavisi öncesi, tedavide 1. ve 3.ayda okuma süreleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Grup içi karşılaştırmalarda aurasız migren grubunun tedavide 1. ve 3.ay okuma süreleri tedavi öncesine göre düşük bulundu. Aurasız migren grubunun tedavide 1. ve 3.ay okuma süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Auralı migren grubunun okuma süreleri karşılaştırıldığında tedavi öncesi, tedavide 1.ay ve 3.ay arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Aurasız ve auralı migren grupları karşılaştırıldığında GON blokajı tedavisi öncesi, tedavide 1. ve 3.ay renk söyleme süreleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Grup içi karşılaştırmalarda aurasız migren grubunun tedavide 3.ay renk söyleme

süreleri tedavi öncesine göre düşük bulundu. Aurasız migren grubunun tedavide 1. ve 3.ay renk söyleme süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Auralı migren grubunun renk söyleme süreleri karşılaştırıldığında tedavi öncesi, tedavide 1.ay ve 3.ay arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Aurasız ve auralı migren grupları karşılaştırıldığında GON blokajı tedavisi öncesi, tedavide 1. ve 3.ay enterferans süreleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Grup içi karşılaştırmalarda aurasız migren grubunun tedavide 1. ve 3.ay enterferans süreleri tedavi öncesine göre düşük bulundu. Aurasız migren grubunun tedavide 1. ve 3.ay enterferans süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Auralı migren grubunun tedavide 1. ve 3.ay enterferans süreleri tedavi öncesine göre istatistiksel olarak düşük bulundu. Auralı migren grubunun tedavide 1. ve 3.ay enterferans süreleri arasında anlamlı fark saptanmadı.

Aurasız ve auralı migren grupları karşılaştırıldığında GON blokajı tedavisi öncesi, tedavide 1. ve 3.ay hata sayıları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Grup içi karşılaştırmalarda aurasız migren grubunun tedavide 1. ve 3.ay hata sayıları tedavi öncesine göre düşük bulundu. Aurasız migren grubunun tedavide 1. ve 3.ay hata sayıları arasında anlamlı fark saptanmadı. Auralı migren grubunun hata değerleri karşılaştırıldığında tedavi öncesi, tedavide 1.ay ve 3.ay arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 22. Migren tipine göre iz sürme testi verilerinin GON blokajı tedavisi öncesi, tedavide 1. ve 3.ay karşılaştırmaları

	Migren Tipi		Test İstatistikleri [†]	
	Aurasız Migren n=23	Auralı Migren n=7	Test değeri	p değeri
İz Sürme A Süresi				
Tedavi Öncesi	35,74±12,51 ^a	38,86±14,85 ^a	0,306	0,584 ^{&}
Tedavide 1.Ay	31,61±10,29 ^b	35,57±10,78 ^{ab}	0,78	0,385 ^{&}
Tedavide 3.Ay	31,09±10,76 ^b	33,00±9,56 ^b	0,178	0,677 ^{&}
Tİ [‡] : Test değeri; p değeri	7,391; 0,003 ^{&}	5,046; 0,014 ^{&}		
İz Sürme B Süresi				
Tedavi Öncesi	87,17±34,19 ^a	93,86±34,60 ^a	0,204	0,655 ^{&}
Tedavide 1.Ay	75,57±24,25 ^b	77,71±14,37 ^b	0,049	0,827 ^{&}
Tedavide 3.Ay	71,91±24,62 ^c	71,86±11,47 ^c	0,001	0,995 ^{&}
Tİ [‡] : Test değeri; p değeri	6,301; 0,006 ^{&}	4,060; 0,029 ^{&}		
İz Sürme B Hata				
Tedavi Öncesi	1,39±1,12 ^a	1,29±0,95	0,155	0,877 ^Φ
Tedavide 1.Ay	0,57±0,66 ^b	0,71±0,76	0,490	0,624 ^Φ
Tedavide 3.Ay	0,26±0,45 ^b	0,29±0,49	0,128	0,898 ^Φ
Tİ [‡] : Test değeri; p değeri	31,559; <0,001 ^Ψ	3,583; 0,167 ^Ψ		

Tİ: Test istatistikleri, veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. [†]: Herbir ölçümde gruplar arası karşılaştırmalar, [‡]: Hasta grubunda grup içi karşılaştırmalar, [&]: Tekrarlı ölçümlerde iki yönlü varyans analizi, ^Φ: Mann-Whitney U testi, ^Ψ: Friedman analizi, ^a, ^b ve ^c üst simgeleri aynı sütunda ölçüm zamanlarındaki farklılığı göstermektedir. Aynı üst simgeleri içeren değerler arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamaktadır.

Tablo 22’de Aurasız ve auralı migren grupları karşılaştırıldığında GON blokajı tedavisi öncesi, tedavide 1. ve 3.ay İz Sürme A formu tamamlama süreleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Grup içi karşılaştırmalarda aurasız migren grubunun tedavide 1. ve 3.ay İz Sürme A formu tamamlama süreleri tedavi öncesine düşük bulundu. Aurasız migren grubunun tedavide 1. ve 3.ay İz Sürme A formu tamamlama süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Auralı migren grubunun tedavide 3.ay İz Sürme A formu tamamlama süreleri tedavi öncesine göre düşük bulundu. Auralı migren grubunun tedavide 1.ay ve 3.ay İz Sürme A formu tamamlama süreleri arasında anlamlı fark saptanmadı.

Aurasız ve auralı migren grupları karşılaştırıldığında GON blokajı tedavisi öncesi, tedavide 1. ve 3.ay İz Sürme B formu tamamlama süreleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Grup içi karşılaştırmalarda aurasız migren grubunun tedavide 1. ve 3.ay İz Sürme B formu tamamlama süreleri tedavi öncesine göre düşük bulundu.

Aurasız migren grubunun tedavide 3.ay İz Sürme B formu tamamlama süreleri tedavide 1.aya göre düşük bulundu. Auralı migren grubunun tedavide 1 ve 3.ay İz Sürme B formu tamamlama süreleri tedavi öncesine göre düşük bulundu. Auralı migren grubunun tedavide 3.ay İz Sürme B formu tamamlama süreleri tedavide 1.aya göre düşük bulundu.

Aurasız ve auralı migren grupları karşılaştırıldığında GON blokajı tedavisi öncesi, tedavide 1. ve 3.ay İz Sürme B formu hata sayıları arasında anlamlı fark saptanmadı. Grup içi karşılaştırmalara göre aurasız migren grubunun tedavide 1. ve 3.ay İz Sürme B hata sayıları tedavi öncesine göre düşük bulundu. Aurasız migren grubunun tedavide 1. ve 3.ay İz Sürme B hata sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Auralı migren grubunun tedavi öncesi, tedavide 1. ve 3.ay İz Sürme B hata sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 23. Migren tipine göre sözel bellek testi verilerinin GON blokajı tedavisi öncesi, tedavide 1. ve 3.ay karşılaştırmaları

	Migren Tipi		Test İstatistikleri [†]	
	Aurasız Migren n=23	Auralı Migren n=7	Test değeri	p değeri
Anlık Bellek Puanı				
Tedavi Öncesi	6,04±1,58 ^a	5,57±0,98 ^a	0,552	0,464 ^{&}
Tedavide 1.Ay	7,22±1,48 ^b	6,71±1,11 ^{ab}	0,687	0,414 ^{&}
Tedavide 3.Ay	7,65±1,50 ^b	7,29±1,50 ^b	0,322	0,575 ^{&}
Tİ [‡] : Test değeri; p değeri	11,971; <0,001 ^{&}	3,950; 0,031 ^{&}		
SBST Toplam Puan				
Tedavi Öncesi	120,30±17,04 ^a	118,14±12,97 ^a	0,095	0,760 ^{&}
Tedavide 1.Ay	128,00±12,75 ^b	129,00±7,30 ^b	0,039	0,846 ^{&}
Tedavide 3.Ay	129,39±11,88 ^b	130,14±5,64 ^b	0,026	0,874 ^{&}
Tİ [‡] : Test değeri; p değeri	15,227; <0,001 ^{&}	8,102; 0,002 ^{&}		
Kendiliğinden Hatırlama				
Tedavi Öncesi	12,43±2,09 ^a	12,71±1,80 ^a	0,102	0,752 ^{&}
Tedavide 1.Ay	13,61±0,94 ^b	14,14±0,69 ^b	1,92	0,177 ^{&}
Tedavide 3.Ay	13,70±0,82 ^b	14,29±0,76 ^b	2,859	0,102 ^{&}
Tİ [‡] : Test değeri; p değeri	7,461; 0,003 ^{&}	3,476; 0,045 ^{&}		
Uzun Bellek Toplam Puan				
Tedavi Öncesi	14,57±0,99	14,57±0,53	0,790	0,429 ^Φ
Tedavide 1.Ay	14,83±0,39	15,00±0,00	1,165	0,244 ^Φ
Tedavide 3.Ay	14,91±0,29	15,00±0,00	0,794	0,427 ^Φ
Tİ [‡] : Test değeri; p değeri	5,375; 0,068 ^Ψ	6,000; 0,051 ^Ψ		

Tİ: Test istatistikleri, veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. [†]: Herbir ölçümde gruplar arası karşılaştırmalar, [‡]: Hasta grubunda grup içi karşılaştırmalar, [&]: Tekrarlı ölçümlerde iki yönlü varyans analizi, ^Φ: Mann-Whitney U testi, ^Ψ: Friedman analizi, ^a, ^b ve ^c üst simgeleri aynı sütunda ölçüm zamanlarındaki farklılığı göstermektedir. Aynı üst simgeleri içeren değerler arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamaktadır.

Tablo 23'te Aurasız ve auralı migren grupları karşılaştırıldığında GON blokajı tedavisi öncesi, tedavide 1. ve 3.ay anlık bellek puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Grup içi karşılaştırmalarda aurasız migren grubunun tedavide 1. ve 3.ay anlık bellek puanları tedavi öncesine yüksek bulundu. Aurasız migren grubunun tedavide 1. ve 3.ay anlık bellek puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Auralı migren grubunun tedavide 3.ay anlık bellek puanları tedavi öncesine göre yüksek bulundu.

Aurasız ve auralı migren grupları karşılaştırıldığında GON blokajı tedavisi öncesi, tedavide 1. ve 3.ay SBST toplam puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Grup içi karşılaştırmalarda aurasız migren grubunun tedavide 1. ve 3.ay SBST toplam puanları tedavi öncesine göre yüksek bulundu. Aurasız migren grubunun tedavide 1. ve 3.ay SBST toplam puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Auralı migren grubunun tedavide 1. ve 3.ay SBST toplam puanları tedavi öncesine göre yüksek bulundu. Auralı migren grubunun tedavide 1. ve 3.ay SBST toplam puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Aurasız ve auralı migren grupları karşılaştırıldığında GON blokajı tedavisi öncesi, tedavide 1. ve 3.ay kendiliğinden hatırlama puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Grup içi karşılaştırmalarda aurasız migren grubunun tedavide 1. ve 3.ay kendiliğinden hatırlama puanları tedavi öncesine göre yüksek bulundu. Aurasız migren grubunun tedavide 1. ve 3.ay kendiliğinden hatırlama puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Auralı migren grubunun tedavide 1. ve 3.ay kendiliğinden hatırlama puanları tedavi öncesine göre yüksek bulundu. Auralı migren grubunun tedavide 1. ve 3.ay kendiliğinden hatırlama puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Aurasız ve auralı migren grupları karşılaştırıldığında GON blokajı tedavisi öncesi, tedavide 1. ve 3.ay uzun bellek toplam puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 24. İlaç aşırı kullanımına göre MOCA değerlerinin GON blokajı tedavisi öncesi ve tedavide 3.ay karşılaştırmaları

	İlaç Aşırı Kullanımı		Test İstatistikleri [†]	
	Yok n=15	Var n=15	Test değeri	p değeri
Tedavi Öncesi	23,0±3,1	23,2±2,9	0,033	0,857 ^{&}
Tedavide 3.Ay	24,7±3,0	25,1±2,2	0,239	0,628 ^{&}
Tİ [‡] : Test değeri; p değeri	14,906; 0,001^{&}	20,058; <0,001^{&}		

Tİ: Test istatistikleri, veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. [†]: Herbir ölçümde gruplar arası karşılaştırmalar, [‡]: Hasta grubunda grup içi karşılaştırmalar, [&]: Tekrarlı ölçümlerde iki yönlü varyans analizi

Tablo 24'te İlaç aşırı kullanımı olan ve olmayan hasta grupları karşılaştırıldığında GON blokajı tedavisi öncesi, tedavide 1. ve 3.ay MOCA puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Grup içi karşılaştırmalara göre hem ilaç aşırı kullanımı olan hem ilaç aşırı kullanımı olmayan hastaların tedavide 3.ay MOCA değerleri tedavi öncesine yüksek bulundu.

Tablo 25. İlaç aşırı kullanımına göre stroop testi değerlerinin GON blokajı tedavisi öncesi, tedavide 1. ve 3.ay karşılaştırmaları

	İlaç Aşırı Kullanımı		Test İstatistikleri [†]	
	Yok n=15	Var n=15	Test değeri	p değeri
Okuma Süresi				
Tedavi Öncesi	9,93±2,02	9,93±2,12 ^a	0,001	0,995 ^{&}
Tedavide 1.Ay	9,07±1,67	9,07±1,49 ^{ab}	0,001	0,995 ^{&}
Tedavide 3.Ay	8,93±1,79	8,67±1,23 ^b	0,225	0,639 ^{&}
Tİ [‡] : Test değeri; p değeri	2,643; 0,089 ^{&}	4,080; 0,028^{&}		
Renk söyleme Süresi				
Tedavi Öncesi	13,67±2,94	13,47±4,10 ^a	0,024	0,879 ^{&}
Tedavide 1.Ay	12,53±2,53	12,27±2,46 ^{ab}	0,085	0,772 ^{&}
Tedavide 3.Ay	12,27±2,87	11,47±2,53 ^b	0,657	0,425 ^{&}
Tİ [‡] : Test değeri; p değeri	1,985; 0,157 ^{&}	5,578; 0,009^{&}		
Enterferans Süresi				
Tedavi Öncesi	29,00±6,30 ^a	25,13±7,22 ^a	2,442	0,129 ^{&}
Tedavide 1.Ay	22,73±5,11 ^b	22,40±7,21 ^b	0,021	0,885 ^{&}
Tedavide 3.Ay	22,00±4,80 ^b	21,60±7,14 ^b	0,032	0,858 ^{&}
Tİ [‡] : Test değeri; p değeri	24,686; <0,001^{&}	6,397; 0,005^{&}		
Hata Sayısı				
Tedavi Öncesi	1,53±1,73 ^a	1,07±1,49 ^a	0,770	0,441 ^Φ
Tedavide 1.Ay	0,60±0,91 ^{ab}	0,13±0,35 ^b	1,716	0,086 ^Φ
Tedavide 3.Ay	0,13±0,35 ^b	0,13±0,35 ^b	-	-
Tİ [‡] : Test değeri; p değeri	15,200; 0,001^Ψ	11,545; 0,003^Ψ		

Tİ: Test istatistikleri, veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. [†]: Herbir ölçümde gruplar arası karşılaştırmalar, [‡]: Hasta grubunda grup içi karşılaştırmalar, [&]: Tekrarlı ölçümlerde iki yönlü varyans analizi, ^Φ: Mann-Whitney U testi, ^Ψ: Friedman analizi, ^a, ^b ve ^c üst simgeleri aynı sütunda ölçüm zamanlarındaki farklılığı göstermektedir. Aynı üst simgeleri içeren değerler arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamaktadır.

Tablo 25'te İlaç aşırı kullanımı olan ve olmayan hasta grupları karşılaştırıldığında GON blokajı tedavisi öncesi, tedavide 1. ve 3.ay okuma süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Grup içi karşılaştırmalarda ilaç aşırı kullanımı olmayan hastaların tedavi öncesi, tedavide 1. ve 3.ay okuma süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. İlaç aşırı kullanımı olan hastaların tedavide 3.ay okuma süreleri tedavi öncesine göre düşük bulundu.

İlaç aşırı kullanımı olan ve olmayan hasta grupları karşılaştırıldığında GON blokajı tedavisi öncesi, tedavide 1. ve 3.ay renk söyleme süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Grup içi karşılaştırmalara göre ilaç aşırı kullanımı olmayan hastaların tedavi öncesi, tedavide 1. ve 3.ay renk söyleme süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. İlaç aşırı kullanımı olan hastaların tedavide 3.ay renk söyleme süreleri tedavi öncesine göre düşük bulundu.

İlaç aşırı kullanımı olan ve olmayan hasta grupları karşılaştırıldığında GON blokajı tedavisi öncesi, tedavide 1. ve 3.ay enterferans süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Grup içi karşılaştırmalara göre hem ilaç aşırı kullanımı olan hem ilaç aşırı kullanımı olmayan hastaların tedavide 1. ve 3.ay enterferans süreleri işlem öncesine göre düşük bulundu. Tedavide 1. ve 3.ay enterferans süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

İlaç aşırı kullanımı olan ve olmayan hasta grupları karşılaştırıldığında GON blokajı tedavisi öncesi, tedavide 1. ve 3.ay hata sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Grup içi karşılaştırmalara göre ilaç aşırı kullanımı olmayan hastaların tedavide 3.ay hata sayıları tedavi öncesine göre düşük bulundu. İlaç aşırı kullanımı olan hastaların tedavide 1. ve 3.ay hata sayıları tedavi öncesine göre düşük bulundu. İlaç aşırı kullanımı olan hastaların tedavide 1. ve 3.ay hata sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 26. İlaç aşırı kullanımına göre iz sürme testi verilerinin GON blokajı tedavisi öncesi, tedavide 1. ve 3.ay karşılaştırmaları

	İlaç Aşırı Kullanımı		Test İstatistikleri [†]	
	Yok n=15	Var n=15	Test değeri	p değeri
İz Sürme A Süresi				
Tedavi Öncesi	37,80±12,63 ^a	35,13±13,45 ^a	0,313	0,580 ^{&}
Tedavide 1.Ay	32,40±11,35 ^b	32,67±9,66 ^{ab}	0,005	0,945 ^{&}
Tedavide 3.Ay	32,20±10,76 ^b	30,87±10,28 ^b	0,120	0,731 ^{&}
Tİ [‡] : Test değeri; p değeri	6,825; 0,004 ^{&}	5,375; 0,011 ^{&}		
İz Sürme B Süresi				
Tedavi Öncesi	86,87±24,57 ^a	90,60±41,90 ^a	0,089	0,768 ^{&}
Tedavide 1.Ay	77,87±19,35 ^b	74,27±25,17 ^b	0,193	0,664 ^{&}
Tedavide 3.Ay	72,87±21,11 ^b	70,93±23,68 ^b	0,056	0,815 ^{&}
Tİ [‡] : Test değeri; p değeri	4,097; 0,028 ^{&}	7,209; 0,003 ^{&}		
İz Sürme B Hata				
Tedavi Öncesi	1,40±0,83 ^a	1,33±1,29 ^a	0,459	0,646 ^Φ
Tedavide 1.Ay	0,67±0,72 ^b	0,53±0,64 ^{ab}	0,484	0,629 ^Φ
Tedavide 3.Ay	0,33±0,49 ^b	0,20±0,41 ^b	0,812	0,417 ^Φ
Tİ [‡] : Test değeri; p değeri	18,978; <0,001 ^Ψ	14,105; 0,001 ^Ψ		

Tİ: Test istatistikleri, veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. [†]: Herbir ölçümde gruplar arası karşılaştırmalar, [‡]: Hasta grubunda grup içi karşılaştırmalar, [&]: Tekrarlı ölçümlerde iki yönlü varyans analizi, ^Φ: Mann-Whitney U testi, ^Ψ: Friedman analizi, ^a, ^b ve ^c üst simgeleri aynı sütunda ölçüm zamanlarındaki farklılığı göstermektedir. Aynı üst simgeleri içeren değerler arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamaktadır.

Tablo 26’da İlaç aşırı kullanımı olan ve olmayan hasta grupları karşılaştırıldığında GON blokajı tedavisi öncesi, tedavide 1. ve 3.ay İz Sürme A formu tamamlama süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Grup içi karşılaştırmalarda ilaç aşırı kullanımı olmayan hastaların tedavide 1. ve 3.ay İz Sürme A formu tamamlama süreleri tedavi öncesine göre düşük bulundu. İlaç aşırı kullanımı olmayan hastaların tedavide 1. ve 3.ay İz Sürme A formu tamamlama süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. İlaç aşırı kullanımı olan hastaların tedavide 3.ay İz Sürme A formu tamamlama süreleri tedavi öncesine göre düşük bulundu.

İlaç aşırı kullanımı olan ve olmayan hasta grupları karşılaştırıldığında GON blokajı tedavisi öncesi, tedavide 1. ve 3.ay İz Sürme B formu tamamlama süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Grup içi karşılaştırmalarda ilaç aşırı kullanımı olan ve olmayan hastaların tedavide 1. ve 3.ay İz Sürme B formu

tamamlama süreleri tedavi öncesine göre düşük bulundu. Her iki grupta da tedavide 1. ve 3.ay İz Sürme B formu tamamlama süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

İlaç aşırı kullanımı olan ve olmayan hasta grupları karşılaştırıldığında GON blokajı tedavisi öncesi, tedavide 1. ve 3.ay İz Sürme B formu hata sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Grup içi karşılaştırmalarda ilaç aşırı kullanımı olmayan hastaların tedavide 1. ve 3.ay İz Sürme B hata sayıları tedavi öncesine göre düşük bulundu. İlaç aşırı kullanımı olmayan hastaların tedavide 1. ve 3.ay İz Sürme B hata sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. İlaç aşırı kullanımı olan hastaların tedavide 3.ay İz Sürme B hata sayıları işlem öncesine göre düşük bulundu.

Tablo 27. İlaç aşırı kullanımına göre sözel bellek testi verilerinin GON blokajı tedavisi öncesi, tedavide 1. ve 3.ay karşılaştırmaları

	İlaç Aşırı Kullanımı		Test İstatistikleri [†]	
	Yok n=15	Var n=15	Test değeri	p değeri
Anlık Bellek Puanı				
Tedavi Öncesi	6,27±1,44 ^a	5,60±1,45 ^a	1,595	0,217 ^{&}
Tedavide 1.Ay	7,27±1,62 ^b	6,93±1,16 ^b	0,418	0,523 ^{&}
Tedavide 3.Ay	8,00±1,69 ^b	7,13±1,13 ^b	2,732	0,110 ^{&}
Tİ [‡] : Test değeri; p değeri	8,383; 0,001 ^{&}	8,300; 0,002 ^{&}		
SBST Toplam Puan				
Tedavi Öncesi	120,27±20,32 ^a	119,33±10,81 ^a	0,025	0,876 ^{&}
Tedavide 1.Ay	127,73±14,32 ^b	128,73±8,56 ^b	0,054	0,818 ^{&}
Tedavide 3.Ay	129,13±13,75 ^b	130,00±6,81 ^b	0,048	0,828 ^{&}
Tİ [‡] : Test değeri; p değeri	9,355; 0,001 ^{&}	13,484; <0,001 ^{&}		
Kendiliğinden Hatırlama				
Tedavi Öncesi	12,40±2,26 ^a	12,60±1,76 ^a	0,073	0,789 ^{&}
Tedavide 1.Ay	13,87±0,99 ^b	13,60±0,83 ^b	0,640	0,430 ^{&}
Tedavide 3.Ay	13,87±0,92 ^b	13,80±0,77 ^b	0,046	0,831 ^{&}
Tİ [‡] : Test değeri; p değeri	7,185; 0,003 ^{&}	4,284; 0,024 ^{&}		
Uzun Bellek Toplam Puan				
Tedavi Öncesi	14,40±1,12	14,73±0,59	0,856	0,392 ^Φ
Tedavide 1.Ay	14,87±0,35	14,87±0,35	-	-
Tedavide 3.Ay	14,87±0,35	15,00±0,00	1,439	0,150 ^Φ
Tİ [‡] : Test değeri; p değeri	3,255; 0,258 ^Ψ	3,846; 0,146 ^Ψ		

Tİ: Test istatistikleri, veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. [†]: Herbir ölçümde gruplar arası karşılaştırmalar, [‡]: Hasta grubunda grup içi karşılaştırmalar, [&]: Tekrarlı ölçümlerde iki yönlü varyans analizi, ^Φ: Mann-Whitney U testi, ^Ψ: Friedman analizi, ^a, ^b ve ^c üst simgeleri aynı sütunda ölçüm zamanlarındaki farklılığı göstermektedir. Aynı üst simgeleri içeren değerler arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamaktadır.

Tablo 27’de İlaç aşırı kullanımı olan ve olmayan hasta grupları karşılaştırıldığında GON blokajı tedavisi öncesi, tedavide 1. ve 3.ay anlık bellek puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Grup içi karşılaştırmalarda ilaç aşırı kullanımı olmayan hastaların tedavide 1. ve 3.ay anlık bellek puanları tedavi öncesine göre yüksek bulundu. İlaç aşırı kullanımı olmayan hastaların tedavide 1. ve 3.ay anlık bellek puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. İlaç aşırı kullanımı olan hastaların tedavide 1. ve 3.ay anlık bellek puanları tedavi öncesine göre yüksek bulundu. İlaç aşırı kullanımı olan hastaların tedavide 1. ve 3.ay anlık bellek puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

İlaç aşırı kullanımı olan ve olmayan hasta grupları karşılaştırıldığında GON blokajı tedavisi öncesi, tedavide 1. ve 3.ay SBST toplam puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Grup içi karşılaştırmalarda ilaç aşırı kullanımı olmayan hastaların tedavide 1. ve 3.ay SBST toplam puanları tedavi öncesine göre yüksek bulundu. İlaç aşırı kullanımı olmayan hastaların tedavide 1. ve 3.ay SBST toplam puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. İlaç aşırı kullanımı olan hastaların tedavide 1. ve 3.ay SBST toplam puanları tedavi öncesine göre yüksek bulundu. İlaç aşırı kullanımı olan hastaların tedavide 1. ve 3.ay SBST toplam puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

İlaç aşırı kullanımı olan ve olmayan hasta grupları karşılaştırıldığında GON blokajı tedavisi öncesi, tedavide 1. ve 3.ay kendiliğinden hatırlama puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Grup içi karşılaştırmalarda ilaç aşırı kullanımı olmayan hastaların tedavide 1. ve 3.ay kendiliğinden hatırlama puanları tedavi öncesine göre yüksek bulundu. İlaç aşırı kullanımı olmayan hastaların tedavide 1. ve 3.ay kendiliğinden hatırlama puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. İlaç aşırı kullanımı olan hastaların tedavide 1. ve 3.ay kendiliğinden hatırlama puanları işlem öncesine göre yüksek bulundu. İlaç aşırı kullanımı olan hastaların tedavide 1. ve 3.ay kendiliğinden hatırlama puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

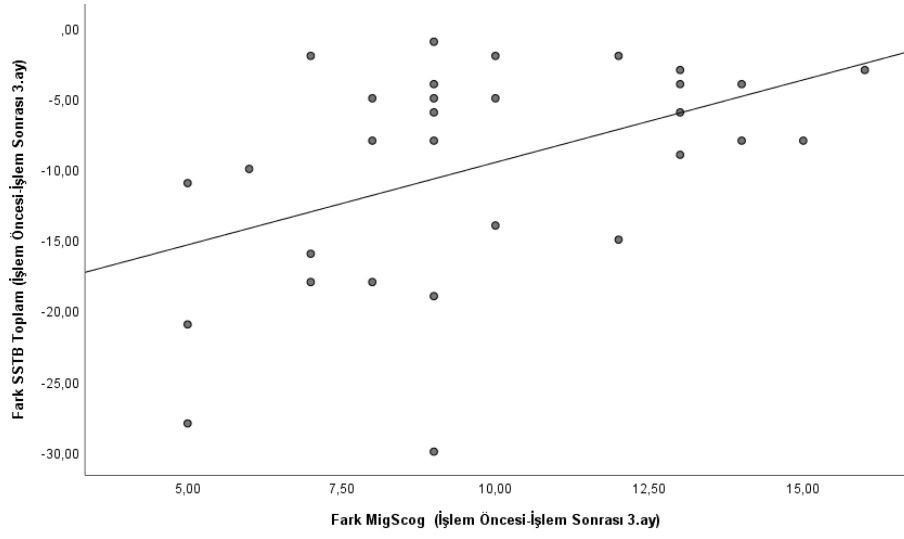
İlaç aşırı kullanımı olan ve olmayan hasta grupları karşılaştırıldığında GON blokajı tedavisi öncesi, tedavide 1. ve 3.ay uzun bellek toplam puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 28. Mig-SCog, PHQ-9, HİT-6 ve ASC-12'deki iyileşmenin stroop testi, iz sürme testi, sözel bellek süreçleri testi ve MOCA'daki değişimler ile korelasyonu

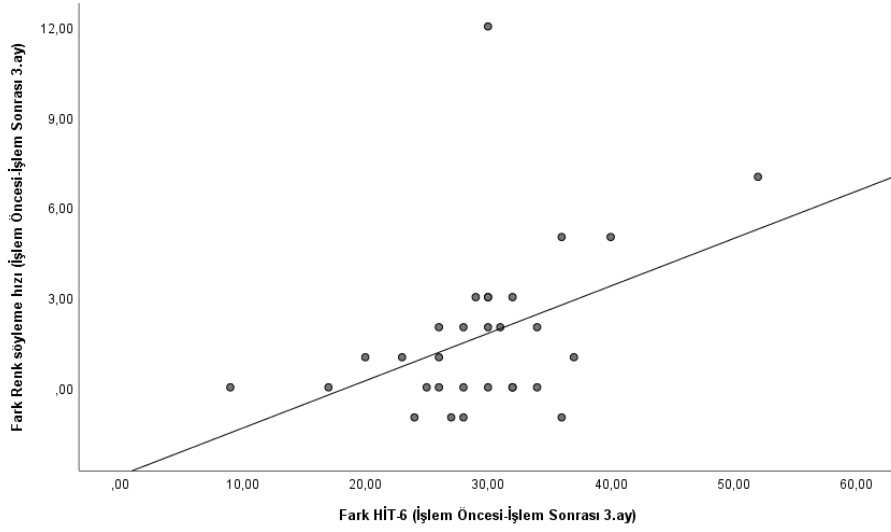
	Mig-SCog <i>rho</i>	PHQ-9 <i>rho</i>	HİT-6 <i>rho</i>	ASC-12 <i>rho</i>	Ağrılı gün sayısı <i>rho</i>
STROOP					
Okuma süresi	0,160	-0,026	0,219	-0,139	0,235
Renk söyleme süresi	0,041	-0,224	0,398*	-0,242	0,174
Enterferans süresi	0,095	0,161	-0,443*	0,030	0,032
Hata sayısı	-0,236	0,042	-0,091	-0,030	-0,102
Düzeltilme sayısı	-0,276	0,098	-0,156	0,062	-0,136
İz Sürme Testi					
A formu süresi	-0,197	-0,072	-0,159	-0,337	-0,063
B formu süresi	-0,098	-0,125	-0,166	-0,008	0,361*
B Hata sayısı	-0,054	-0,358	0,114	-0,163	0,167
Sözel Bellek Süreçleri Testi					
Anlık Bellek	0,226	-0,023	0,141	-0,050	-0,155
SBST Toplam Puan	0,448*	-0,154	0,210	0,078	0,071
Kendiliğinden Hatırlama	0,278	-0,011	-0,280	-0,084	-0,022
Uzun Bellek Toplam Skoru	0,288	-0,275	-0,018	0,019	0,029
MOCA	0,328	0,169	0,127	0,045	-0,224

rho: Spearman korelasyon katsayısı

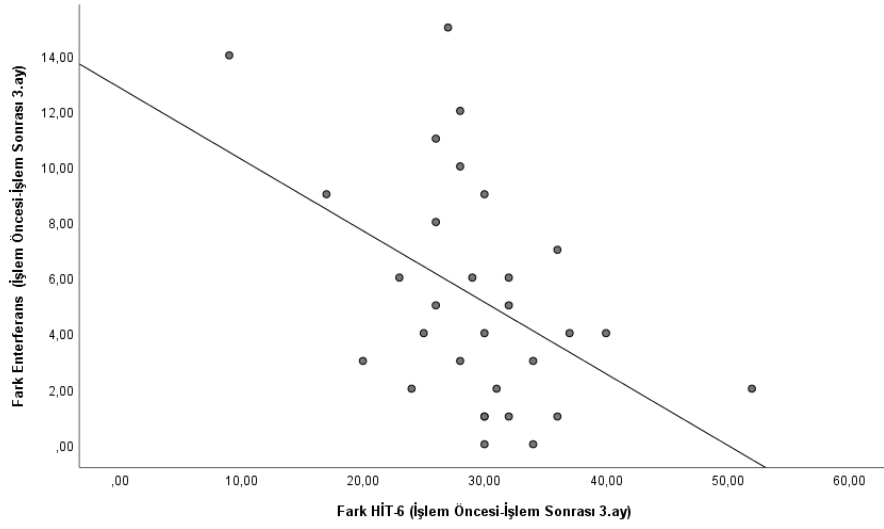
Tablo 28'e göre Mig-SCog fark değerleri ile Sözel Bellek Testi toplam puanı fark değerleri arasında istatistiksel olarak önemli orta düzey pozitif korelasyon mevcuttur. Mig-SCog'taki düşüş arttıkça SBST toplam puan değerlerdeki artış azalmıştır. HİT-6 fark değerleri ile Stroop testi renk söyleme süresi fark değerleri arasında istatistiksel olarak önemli zayıf düzey pozitif korelasyon bulunmaktadır. HİT-6 değerlerindeki düşüş arttıkça renk söyleme hızındaki düşüş artmıştır. HİT-6 fark değerleri ile Stroop enterferans süresi fark değerleri arasında istatistiksel olarak önemli orta düzey negatif korelasyon bulunmaktadır. HİT-6 değerlerindeki düşüş arttıkça enterferans süresi değerlerindeki düşüş azalmıştır. Ağrılı gün sayısı ile İz Sürme Testi B formu fark değerleri arasında istatistiksel olarak önemli zayıf düzey pozitif korelasyon mevcuttur. Ağrılı gün sayısındaki düşüş arttıkça İz Sürme testi B formu değerlerindeki düşüş de artmıştır. Tablo 28'deki diğer korelasyon katsayıları istatistiksel anlamlı değildir.



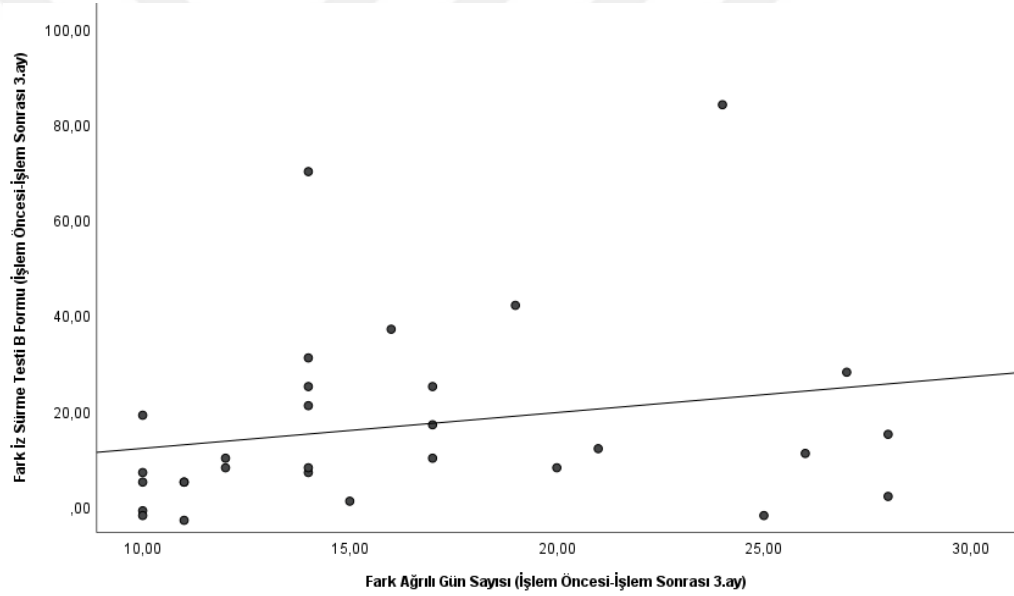
Grafik 1. Mig-SCog fark değerleri ile sözel bellek testi toplam puanı fark değerleri grafiği



Grafik 2. HIT-6 fark değerleri ile stroop testi renk söyleme süresi fark değerleri grafiği



Grafik 3. HIT-6 fark değerleri ile stroop enterferans süresi fark değerleri grafiği



Grafik 4. Ağırlı gün sayısı fark değerleri ile İz Sürme Testi B formu fark değerleri grafiği

5. TARTIŞMA

Çalışmamız kronik migrenli hastalarda büyük oksipital sinir blokajı tedavisinin kognitif fonksiyonlar üzerindeki etkilerini değerlendirmeyi amaçlamıştır. Bulgular, GON blokajı tedavisi ile özellikle MOCA, Stroop Testi, İz Sürme Testi ve Sözel Bellek Süreçleri Testi gibi yürütücü işlevler, dikkat, planlama, problem çözme ve zihinsel esneklik, görsel tarama hızı, motor becerilerini, sözel belleği ölçen testlerde anlamlı gelişmeler olduğunu göstermektedir. Çalışmamız GON blokajı tedavisinin kognisyon üzerine etkilerini değerlendiren ilk çalışma özelliğindedir.

Bilişsel bozukluk, son yıllarda migren hastaları arasında önemli bir sorun olarak dikkat çekmektedir. Migrende özellikle bilişsel semptomlar ağrıdan sonra atakla ilişkili en büyük ikinci engellilik nedeni olarak bildirmesine rağmen migrenin bilişsel performans üzerindeki potansiyel etkisi hala tartışmalıdır. Yapılan birçok klinik çalışma, migren atakları sırasında bilişsel performansın kötü olduğunu ortaya koyarken, interiktal döneme ait veriler ise çelişkilidir (8, 106, 110). Klinik tabanlı çalışmaların çoğunda, migren hastalarının ataklar arasında da bilişsel işlevlerinde bozulma gözlemlenmiştir. Etkilenen bilişsel alanlar arasında bilgi işleme hızı, temel dikkat, yürütücü işlevler, sözel ve sözel olmayan bellek ile dil becerileri yer almaktadır. Migrenin kronikleşmesiyle bilişsel performansın kötüleştiği hipotezleri, kronik migren hastalarının epizodik migrene kıyasla anlamlı ölçüde daha düşük bilişsel performans gösterdiği çalışmalarla gösterilmiştir (113-115, 140-143). Kronik migren hastalarında dikkat, sürdürülebilir dikkat ve hafıza gibi bilişsel işlevlerin özellikle prefrontal ve temporal kortikal disfonksiyonlar ile ilişkilendirilmiş olup bu da fonksiyonel görüntüleme çalışmalarıyla da desteklenmiştir (8, 106, 144, 145). Bir PET çalışması, migren atakları sırasında prefrontal korteks ve temporal lobun aktive olduğunu göstermiştir (144).

Çalışmamızda, kronik migren ve sağlıklı grup arasındaki cinsiyet, yaş ve eğitim düzeyi arasında anlamlı fark yoktu. Bu durum, çalışmanın başlangıcında öngörülen demografik uyumun sağlandığını ve her iki grubun da karşılaştırmalar için uygun olduğunu göstermektedir. Cinsiyet dağılımı her iki grupta da kadın-erkek oranı 3.2:1 olacak dağılımla dengelenmiştir bu oran küresel prevalans çalışmalarında

belirten verilerle tutarlıdır (146). Uygulanan Stroop Testi, İz Sürme Testi ve Sözel Bellek Süreçleri Testi'nin de yaş ve eğitim durumuna göre Türk toplumunda norm değerleri belirlenmiştir (123, 124, 128). Freitas ve arkadaşları, MOCA puanlarındaki değişkenliğin %49'unun yaş ve eğitim düzeyine atfedilebildiğini bulmuşlardır (119). Bilişsel fonksiyon üzerindeki yaş ve eğitim düzeyinin etkisini dışlamak için, sağlıklı grup oluşturulurken kronik migren grubuna benzer yaş ve eğitim düzeyinde olan bireyler seçilmiştir.

Migren hastaları için MOCA, yürütücü işlevler, dikkat ve görsel-uzamsal işlevlerdeki bozulmalara duyarlı olması nedeniyle nöropsikolojik bir değerlendirme aracı olarak kullanılmaktadır (107). Huang ve arkadaşlarının otuz dört migren hastası ile yapmış oldukları çalışmada migrenli bireyler MOCA testinin çoğu alanında sağlıklı bireylere göre daha düşük performans göstermiştir. Bu fark özellikle dil , bellek , yürütücü işlevler , hesaplama ve yönelim alanlarında anlamlıdır. Ek olarak, MOCA skoru ile atak süresi ve sıklığı arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur (147). Çalışmamızda kronik migren hastalarına uygulanan GON blokajı öncesi MOCA değerleri sağlıklı gruba göre düşük saptanmıştır. Tedavide üçüncü ayda uygulanan MOCA puanlarında artış istatistiksel olarak anlamlı olmakla beraber MOCA puanları sağlıklı gruba ulaşamamıştır.

Stroop testi literatürde dikkati ölçen altın standart kognitif test olarak uygulanmaktadır (148). Ferreira ve arkadaşlarının 45 kronik migren ve sağlıklı kontrolle yaptıkları çalışmada Stroop testi tüm alt gruplarında sağlıklı gruba göre kronik migren grubunda test tamamlama süreleri yüksek bulmuşlardır. Yapılan ek testlerle bu durumu dikkat ve bilgi işleme hızı eksikliği ile ilişkilendirmişlerdir(140). Çalışmamızda kronik migren hastalarına uygulanan GON blokajı tedavisi öncesi Stroop testi okuma süresi, renk söyleme süresi ve enterferans süresi sağlıklı grupla karşılaştırıldığında farklar sağlıklı grup lehine istatistiksel olarak anlamlıdır. Tedavide birinci ayda kronik migren grubu sağlıklı grup ortalamasına ulaşmış ve üçüncü ayda ulaşılan iyilik halini devam ettirmişlerdir.

Yapılan çalışmalarda migrenli hastalarda işlem hızı, yürütücü işlevler ve vizüomotor koordinasyonu değerlendirmede İz sürme testi kullanılmıştır. İz sürme A formu

dikkat ve motor hızı, B formu süresi ve hataları yürütücü işlevler ve bilişsel esneklikle ilişkilidir. Literatürde atakların süresi ve sıklığı ile yürütücü işlevleri inceleyen test süreleri migren hastalarında ağırlı gün sayısı ile pozitif korelasyon gösterilmiştir. Bu etki, baş ağrısının süresi arttıkça vazokonstriksiyon riskinin artmasıyla serebral kan akışının azalmasıyla ilişkili olabileceği savunulmuştur (149). Jin ve arkadaşlarının 21 aurasız migren hastası üzerinde yaptıkları çalışmada, baş ağrısı sıklığı ile singulat dorsum ve prefrontal korteksin gri madde yoğunluğu arasında negatif bir korelasyon bulmuştur ve prefrontal gri madde yoğunluğundaki azalmayı yürütücü işlev bozulması ile ilişkilendirmişlerdir (150). Çalışmamızda kronik migren hastalarına uygulanan GON blokajı tedavisi öncesi İz Sürme testi tüm alt gruplarında sağlıklı grupla karşılaştırıldığında farklar sağlıklı grup lehine istatistiksel olarak anlamlıdır. Tedavide birinci ayda kronik migren grubu sağlıklı grup ortalamasına ulaşmış ve üçüncü ayda ulaşılan iyilik halini devam ettirmişlerdir.

Sözel Bellek Süreçleri Testi, özellikle kısa ve uzun hafıza, öğrenme ve hatırlama süreçleri üzerinde odaklanır. Latysheva ve arkadaşlarının 44'ü kronik migren olmak üzere 144 bireyde yaptığı çalışmada sözel bellek testlerinde hem epizodik migren hem kronik migren grubunda hastalar, sağlıklı gruba göre düşük puanlar almıştır. Kronik migren grubu, epizodik migren grubuna göre daha düşük sonuçlar elde etmiştir. Ancak bu çalışmada tedavinin bellek üzerine etkisi incelenmemiştir (151). Çalışmamızda kronik migren hastalarına uygulanan GON blokajı tedavisi öncesi SBST anlık bellek puanı, toplam puan, kendiliğinden hatırlama sağlıklı grupla karşılaştırıldığında bulunan fark sağlıklı grup lehine istatistiksel olarak anlamlıdır. Tedavide birinci ayda kronik migren grubu sağlıklı grup ortalamasına ulaşmış ve üçüncü ayda ulaşılan iyilik halini devam ettirmişlerdir. Uzun bellek toplam skorları arasında tedavi öncesi ve takiplerde kronik migren grubu ile sağlıklı grup arasında fark yoktur.

Daha önce yapılan çalışmalarda auralı ve aurasız migren hastalarına uygulanan akut ve profilaktik tedavilerine cevabı ve etkinlikleri farklılık olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle çalışmamızda auralı ve aurasız migren grubu ayrı ayrı ele alınmıştır. Auralı migren ve aurasız migren hastaları MOCA, Stroop testi, İz Sürme Testi ve SBST testleri alt grupları arasında GON blokajı tedavisi öncesi ve takiplerde istatistiksel

olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak aurasız migren grubunda Stroop testi okuma süresi, renk söyleme süresi , hata sayısı ve İz Sürme Testi B formu hata sayısı sonuçlarında daha belirgin iyileşme gözlenmiştir. Bu durum, aurasız migrenin kognitif etkilerinin daha belirgin ve müdahaleye daha açık olabileceği hipotezini destekleyebilir. Pinotti ve arkadaşları, kronik migren hastalarında yürütücü işlevlerdeki eksiklikleri araştırmak amacıyla bir meta-analiz yapmış ve migren hastalarının sağlıklı kontrollere kıyasla yürütücü işlevler ve dikkatte daha kötü performans sergilediğini, ancak aura ile ve aurasız migren hastaları arasında fark bulunmadığını raporlamışlardır (152). Lo Buono ve arkadaşlarının auralı ve aurasız epizodik migren hastalarında kognitif fonksiyonların incelendiği çalışmada sağlıklı grup, auralı ve aurasız hastaların kognitif fonksiyonları arasında anlamlı fark saptamamışlardır (153).

İlaç aşırı kullanımı, epizodik migrenin kronikleşme sürecine katkıda bulunur. Lee ve arkadaşlarının 96 bireyle sağlıklı grup, epizodik migren grubu, ilaç aşırı kullanımı olan ve olmayan kronik migren grubu arasında yaptığı çalışmada ilaç aşırı kullanımı olan ve olmayan kronik migren grubu arasında kognitif olarak anlamlı fark saptamamışlardır(154). Çalışmamızda ilaç aşırı kullanımı olan ve olmayan migren grubu ayrı ayrı ele alınmıştır. İlaç aşırı kullanımı olan ve olmayan hastaların MOCA, Stroop testi, İz Sürme Testi ve SBST alt grupları arasında GON blokajı tedavisi öncesi ve takiplerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak ilaç aşırı kullanımı olan grupta Stroop testi okuma süresi, renk söyleme süresi sonuçlarında daha belirgin iyileşme gözlenmiştir. Bu iyileşme GON blokajı tedavisinin etkinliğine bağlı olarak hastaların ilaç aşırı kullanımını kesmesi ile ilişkilendirilmiştir.

Kronik migrende GON blokajı tedavisinin etkinliğini ölçen ağırlı gün sayısı, VAS, MIDAS ve HİT-6 puanlarındaki değişime ışık tutan birçok çalışma vardır. Bu çalışmalarda GON blokaj uygulama sıklığı ve kullanılan lokal anestezi madde değişiklik gösterse de sonuçları benzerdir. Gül ve arkadaşlarının 2016 yılında 44 katılımcı ile kronik migren tedavisinde GON blokajının etkinliğini göstermeyi hedefledikleri plasebo kontrollü çalışmada haftada bir uygulanan dört seanslık tedavi sonrası katılımcılar üç ay boyunca takip edilmiştir. Çalışmanın sonucunda GON blokajı tedavisinin plasebodan üstün olduğunu, plasebodan daha uzun süreli etkiye

sahip olduğunu ve kronik migren tedavisinde etkili olduğunu belirtmişlerdir. Tekrarlanan GON blokları grubunda VAS ve baş ağrısı günlerinde azalma ikinci ve üçüncü aylarda devam etmiştir (155). Ökmen ve arkadaşları, GON blokajını haftada bir kez 1 ay boyunca uygulamış ve etkinliğin 6 ay boyunca devam ettiğini tespit etmişlerdir (156). İnan ve arkadaşları ile Ünal-Artık ve arkadaşları, GON blokajını haftada bir kez dört seans uygulamış ve sonraki iki ayda bir kez uygulamışlardır. Baş ağrısı şiddetinde, sıklığında ve süresinde anlamlı bir azalma bulmuşlardır (157, 158). Ulusoy ve Bolattürk, GON blokajı tedavisinin kronik migrenli 84 hastada yaşam kalitesi, engellilik ve eşlik eden depresyon, anksiyete ve uyku bozuklukları üzerindeki etkisini belirlemek amacıyla prospektif bir kesitsel çalışma yapmışlardır. GON blokajını, 3 hafta boyunca haftalık, sonraki 2 ay boyunca aylık olarak uygulanmışlardır. GON blokajı tedavisinin ardından VAS ve HIT-6 skorlarında anlamlı bir azalma elde edilmiştir. Ayrıca baş ağrısı atağı sıklığında, aylık baş ağrılı gün sayısında, baş ağrısı nedeniyle uyandıkları gece sayısında, acil servise başvurma sıklığında ve atak süresinde azalma tespit etmişlerdir. Engellilik durumları, GON bloğu tedavisi sonrası MIDAS skorlarında belirgin bir düşüş gösterilmiş, anksiyete, depresyon ve uyku kalitesinde de iyileşme elde etmişlerdir (159). Gölen ve arkadaşlarının 120 medikal tedaviye dirençli kronik migren hastasına GON blokajı tedavisi uygulanarak yapılan 3 aylık takip süresi olan çalışmada MIDAS ve VAS skorlarında anlamlı iyileşme gözlemişlerdir (160). Çalışmamızda GON blokajı tedavisi öncesi kronik migren hastalarının ortalama MIDAS skoru çok ağır engellilik seviyesinde olup kronik migren grubunun engelliliği yüksektir. GON blokajı tedavisinde üçüncü ayda hastaların MIDAS ortalaması hafif engelliliği göstermekte olup hastaların engellilik düzeyinde iyileşme sağlanmıştır. Çalışmamızda da kronik migren hastalarının GON blokajı tedavisi öncesi VAS ortalaması şiddetli düzeydeyken tedavide birinci ayda ve üçüncü ayda orta şiddetli saptanmıştır. GON blokajı tedavisinin ağrılı gün sayısında ve ağrının şiddetinde anlamlı düzeyde iyileşme sağlanması ve bu iyilik halinin üçüncü ayda da devam etmesi literatürdeki randomize kontrollü çalışmaların baş ağrısı sıklığı ve VAS üzerindeki etkinliği, ikinci ve üçüncü aylarda da devam ettiği sonucuyla uyumludur. HIT-6 skorları GON blokajı tedavisi öncesi ortalaması şiddetli etkiyi göstermekteyken, GON blokajı tedavisinde birinci ayda hastaların HIT-6 skorları ortalaması minimal etki ile uyumludur. GON blokajı

tedavisinin işlevsellik ve yaşam kalitesi üzerinde anlamlı düzelme sağlaması ve bu iyilik halinin üçüncü ayda da devam etmesi literatür ile uyumludur.

Migren ve depresyonun sıklıkla birlikte görüldüğü ve karşılıklı bir ilişkiye sahip olduğu geniş bir literatür bulunmasına rağmen, depresyonun migrenin klinik seyrine etkisi pek fazla araştırılmamıştır. Ashina ve arkadaşları yaptıkları çalışmayla epizodik migrenli bireylerde, 1 yıl süren depresyonun, bir sonraki yıl içinde yeni başlayan kronik migren ile ilişkili olduğunu göstermiştir. PHQ-9 ile ölçülen depresyon, epizodik migrenden kronik migrene dönüşümün önemli bir prediktörü olduğunu depresyonun, sosyodemografik değişkenler ve baş ağrısı özellikleri göz önünde bulundurulduğunda, kronik migren gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (161). Çalışmamızda depresyonun taranması ve şiddetinin ölçülmesi için kullanılan PHQ-9 anketinde hastaların GON blokajı öncesi puan ortalaması orta düzey depresyon ile ilişkilendirilmiştir. Tedavinin birinci ayında hafif depresif, üçüncü ayında ise minimal depresif değerlere ulaşılmıştır. Epizodik migrenin kronikleşme sürecinde depresyonun etkisi ve kronik migrende depresyon oranının yüksek görülmesi göz önünde bulundurulduğunda depresif semptomlarda iyileşme çalışmamızda kronik migrenin epizodik migrene dönüşmesi ile uyumludur.

Kronik migrende uyku bozuklukları yaygındır ve migrenin kronikleşmesi ile uyku kalitesi arasındaki ilişki karşılıklı etkileşimlidir. Migrende sık ataklar uyku kalitesini bozabilir. Kontrolsüz ağrı süreci uyku kalitesini kötüleştirirken, kötü uyku kalitesi de migren ağrısını tetikler (162). Çalışmamızda uyku kalitesi ölçümü için PUKİ kullanılmıştır. Hastaların GON blokajı tedavisi öncesi ortalama PUKİ puanları kötü uyku kalitesi ile ilişkilendirilmiştir. Tedavide birinci ve üçüncü ayda PUKİ puanları düşmüş olup hastaların uyku kalitesindeki birinci ayda elde edilen anlamlı iyileşme göstermiş ve üçüncü ayda da iyilik hali devam etmiştir.

Kronik migren hastalarında sıkça kutanöz allodini bulunur, bu durum santral ağrı nöronlarının sensitizasyonu ile ilişkilidir. Bir migren atağında allodini varlığı, hastanın engelliğini büyük ölçüde artırır. Kutanöz allodini değerlendirilmesinde altın standart kantitatif duyuusal testtir. Basınç algılama ve ağrı eşiği, sıcak-soğuk algılama ve ağrı eşikleri, elektrik algılama ve ağrı eşiği ölçümü bu testle ortaya konabilir.

Çalışmamızda kutanöz allodini puanları ASC-12 anketine göre değerlendirilmiş olup yapılan çalışmalarda anketin kantitatif duyuşal testle arasında korelasyon bulunmaktadır. Ashkenazi ve arkadaşlarının 19 migren hastası ile yaptığı fırça allodini çalışmasında GON blokajından 20 dakika sonra allodini skorlarında anlamlı iyileşme saptamışlardır, GON blokajının bilateral ya da unilateral uygulanması arasında ise anlamlı fark saptanmamıştır (163).Güner ve arkadaşlarının, GON blokajı distal ve proksimal uygulamaları ve allodini skoru üzerine yapılan çalışmada ek olarak proksimal blokaj uygulaması ile sadece distal blokaj yapılan hastalar arasında anlamlı fark saptanmamış iki grupta da allodini skorlarında anlamlı iyileşme elde edilmiştir. Periferel sinir blokları, ağrıyı ve allodiniyi hızla azaltabileceği ve etkileri birkaç hafta veya ay sürebileceği sonucuna varılmıştır (125, 164). Çalışmamızda GON blokajı tedavisi öncesi ASC-12 puan ortalaması orta şiddette kutanöz allodini ile uyumludur. Tedavide birinci ayda ve üçüncü ayda elde edilen puanlar kutanöz allodini olmadığını gösterir.

Migren ataklarında bilişsel semptomlar sıklıkla hastalar tarafından bildirilmektedir. Migren ve kognisyon üzerine yapılan çalışmalarda Mig-SCog, migren atakları sırasında subjektif bilişsel semptomları değerlendirmek için kullanılmıştır (165). Çalışmamızda kronik migren hastalarının subjektif kognitif yakınmaları Mig-SCog ile değerlendirilmiştir. GON blokajı öncesi hastaların subjektif kognitif yakınmaların yüksek olduğu belirlenmiştir. Tedavide birinci ayda ve üçüncü ayda kognitif yakınmaların subjektif olarak azaldığı görülmüştür, bu azalma hastaların SBST toplam puan artışı ile korelasyon göstermiştir.

Çalışmamızda dikkate alınması gereken birkaç sınırlama bulunmaktadır. Çalışma, tek merkezli bir çalışma olarak gerçekleştirilmiş, örneklem büyüklüğünün nispeten küçük olması ve uzun süreli takibinin yapılmamış olması kısıtlılıklar arasındadır. Hastalara işlem öncesi randevu verilerek GON blokajı seansları uygulandığı için hastalara yapılan test uygulamaları esnasında interiktal ya da iktal dönemde olma homojenitesi sağlanamamıştır.

Çalışmamızın oldukça fazla güçlü yönü vardır. GON blokajı ile kronik migren hastalarında kognisyonu değerlendiren literatürde başka çalışma yoktur. MOCA,

Stroop testi, İz Sürme testi ve SBST ile çok yönlü kognitif değerlendirme yapılması ile bilişsel fonksiyon gelişimi ayrıntılı olarak ele alınmıştır. Literatürde GON blokajı ile ilgili yapılmış olan çalışmalar arasında auralı-aurasız migrenin ve ilaç aşırı kullanımının faktörünün alt başlık olarak değerlendirildiği çalışma yoktur. Literatürde migrende kullanılan ilaçların kognitif etkilerini araştıran çalışma sonuçları ilaçların migren dışı kullanım endikasyonlarına bağlı çalışmalarla ortaya konmuştur. Migrende kognisyonun etkisi üzerine yapılmış olan çalışmaların birçoğu profilakside kullanılan ajanlar standardize edilmeden yapılmıştır. Hasta ve sağlıklı grubun ek hastalıklarının olmaması kognisyon üzerine etki edebilecek faktörleri ortadan kaldırmıştır. Çalışmamızda GON blokajı uygulanma şekli, dozu ve takip süresi her hastada aynıdır, hastalar çalışma boyunca ek proflaksi kullanmamaktadır. Bu özelliği ile çalışmamızdaki farklar tamamen blokaja atfedilmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmada kronik migren tanısı alan hastalarda GON blokajı tedavisinin kognitif fonksiyonlar üzerine etkisi incelenmiştir. Çalışmada hastaların kognitif işlevleri MOCA, Stroop Testi, İz Sürme Testi ve SBST gibi kapsamlı testlerle tedavi öncesi, tedavide 1 ay ve 3 ayda değerlendirilmiştir.

Elde edilen sonuçlara göre, GON blokajı tedavisi sonrası hastaların bilişsel fonksiyonlarında anlamlı iyileşmeler görülmüştür. Tedavinin üçüncü ayında MOCA skorlarında belirgin artış gözlenmiş, bu da genel bilişsel kapasitede olumlu bir değişikliği göstermiş olup kronik migren grubu sağlıklı grubun MOCA değerlerine üçüncü ayda da ulaşamamıştır. Stroop Testi ve İz Sürme Testi sonuçlarında, tedavinin birinci ve üçüncü aylarında anlamlı düzelmeler saptanmış olup, bu durum dikkat, yürütücü işlevler ve bilgi işleme hızındaki gelişmeleri işaret etmektedir. Öktem SBST sonuçlarına bakıldığında, sözel bellek süreçlerinde anlık bellek, kendiliğinden hatırlama ve toplam test skorlarında pozitif etkiler izlenmiştir. Uzun sözel bellek değerlendirilmesinde ise kronik migren hastalarında etkilenim bulunmamıştır.

Migrenin şiddeti ve sıklığı açısından yapılan değerlendirmelerde, MIDAS ve HIT-6 skorlarında da belirgin bir azalma bulunmuştur. Bunun yanı sıra, hastaların uyku kalitesi PUKİ ile, depresif semptomları PHQ-9 ile, allodini belirtileri ise ASC-12 ile değerlendirilmiştir. GON blokajı tedavisi sonrasında PUKİ, Mig-SCog ve PHQ-9 skorlarında da anlamlı düzelmeler gözlemlenmiş, bu durum hastaların psikolojik, fizyolojik ve bilişsel iyilik hallerinin de olumlu yönde etkilendiğini ortaya koymuştur. ASC-12 skorlarında gözlenen iyileşme ise, GON blokajı tedavisiyle migrene bağlı kutanöz allodinide düzelme göstermektedir.

Sonuç olarak, GON blokajı tedavisi, kronik migren hastalarında yalnızca baş ağrısı sıklığı ve şiddeti üzerinde değil, aynı zamanda kognitif işlevler, psikolojik durum, uyku ve yaşam kalitesi üzerinde de olumlu etkiler göstermektedir. Bu nedenle, GON blokajının kronik migren tedavisinde kognitif fonksiyonların korunması ve iyileştirilmesi amacıyla kullanılabileceği düşünülmektedir. Gelecekte yapılacak daha geniş çaplı ve kontrollü çalışmalar, bu bulguların klinik pratikteki önemini daha da artıracaktır.

7. KAYNAKÇA

1. Khan J, Asoom LIA, Sunni AA, Rafique N, Latif R, Saif SA, et al. Genetics, pathophysiology, diagnosis, treatment, management, and prevention of migraine. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021;139:111557.
2. Natoli JL, Manack A, Dean B, Butler Q, Turkel CC, Stovner L, et al. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. *Cephalalgia*. 2010;30(5):599-609.
3. Andrée C, Stovner LJ, Steiner TJ, Barré J, Katsarava Z, Lainez JM, et al. The Eurolight project: the impact of primary headache disorders in Europe. Description of methods. *J Headache Pain*. 2011;12(5):541-9.
4. Amiri P, Kazeminasab S, Nejadghaderi SA, Mohammadinasab R, Pourfathi H, Araj-Khodaei M, et al. Migraine: a review on its history, global epidemiology, risk factors, and comorbidities. *Frontiers in neurology*. 2022;12:800605.
5. Steiner TJ, Stovner LJ, Jensen R, Uluduz D, Katsarava Z, on behalf of Lifting The Burden: the Global Campaign against H. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. *The Journal of Headache and Pain*. 2020;21(1):137.
6. Fernandes C, Dapkute A, Watson E, Kazaishvili I, Chądzyński P, Varanda S, et al. Migraine and cognitive dysfunction: a narrative review. *J Headache Pain*. 2024;25(1):221.
7. Gil-Gouveia R, Oliveira AG, Martins IP. The impact of cognitive symptoms on migraine attack-related disability. *Cephalalgia*. 2016;36(5):422-30.
8. Vuralli D, Ayata C, Bolay H. Cognitive dysfunction and migraine. *The Journal of Headache and Pain*. 2018;19(1):109.
9. Puledra F, Sacco S, Diener H-C, Ashina M, Al-Khazali HM, Ashina S, et al. International Headache Society Global Practice Recommendations for Preventive Pharmacological Treatment of Migraine. *Cephalalgia*. 2024;44(9):03331024241269735.
10. Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E. Evidence-based guideline update: Pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults. *Neurology*. 2012;78(17):1337-45.
11. Silberstein SD, Diener HC, Dodick DW, Sommer K, Lipton RB. Sustained benefits of onabotulinumtoxinA treatment in chronic migraine: An analysis of the pooled Phase 3 REsearch Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy (PREEMPT) randomized controlled trials. *Headache*. 2024;64(7):838-48.
12. Tang Y, Kang J, Zhang Y, Zhang X. Influence of greater occipital nerve block on pain severity in migraine patients: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2017;35(11):1750-4.
13. Zhang H, Yang X, Lin Y, Chen L, Ye H. The efficacy of greater occipital nerve block for the treatment of migraine: A systematic review and meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018;165:129-33.

14. Stern JJ, Chiang CC, Kissoon NR, Robertson CE. Narrative review of peripheral nerve blocks for the management of headache. *Headache*. 2022;62(9):1077-92.
15. 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. *J Am Board Fam Med*. 2018;31(2):211-8.
16. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211.
17. Koehler PJ, Boes CJ. History of migraine. *Handbook of Clinical Neurology*. 198: Elsevier; 2023. p. 3-21.
18. Guerrero A, González V. History of headache during Antiquity and Middle Ages. *Kranion*. 2013;10:22-7.
19. Shevel E. The Extracranial Vascular Theory of Migraine—A Great Story Confirmed by the Facts. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2011;51(3):409-17.
20. Amiri P, Kazeminasab S, Nejadghaderi SA, Mohammadinasab R, Pourfathi H, Araj-Khodaei M, et al. Migraine: A Review on Its History, Global Epidemiology, Risk Factors, and Comorbidities. *Front Neurol*. 2021;12:800605.
21. Charles AC, Baca SM. Cortical spreading depression and migraine. *Nat Rev Neurol*. 2013;9(11):637-44.
22. Organization WH. Atlas of Headache Disorders and Resources in the World 2011: A Collaborative Project of World Health Organization and Lifting the Burden: World Health Organization; 2011.
23. Baykan B, Ertas M, Karlı N, Uluduz D, Uygunoglu U, Ekizoglu E, et al. Migraine incidence in 5 years: a population-based prospective longitudinal study in Turkey. *The Journal of Headache and Pain*. 2015;16(1):103.
24. Boran HE, Bolay H. Pathophysiology of Migraine. *Noro Psikiyatrs Ars*. 2013;50(Suppl 1):S1-s7.
25. Charles A. The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):174-82.
26. Goadsby PJ. The vascular theory of migraine—a great story wrecked by the facts. *Brain*. 2009;132(1):6-7.
27. Moskowitz MA. The neurobiology of vascular head pain. *Annals of Neurology*. 1984;16(2):157-68.
28. Schoonman GG, van der Grond J, Kortmann C, van der Geest RJ, Terwindt GM, Ferrari MD. Migraine headache is not associated with cerebral or meningeal vasodilatation—a 3T magnetic resonance angiography study. *Brain*. 2008;131(Pt 8):2192-200.
29. Goadsby PJ, Edvinsson L. The trigeminovascular system and migraine: Studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Annals of Neurology*. 1993;33(1):48-56.
30. KARLI H, BIÇAKCI Ş, Bozkurt M. CGRP: new Focus in migraine. *Turkish Journal of Neurology*. 2022;28(1).

31. Charles AC, Baca SM. Cortical spreading depression and migraine. *Nature Reviews Neurology*. 2013;9(11):637-44.
32. Pietrobon D, Moskowitz MA. Pathophysiology of migraine. *Annu Rev Physiol*. 2013;75:365-91.
33. Nosedà R, Burstein R. Migraine pathophysiology: Anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain. *PAIN®*. 2013;154:S44-S53.
34. Gao L, Zhao F, Tu Y, Liu K. The prodrome of migraine: mechanistic insights and emerging therapeutic strategies. *Front Neurol*. 2024;15:1496401.
35. 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. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2001;98(8):4687-92.
36. Afridi SK, Matharu MS, Lee L, Kaube H, Friston KJ, Frackowiak RSJ, et al. A PET study exploring the laterality of brainstem activation in migraine using glyceryl trinitrate. *Brain*. 2005;128(4):932-9.
37. Mungoven TJ, Henderson LA, Meylakh N. Chronic Migraine Pathophysiology and Treatment: A Review of Current Perspectives. *Frontiers in Pain Research*. 2021;2.
38. Bourne S, Machado AG, Nagel SJ. Basic Anatomy and Physiology of Pain Pathways. *Neurosurgery Clinics of North America*. 2014;25(4):629-38.
39. Goel K, Chhetri A, Ludhiadch A, Munshi A. Current Update on Categorization of Migraine Subtypes on the Basis of Genetic Variation: a Systematic Review. *Mol Neurobiol*. 2024;61(7):4804-33.
40. de Vries B, Frants RR, Ferrari MD, van den Maagdenberg AM. Molecular genetics of migraine. *Hum Genet*. 2009;126(1):115-32.
41. Barrett CF, van den Maagdenberg A, Frants RR, Ferrari MD. Familial hemiplegic migraine. *Adv Genet*. 2008;63:57-83.
42. Ameer MA, Bhutta BS, Asghar N, Haseeb MT, Abbasi RN. Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy With Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) Presenting as Migraine. *Cureus*. 2021;13(5):e15355.
43. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol Rev*. 2017;97(2):553-622.
44. Khan J, Asoom LIA, Sunni AA, Rafique N, Latif R, Saif SA, et al. Genetics, pathophysiology, diagnosis, treatment, management, and prevention of migraine. *Biomed Pharmacother*. 2021;139:111557.
45. Karsan N, Goadsby PJ. Neuroimaging in the pre-ictal or premonitory phase of migraine: a narrative review. *J Headache Pain*. 2023;24(1):106.
46. Maniyar FH, Sprenger T, Monteith T, Schankin C, Goadsby PJ. Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks. *Brain*. 2014;137(Pt 1):232-41.

47. Viana M, Tronvik EA, Do TP, Zecca C, Hougaard A. Clinical features of visual migraine aura: a systematic review. *J Headache Pain*. 2019;20(1):64.
48. Pescador Ruschel MA, De Jesus O. *Migraine Headache*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
49. Dodick DW. Migraine. *The Lancet*. 2018;391(10127):1315-30.
50. Ashina M, Hansen JM, Do TP, Melo-Carrillo A, Burstein R, Moskowitz MA. Migraine and the trigeminovascular system-40 years and counting. *Lancet Neurol*. 2019;18(8):795-804.
51. Kelman L. The postdrome of the acute migraine attack. *Cephalalgia*. 2006;26(2):214-20.
52. Lipton RB, Bigal ME. Looking to the future: research designs for study of headache disease progression. *Headache*. 2008;48(1):58-66.
53. Bigal ME, Lipton RB. Modifiable risk factors for migraine progression (or for chronic daily headaches)--clinical lessons. *Headache*. 2006;46 Suppl 3:S144-6.
54. Tietjen GE, Brandes JL, Digre KB, Baggaley S, Martin V, Recober A, et al. High prevalence of somatic symptoms and depression in women with disabling chronic headache. *Neurology*. 2007;68(2):134-40.
55. Couch JR, Lipton RB, Stewart WF, Scher AI. Head or neck injury increases the risk of chronic daily headache: a population-based study. *Neurology*. 2007;69(11):1169-77.
56. Scher AI, Lipton RB, Stewart WF. Habitual snoring as a risk factor for chronic daily headache. *Neurology*. 2003;60(8):1366-8.
57. Scher AI, Midgett LA, Lipton RB. Risk factors for headache chronification. *Headache*. 2008;48(1):16-25.
58. Lipton RB, Silberstein SD. Episodic and chronic migraine headache: breaking down barriers to optimal treatment and prevention. *Headache*. 2015;55 Suppl 2:103-22; quiz 23-6.
59. Babel P. Memory of pain and affect associated with migraine and non-migraine headaches. *Memory*. 2015;23(6):864-75.
60. Mungoven TJ, Henderson LA, Meylakh N. Chronic Migraine Pathophysiology and Treatment: A Review of Current Perspectives. *Front Pain Res (Lausanne)*. 2021;2:705276.
61. Cooke L, Eliasziw M, Becker WJ. Cutaneous allodynia in transformed migraine patients. *Headache*. 2007;47(4):531-9.
62. Bigal ME, Lipton RB. Concepts and Mechanisms of Migraine Chronification. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2008;48(1):7-15.
63. Gosalia H, Moreno-Ajona D, Goadsby PJ. Medication-overuse headache: a narrative review. *The Journal of Headache and Pain*. 2024;25(1):89.
64. Haghdoust F, Togha M. Migraine management: Non-pharmacological points for patients and health care professionals. *Open Med (Wars)*. 2022;17(1):1869-82.
65. Mollaoğlu M. Trigger factors in migraine patients. *J Health Psychol*. 2013;18(7):984-94.
66. Kesserwani H. Migraine Triggers: An Overview of the Pharmacology, Biochemistry, Atmospheric, and Their Effects on Neural Networks. *Cureus*. 2021;13(4):e14243.

67. Bae JY, Sung HK, Kwon NY, Go HY, Kim TJ, Shin SM, et al. Cognitive Behavioral Therapy for Migraine Headache: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina (Kaunas)*. 2021;58(1).
68. 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.
69. Gilmore B, Michael M. Treatment of acute migraine headache. *Am Fam Physician*. 2011;83(3):271-80.
70. Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The acute treatment of migraine in adults: the american headache society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache*. 2015;55(1):3-20.
71. Tzankova V, Becker WJ, Chan TLH. Diagnosis and acute management of migraine. *Cmaj*. 2023;195(4):E153-e8.
72. Diener HC, Tassorelli C, Dodick DW, Silberstein SD, Lipton RB, Ashina M, et al. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of acute treatment of migraine attacks in adults: Fourth edition. *Cephalalgia*. 2019;39(6):687-710.
73. Leroux E, Buchanan A, Lombard L, Loo LS, Bridge D, Rousseau B, et al. Evaluation of Patients with Insufficient Efficacy and/or Tolerability to Triptans for the Acute Treatment of Migraine: A Systematic Literature Review. *Adv Ther*. 2020;37(12):4765-96.
74. Millson DS, Tepper SJ, Rapoport AM. Migraine pharmacotherapy with oral triptans: a rational approach to clinical management. *Expert Opin Pharmacother*. 2000;1(3):391-404.
75. Khan A, Liu S, Tao F. Current Trends in Pediatric Migraine: Clinical Insights and Therapeutic Strategies. *Brain Sci*. 2025;15(3).
76. Dusitanond P, Young WB. Neuroleptics and migraine. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*. 2009;9(1):63-70.
77. Kuca B, Silberstein SD, Wietecha L, Berg PH, Dozier G, Lipton RB. Lasmiditan is an effective acute treatment for migraine: A phase 3 randomized study. *Neurology*. 2018;91(24):e2222-e32.
78. Tsai M, Nery ESM, Kerr L, Khanna R, Komori M, Dennehy EB, et al. Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Lasmiditan in Pediatric Patients with Migraine. *Clin Pharmacokinet*. 2021;60(6):819-28.
79. Kumar A, Kadian R. Migraine Prophylaxis. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
80. Ailani J, Burch RC, Robbins MS. The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache*. 2021;61(7):1021-39.
81. Lampl C, MaassenVanDenBrink A, Deligianni CI, Gil-Gouveia R, Jassal T, Sanchez-Del-Rio M, et al. The comparative effectiveness of migraine preventive drugs: a systematic review and network meta-analysis. *J Headache Pain*. 2023;24(1):56.
82. Chua AL, Mehla S, Orlova YY. Drug Safety in Episodic Migraine Management in Adults. Part 2: Preventive Treatments. *Curr Pain Headache Rep*. 2022;26(7):493-504.

83. MacGregor EA, Evers S. The role of methysergide in migraine and cluster headache treatment worldwide - A survey in members of the International Headache Society. *Cephalalgia*. 2017;37(11):1106-8.
84. Drellia K, Kokoti L, Deligianni CI, Papadopoulos D, Mitsikostas DD. Anti-CGRP monoclonal antibodies for migraine prevention: A systematic review and likelihood to help or harm analysis. *Cephalalgia*. 2021;41(7):851-64.
85. Simpson DM, Hallett M, Ashman EJ, Comella CL, Green MW, Gronseth GS, et al. Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2016;86(19):1818-26.
86. Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Silberstein SD, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia*. 2010;30(7):793-803.
87. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, DeGryse RE, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia*. 2010;30(7):804-14.
88. Miller S, Lagrata S, Matharu M. Multiple cranial nerve blocks for the transitional treatment of chronic headaches. *Cephalalgia*. 2019;39(12):1488-99.
89. Becker DE, Reed KL. Local anesthetics: review of pharmacological considerations. *Anesth Prog*. 2012;59(2):90-101; quiz 2-3.
90. Ogle OE, Mahjoubi G. Local anesthesia: agents, techniques, and complications. *Dent Clin North Am*. 2012;56(1):133-48, ix.
91. Guerrero Á L, Herrero-Velázquez S, Peñas ML, Mulero P, Pedraza MI, Cortijo E, et al. Peripheral nerve blocks: a therapeutic alternative for hemicrania continua. *Cephalalgia*. 2012;32(6):505-8.
92. Ambrosini A, Vandenheede M, Rossi P, Aloj F, Sauli E, Pierelli F, et al. Suboccipital injection with a mixture of rapid- and long-acting steroids in cluster headache: a double-blind placebo-controlled study. *Pain*. 2005;118(1-2):92-6.
93. Leroux E, Valade D, Taifas I, Vicaute E, Chagnon M, Roos C, et al. Suboccipital steroid injections for transitional treatment of patients with more than two cluster headache attacks per day: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2011;10(10):891-7.
94. Juškys R, Šustickas G. Effectiveness of treatment of occipital neuralgia using the nerve block technique: a prospective analysis of 44 patients. *Acta Med Litu*. 2018;25(2):53-60.
95. 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.
96. Mulero P, Guerrero AL, Pedraza M, Herrero-Velázquez S, de la Cruz C, Ruiz M, et al. Non-traumatic supraorbital neuralgia: a clinical study of 13 cases. *Cephalalgia*. 2012;32(15):1150-3.

97. Ruiz M, Porta-Etessam J, Garcia-Ptacek S, de la Cruz C, Cuadrado ML, Guerrero AL. Auriculotemporal Neuralgia: Eight New Cases Report. *Pain Med.* 2016;17(9):1744-8.
98. Schwedt TJ. Neurostimulation for primary headache disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2009;9(2):101-7.
99. Meng F-g, Zhang J-g. Migraine prevention with a supraorbital transcutaneous stimulator: A randomized controlled trial. *Neurology.* 2013;81(12):1102-3.
100. Shen M, Li C, Wei X, Zhang L, Li Y, Wu H, et al. Transcranial Magnetic Stimulation as a Therapy for Migraine: An Overview of Systematic Reviews. *J Pain Res.* 2023;16:3133-44.
101. Diener HC, Goadsby PJ, Ashina M, Al-Karagholi MA, Sinclair A, Mitsikostas D, et al. Non-invasive vagus nerve stimulation (nVNS) for the preventive treatment of episodic migraine: The multicentre, double-blind, randomised, sham-controlled PREMIUM trial. *Cephalalgia.* 2019;39(12):1475-87.
102. Hong P, Liu Y, Wan Y, Xiong H, Xu Y. Transcranial direct current stimulation for migraine: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *CNS Neurosci Ther.* 2022;28(7):992-8.
103. Rodrigo D, Acin P, Bermejo P. Occipital Nerve Stimulation for Refractory Chronic Migraine: Results of a Long-Term Prospective Study. *Pain Physician.* 2017;20(1):E151-e9.
104. Russo M, De Rosa MA, Calisi D, Consoli S, Evangelista G, Dono F, et al. Migraine Pharmacological Treatment and Cognitive Impairment: Risks and Benefits. *Int J Mol Sci.* 2022;23(19).
105. Harvey PD. Domains of cognition and their assessment *Dialogues Clin Neurosci.* 2019;21(3):227-37.
106. Gil-Gouveia R, Oliveira AG, Martins IP. Cognitive dysfunction during migraine attacks: a study on migraine without aura. *Cephalalgia.* 2015;35(8):662-74.
107. Qin T, Chen C. Cognitive Dysfunction in Migraineurs. *Medicina (Kaunas).* 2022;58(7).
108. Lee SH, Kang Y, Cho SJ. Subjective cognitive decline in patients with migraine and its relationship with depression, anxiety, and sleep quality. *J Headache Pain.* 2017;18(1):77.
109. Mathur VA, Khan SA, Keaser ML, Hubbard CS, Goyal M, Seminowicz DA. Altered cognition-related brain activity and interactions with acute pain in migraine. *Neuroimage Clin.* 2015;7:347-58.
110. Fernandes C, Dapkute A, Watson E, Kazaishvili I, Chądzyński P, Varanda S, et al. Migraine and cognitive dysfunction: a narrative review. *The Journal of Headache and Pain.* 2024;25(1):221.
111. Gómez-Beldarrain M, Anton-Ladislao A, Aguirre-Larracochea U, Oroz I, García-Moncó JC. Low cognitive reserve is associated with chronic migraine with medication overuse and poor quality of life. *Cephalalgia.* 2015;35(8):683-91.
112. Ferreira KS, Teixeira CT, Cáfaró C, Oliver GZ, Carvalho GLP, Carvalho L, et al. Chronic migraine patients show cognitive impairment in an extended neuropsychological assessment. *Arq Neuropsiquiatr.* 2018;76(9):582-7.

113. Cai X, Xu X, Zhang A, Lin J, Wang X, He W, et al. Cognitive Decline in Chronic Migraine with Nonsteroid Anti-inflammation Drug Overuse: A Cross-Sectional Study. *Pain Res Manag.* 2019;2019:7307198.
114. Biagianti B, Grazi L, Gambini O, Usai S, Muffatti R, Scarone S, et al. Decision-making deficit in chronic migraine patients with medication overuse. *Neurol Sci.* 2012;33 Suppl 1:S151-5.
115. Lozano-Soto E, Cruz-Gómez ÁJ, Rashid-López R, Sanmartino F, Espinosa-Rosso R, Forero L, et al. Neuropsychological and Neuropsychiatric Features of Chronic Migraine Patients during the Interictal Phase. *Journal of Clinical Medicine.* 2023;12(2):523.
116. Ozdilek B, Kenangil G. Validation of the Turkish Version of the Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA-TR) in patients with Parkinson's disease. *Clin Neuropsychol.* 2014;28(2):333-43.
117. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(4):695-9.
118. Selekler K, Cangoz B, Uluç S. Power of discrimination of Montreal Cognitive Assessment (MOCA) scale in Turkish patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Türk Geriatri Dergisi.* 2010;13:166-71.
119. Freitas S, Simões MR, Alves L, Santana I. Montreal Cognitive Assessment: influence of sociodemographic and health variables. *Arch Clin Neuropsychol.* 2012;27(2):165-75.
120. Scarpina F, Tagini S. The Stroop Color and Word Test. *Front Psychol.* 2017;8:557.
121. Bal F. Stroop Etkisinin Nörobilişsel Açidan İncelenmesi. 2021:223-8.
122. Brocki K, Clerkin SM, Guise KG, Fan J, Fossella JA. Assessing the molecular genetics of the development of executive attention in children: focus on genetic pathways related to the anterior cingulate cortex and dopamine. *Neuroscience.* 2009;164(1):241-6.
123. KARAKAŞ S, ERDOĞAN E, Soysal Ş, ULUSOY T, Yüceyurt ULUSOY İ, ALKAN S. Stroop Test TBAG Form: Standardisation for Turkish Culture, Reliability and Validity. *Turkish J Clin Psy.* 1999;2(2):75-88.
124. Türkeş N, Can H, Kurt M, Elmastaş Dikeç B. [A Study to Determine the Norms for the Trail Making Test For the Age Range of 20-49 in Turkey]. *Türk Psikiyatri Derg.* 2015;26(3):189-96.
125. Guner D, Bilgin S. Efficacy of Adding a Distal Level Block to a C2 Level Greater Occipital Nerve Block under Ultrasound Guidance in Chronic Migraine. *Ann Indian Acad Neurol.* 2023;26(4):513-9.
126. Gleissner U, Helmstaedter C, Elger CE. Right hippocampal contribution to visual memory: a presurgical and postsurgical study in patients with temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;65(5):665-9.
127. Vakil E, Blachstein H. Rey Auditory-Verbal Learning Test: structure analysis. *J Clin Psychol.* 1993;49(6):883-90.
128. Tanör ÖÖ. Öktem sözel bellek süreçleri testi.(Öktem-SBST) el kitabı: Türk Psikologlar Derneği; 2011.

129. Clark P, Lavielle P, Martínez H. Learning from pain scales: patient perspective. *J Rheumatol*. 2003;30(7):1584-8.
130. Stewart WF, Lipton RB, Kolodner KB, Sawyer J, Lee C, Liberman JN. Validity of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score in comparison to a diary-based measure in a population sample of migraine sufferers. *Pain*. 2000;88(1):41-52.
131. Ertaş M, Siva A, Dalkara T, Uzuner N, Dora B, Inan L, et al. Validity and reliability of the Turkish Migraine Disability Assessment (MIDAS) questionnaire. *Headache*. 2004;44(8):786-93.
132. Dikmen PY, Bozdağ M, Güneş M, Koşak S, Taşdelen B, Uluduz D, et al. Migren Hastalarında Baş Ağrısı Etki Testinin (HIT-6) Türkçe Versiyonunun Güvenilirliği ve Geçerliliği. *Noro-Psikiyatri Arsivi*. 2021;58(4):300-7.
133. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med*. 2001;16(9):606-13.
134. Sarı YE, kökoğlu B, Balcıoğlu H, Bilge U, Colak E, Unluoglu I. Turkish reliability of the patient health questionnaire-9. *Biomedical Research*. 2016.
135. Buysse DJ, Reynolds CF, 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989;28(2):193-213.
136. Ağargün MY, Kara H, Anlar O. Pittsburgh uyku kalitesi indeksinin geçerliği ve güvenirliliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 1996;7(2):107-15.
137. Gil-Gouveia R, Oliveira AG, Pavão Martins I. Clinical Utility of the Mig-SCog. *Headache*. 2016;56(6):941-51.
138. Polat B, Özge A, Yılmaz NH, Taşdelen B, Düz ÖA, Kılı S, et al. Validity and reliability of the Turkish version of the mig-scog scale in migraine patients. *Neurological Sciences and Neurophysiology*. 2020;37(1):29-35.
139. Yalin O, Uludüz D, Sungur MA, Sart H, Özge A. Identification of Allodynic Migraine Patients with the Turkish Version of the Allodynia Symptom Checklist: Reliability and Consistency Study. *Noro Psikiyatr Ars*. 2017;54(3):260-6.
140. Ferreira Kdos S, Oliver GZ, Thomaz DC, Teixeira CT, Foss MP. Cognitive deficits in chronic pain patients, in a brief screening test, are independent of comorbidities and medication use. *Arq Neuropsiquiatr*. 2016;74(5):361-6.
141. Galli F, Caputi M, Sances G, Vegni E, Bottiroli S, Nappi G, et al. Alexithymia in chronic and episodic migraine: a comparative study. *J Ment Health*. 2017;26(3):192-6.
142. Bottiroli S, Rosi A, Sances G, Allena M, De Icco R, Lecce S, et al. Social cognition in chronic migraine with medication overuse: a cross-sectional study on different aspects of mentalization and social relationships. *J Headache Pain*. 2023;24(1):47.
143. Migliore S, D'Aurizio G, Altamura C, Brunelli N, Costa C, Curcio G, et al. Task-switching abilities in episodic and chronic migraine. *Neurol Sci*. 2022;43(6):3803-10.
144. Afridi SK, Giffin NJ, Kaube H, Friston KJ, Ward NS, Frackowiak RS, et al. A positron emission tomographic study in spontaneous migraine. *Arch Neurol*. 2005;62(8):1270-5.

145. Moulton EA, Becerra L, Maleki N, Pendse G, Tully S, Hargreaves R, et al. Painful heat reveals hyperexcitability of the temporal pole in interictal and ictal migraine States. *Cereb Cortex*. 2011;21(2):435-48.
146. Vetvik KG, MacGregor EA. Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. *The Lancet Neurology*. 2017;16(1):76-87.
147. Huang L, Juan Dong H, Wang X, Wang Y, Xiao Z. Duration and frequency of migraines affect cognitive function: evidence from neuropsychological tests and event-related potentials. *J Headache Pain*. 2017;18(1):54.
148. MacLeod CM. The Stroop task: The "gold standard" of attentional measures. *Journal of Experimental Psychology: General*. 1992;121(1):12-4.
149. Han M, Hou X, Xu S, Hong Y, Chen J, Ma Y, et al. Selective attention network impairment during the interictal period of migraine without aura. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2019;60:73-8.
150. Jin C, Yuan K, Zhao L, Zhao L, Yu D, von Deneen KM, et al. Structural and functional abnormalities in migraine patients without aura. *NMR in Biomedicine*. 2013;26(1):58-64.
151. Latysheva N, Filatova E, Osipova D, Danilov A. Cognitive impairment in chronic migraine: a cross-sectional study in a clinic-based sample. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2020;78.
152. Pinotti L, Castro A, de Oliveira Garcia G, Alvim P, Roza T, Andrade F, et al. Executive functions in migraine patients: a systematic review with meta-analysis. *Cognitive Neuropsychiatry*. 2022;28:1-15.
153. Lo Buono V, Bonanno L, Corallo F, Pisani LR, Lo Presti R, Grugno R, et al. Functional connectivity and cognitive impairment in migraine with and without aura. *The journal of headache and pain*. 2017;18:1-6.
154. Lee SH, Lee Y, Song M, Lee JJ, Sohn JH. Differences in Frontal Lobe Dysfunction in Patients with Episodic and Chronic Migraine. *J Clin Med*. 2021;10(13).
155. Gul H, Ozon A, Karadas O, Koc G, Inan L. The efficacy of greater occipital nerve blockade in chronic migraine: A placebo- controlled study. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2017;136(2):138-44.
156. Okmen K, Dagistan Y, Dagistan E, Kaplan N, Cancan E. Efficacy of the greater occipital nerve block in recurrent migraine type headaches. *Neurol Neurochir Pol*. 2016;50(3):151-4.
157. 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.
158. 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.
159. Ulusoy EK, Bolattürk ÖF. The effect of greater occipital nerve blockade on the quality of life, disability and comorbid depression, anxiety, and sleep disturbance in patients with chronic migraine. *Neurological Sciences*. 2020;41:1829-35.
160. Gölen MK, Okuyan DY. The efficacy of greater occipital nerve block in patients with chronic migraine. *Journal of Contemporary Medicine*. 2021;11(6):799-803.

161. Ashina S, Serrano D, Lipton RB, Maizels M, Manack AN, Turkel CC, et al. Depression and risk of transformation of episodic to chronic migraine. *The Journal of Headache and Pain*. 2012;13(8):615-24.
162. Saçmacı H, Tanik N, İnan LE. Current Perspectives on the Impact of Chronic Migraine on Sleep Quality: A Literature Review. *Nat Sci Sleep*. 2022;14:1783-800.
163. Ashkenazi A, Young WB. The effects of greater occipital nerve block and trigger point injection on brush allodynia and pain in migraine. *Headache*. 2005;45(4):350-4.
164. Kleen JK, Levin M. Injection Therapy for Headache and Facial Pain. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2016;28(3):423-34.
165. Gil-Gouveia R, Oliveira AG, Martins IP. A subjective cognitive impairment scale for migraine attacks. The MIG-SCOG: development and validation. *Cephalalgia*. 2011;31(9):984-91.



8. ÖZGEÇMİŞ

I- Kişisel Bilgiler

Adı-Soyadı: Duygu ENGEZ HANCI

Doğum Yeri ve Tarihi:

Uyruğu: T.C.

Yabancı dili:

II- Eğitimi

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi Nöroloji Kliniği 2020-2025

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi 2013-2020

Ankara Atatürk Lisesi 2008-2013

Or-An Perihan İnan İlköğretim Okulu 2005-2008

Süleyman Uyar İlköğretim Okulu 2000-2005

III- İş Deneyimleri

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Nöroloji Kliniği 2020-halen

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2020-2020

IV- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Nöroloji Derneği

Global Migraine and Pain Society

V- Bilimsel Etkinlikleri

2020 Seminer Sunumu: Medulla Spinalis ve Hastalıkları

2021 Seminer Sunumu: Paraneoplastik Nörolojik Sendromlar

2022 Seminer Sunumu: Esansiyel Tremora Yaklaşım

2023 Seminer Sunumu: Disfaji Nedenleri, Tanı ve Tedavi Yaklaşımı

Diğer Bilgiler

Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve katıldığı eğitim seminerleri

56. Ulusal Nöroloji Kongresi- Çevrimiçi Katılımlı

International Parkinson and Movement Disorder Society Virtual Congress -
Çevrimiçi Katılımlı

12. Ulusal Epilepsi Kongresi- Çevrimiçi Katılımlı

Tanıdan Tedaviye Tüm Boyutlarıyla Alzheimer Hastalığı Kongresi

3rd International Baku Scientific Reaserches Conference- Çevrimiçi Katılımlı

IBRO MENA Neurogenetics Online School - Çevrimiçi Katılımlı

57. Ulusal Nöroloji Kongresi

2.Ulusal Klinik Nörofizyoloji Eeg-Emg Sanal Kongresi- Çevrimiçi Katılımlı

58. Ulusal Nöroloji Kongresi

Global Migraine & Pain Society Autumn Symposia

9. EKLER

EK-1. ETİK KURUL ONAYI



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul –E2-24-6185 No’lu çalışma

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Nöroloji Kliniği’nde yapılması planlanan; Doç. Dr. Ersin Kasım ULUSOY’un sorumlu araştırmacısı olduğu “Kronik Migren Tanılı Hastalarda Büyük Oksipital Sinir Blokajının Kognisyon Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi” konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliği ile uygun görülmüştür.

07/02/2024

Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
2 Nolu Etik Kurul Başkanı

Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara İrtibat; 2nolu Etik Kurul: B.Özkan
K.Çetindağ
G.Uzun

Tel: 0 (312) 552 66 00 Dahili:721197–721198

EK-2. TEZ KONUSU ONAYI

Evrak Tarih ve Sayısı: 19.02.2024-333988



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı



Sayı : E-86241737-100-333988
Konu : GTF Tez İnceleme ve Değerlendirme
Akademik Kurulu Kararları

19.02.2024

DAĞITIM YERLERİNE

Gülhane Tıp Fakültesi Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu, 12.02.2024 tarihinde saat 14:00'da Gülhane Tıp Fakültesi Dekan Yardımcısı Prof.Dr.Özhan ÖZDEMİR başkanlığında üyelerin uzaktan dijital ortamda online katılımı ile toplanmıştır.

Toplantıda, Dekanlığımızla afiliye olan SUAM'larda görevli 117 (yüz on yedi) uzmanlık öğrencisine ait tez incelenerek değerlendirilmiş olup; tezlerle ilgili olarak oybirliği ile alınan kararlar Ek'tedir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Mehmet Ali GÜLÇELİK
Dekan

Ek:Kurul Kararı

Dağıtım:
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Başkanlığına
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Başkanlığına
Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanlığına
Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı
Başkanlığına
Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanlığına
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Başkanlığına
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı
Başkanlığına
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
Başkanlığına
Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanlığına
Halk Sağlığı Anabilim Dalı Başkanlığına
Hava ve Uzay Hekimliği Anabilim Dalı



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : *BSLL488U8U* Pin Kodu :07172
Adres: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Yerleşkesi Emrah Mah. 0618
Etilik/Keçiören/ANKARA
Telefon: 0 312 304 61 73 Faks: 0 312 304 61 90
Web: http://sbu.edu.tr
Kep Adresi: sbu@hs01.kep.tr

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/sbu/sbu>

Bilgi için: Levent YILDIRIM
Unvanı: Uzman



Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

1/2

EK-3. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Hastalar İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU(HASTALAR İÇİN)		
TİTCK-KAD-D2	Tarih / Versiyon	Sayfa
	05.05.2019 / Ver3.0	1/2

'Kronik Migren Tanılı Hastalarda Büyük Oksipital Sinir Blokajının Kognisyon Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi' 'adlı çalışma Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Nöroloji Kliniği'nde Doç.Dr.Ersin Kasım Ulusoy'un sorumlu araştırmacısı olduğu Dr. Duygu Engez tarafından yürütülecek olan tıpta uzmanlık tezi çalışmasıdır.

Literatürde kronik migren hastalarında migren ağrısının etkisiyle açıklanmayan, ağrısız dönemde, hastanın duygusal durumundan bağımsız olarak ortaya çıkan zayıf bilişsel performansları olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Çalışmaya göre bu etkilerin bazı durumlarda kronik migrenin önleyici tedavisi ile tersine çevrilebildiğini göstermektedir. Bu durumun bu hastaların yaşam kalitesi üzerindeki önemli etkisini ve önleyici tedavi yönergelerinin oluşturulmasının gerekliliğini göstermektedir.

Bu araştırma için belirlediğimiz süre yaklaşık bir yıldır. Çalışmaya dahil edilecek olgu sayısı 70 olarak belirlenmiştir. Çalışmaya nöroloji polikliniğine başvuran Uluslararası Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflandırması üçüncü baskısında (ICHD-3) tanı kriterlerine göre 18-50 yaş aralığında kronik migren tanılı 35 olgu ve kronik migren ve kontrol grubu olarak ek nörolojik hastalığı olmayan 35 olgu dahil edilecektir.

Nöroloji polikliniğe başvuran kronik migreni olan gruba özgeçmiş ve sosyodemografik verileri içeren olgu takip formu ile değerlendirilmesini ardından, Baş Ağrısı Etki Ölçeği (HIT-6), Migren Dizabilite Değerlendirme Formu (MIDAS), Migren Subjektif Bilişsel Bozukluk Testi (MigScog), Allodini Semptom Kontrol Listesi (ASC-T), Hasta Sağlık Anketi (PHQ-9), Pittsburg Uyku Kalitesi Ölçeği, Montreal Bilişsel Değerlendirme Testi, İz Sürme, Stroop ve Öktem Sözel Bellek Testi uygulanacaktır. Bu testler ardından Büyük Oksipital Sinir (GON) blokaj protokolü uygulanarak tedavinin 1. Ve 3. aylarında testler tekrarlanacaktır.

Vücutta ağrıya sebep olan yüzeyel sinirlerin uyuşturulması işlemine "Periferik Sinir Blokajı" adı verilir. Büyük Oksipital Sinir (GON) blokajında önerilen teknik protuberentia oksipitalis eksterna ile mastoid çıkıntı arasında çizilen hayali çizginin 1/3 medyalinde hassas noktaya, oksipital arter palpasyonunun medyaline yapılmasıdır. 23G insülin enjektörü ile 1,5 mL %0,5 bupivakaine ve 0,5 mL saline karışımı periosta kadar iğne itildikten sonra 1 mm geri çekilerek negatif aspirasyon ile damarda olmadığı tespit edildikten sonra iki kadranda yapılabilir.

Bu çalışma isteğe bağlı olup ve gönüllü istediği zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkını kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilir. Araştırmaya katılacak gönüllünün kimliğini ortaya çıkaracak kayıtları gizli tutulacaktır, kamuoyuna açıklanamayacaktır; araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi gönüllünün kimliği gizli kalacaktır. İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, etik kurul, kurum ve diğer ilgili sağlık otoriteleri gönüllünün orijinal tıbbi kayıtlarına doğrudan erişimde bulunabilir ancak bu bilgiler gizli tutulacaktır, yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun imzalanmasıyla gönüllü veya kanuni temsilci söz konusu erişime izin vermiş olacaktır.

Gönüllü, araştırmaya katıldıktan sonra araştırma protokolündeki herhangi bir tetkiki yaptırmak istemezse ya da kendisine telefon gibi araçlarla ulaşıldığında protokol kapsamındaki bilgileri sağlamazsa araştırmaya katılımı sonlandırılacaktır.

"Bilgilendirilmiş gönüllü olur formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum. Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum"

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU(HASTALAR İÇİN)		
TİTOK-KAD-D2	Tarih / Versiyon	Sayfa
	05.05.2019 / Ver3.0	2/2

Gönüllü:

Adı /Soyadı

İmza:

Tarih:

- Gönüllünün adı / soyadı / imzası / tarih
- Gönüllünün onay veremecek olması durumunda kanuni temsilcinin adı / soyadı / imzası / tarih
- **Bilgilendirmeyi yapan: Dr.Duygu Engiz**



Sağlıklılar İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU(KONTROL GRUBU)		
TİTCK-KAD-D2	Tarih / Versiyon	Sayfa
	05.05.2019 / Ver3.0	1/1

'Kronik Migren Tanılı Hastalarda Büyük Oksipital Sinir Blokajının Kognisyon Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi' 'adlı çalışma Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Nöroloji Kliniği'nde Doç.Dr.Ersin Kasım Ulusoy'un sorumlu araştırmacısı olduğu Dr. Duygu Engez tarafından yürütülecek olan tıpta uzmanlık tezi çalışmasıdır.

Literatürde kronik migren hastalarında migren ağrısının etkisiyle açıklanmayan, ağrısız dönemde, hastanın duygusal durumundan bağımsız olarak ortaya çıkan zayıf bilişsel performansları olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Çalışmaya göre bu etkilerin bazı durumlarda kronik migrenin önleyici tedavisi ile tersine çevrilebildiğini göstermektedir. Bu durumun bu hastaların yaşam kalitesi üzerindeki önemli etkisini ve önleyici tedavi yönergelerinin oluşturulmasının gerekliliğini göstermektedir.

Bu araştırma için belirlediğimiz süre yaklaşık bir yıldır. Çalışmaya dahil edilecek olgu sayısı 70 olarak belirlenmiştir. Çalışmaya nöroloji polikliniğine başvuran Uluslararası Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflandırması üçüncü baskısında (ICHD-3) tanı kriterlerine göre 18-50 yaş aralığında kronik migren tanılı 35 olgu ve kontrol grubu olarak kronik migren ve ek nörolojik hastalığı olmayan 35 olgu dahil edilecektir.

Kronik migren ve ek nörolojik hastalığı olmayan sağlıklı gönüllülere Montreal Bilişsel Değerlendirme Testi ,İz Sürme, Stroop ve Öktem Sözel Bellek Testi bir kez uygulanacaktır. Bu testlerle genel popülasyondaki kişilerin bilişsel fonksiyonları hasta olan gruba karşılaştırmayı amaçlamaktayız.

Bu çalışma isteğe bağlı olup ve gönüllü istediği zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkını kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilir. Araştırmaya katılacak gönüllünün kimliğini ortaya çıkaracak kayıtları gizli tutulacaktır, kamuoyuna açıklanamayacaktır; araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi gönüllünün kimliği gizli kalacaktır. İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, etik kurul, kurum ve diğer ilgili sağlık otoriteleri gönüllünün orijinal tıbbi kayıtlarına doğrudan erişimde bulunabilir ancak bu bilgiler gizli tutulacaktır, yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun imzalanmasıyla gönüllü veya kanuni temsilci söz konusu erişime izin vermiş olacaktır.

Gönüllü, araştırmaya katıldıktan sonra araştırma protokolündeki herhangi bir tetkiki yaptırmak istemezse ya da kendisine telefon gibi araçlarla ulaşıldığında protokol kapsamındaki bilgileri sağlamazsa araştırmaya katılımı sonlandırılacaktır.

"Bilgilendirilmiş gönüllü olur formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum. Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum"

Gönüllü:

Adı /Soyadı

İmza:

Tarih:

- Gönüllünün adı / soyadı / imzası / tarih

- Gönüllünün onay veremecek olması durumunda kanuni temsilcinin adı / soyadı / imzası / tarih

- **Bilgilendirmeyi yapan: Dr.Duygu Engez**

EK-4. HASTA TAKİP FORMU

Hasta: Yaş: Cinsiyet: Eğitim Düzeyi: İş:	Hastalık Süresi: Atak Sıklığı(Aylık): Atak Süresi: Aura: İlaç Kötüye Kullanım:
Komorbit durumlar: Kullandığı İlaçlar:	Daha önce migrene yönelik uygulanan tedaviler:

TESTLER	TEDAVİ ÖNCESİ	1.AY	3.AY
VAS			
Aylık ağrılı gün			
HİT-6			
MİDAS			
Mig Scog			
ASC-T			
PHQ-9			
PİTTSBURG			
MoCa			
Stroop Testi			
Öktem SSBT			
İz Sürme Testi	A: B:	A: B:	A: B:

STROOP

	Toplam Süre			Hata sayısı			Düzeltilme sayısı		
Bölüm 1									
Bölüm 2									
Bölüm 3									
Bölüm 4									
Bölüm 5									

SBST PUANI	A	B	C
Anlık Bellek			
Öğrenme Puanı			
Kritere Ulaşma			
En Yüksek Öğrenme			
Öğrenme Yanlışı			
Perseverasyon			
Tutarsızlık			
Kendiliğinden hatırlama			
Tanıma			
TOPLAM hatırlama			

EK-5. SAĞLIKLI GÖNÜLLÜ TAKİP FORMU

SAĞLIKLI GÖNÜLLÜ TAKİP FORMU

Hasta:

Yaş:

Cinsiyet:

Eğitim Düzeyi:

Testler	Sonuç
MoCa	
İz Sürme Testi A	
İz Sürme Testi B	
İz Sürme Testi B Hata	

SBST PUANI	A
Anlık Bellek	
Öğrenme Puanı	
Kritere Ulaşma	
En Yüksek Öğrenme	
Öğrenme Yanlışı	
Perseverasyon	
Tutarsızlık	
Kendiliğinden hatırlama	
Tanıma	
TOPLAM hatırlama	

STROOP

	Toplam Süre	Hata sayısı	Düzeltilme sayısı
Bölüm 1			
Bölüm 2			
Bölüm 3			
Bölüm 4			
Bölüm 5			

EK-6. KULLANILAN ÖLÇEKLER

1-Migren Dizabilite Değerlendirme Ölçeği (MIDAS)

MİGREN DİZABİLİTE DEĞERLENDİRME FORMU (MIDAS)	
*1 ve 2 numaralı sorularda: <u>İŞ</u>, ücret alına iş, <u>OKUL</u> ise lise ya da üniversite eğitimi anlamına gelir. ** 3 ve 4 numaralı sorularda: <u>EV İŞLERİ</u> evde yapılan iş, evin bakımı ve onarımı ile ilgili işler, alışveriş, çocukların ve yakınların bakımı gibi işleri kapsar.	
GÜN ▼	
1. Son 3 ay içinde baş ağrılarınız nedeniyle kaç gün işe ya da okula gidemediniz?*	
2. Son 3 ay içinde baş ağrılarınız nedeniyle okulda ya da işteki verimliliğinizin yarı yarıya ve ya daha fazla azaldığı gün sayısı nedir? (1. Soruda işe ya da okula gidemediğinizi belirttiğiniz günleri dâhil etmeyin.)*	
3. Son 3 ay içinde baş ağrılarınız nedeniyle kaç gün ev işlerini yapamadınız?*	
4. Son 3 ay içinde baş ağrılarınız nedeniyle ev işlerinde verimliliğinizin yarı yarıya ya da daha fazla azaldığı gün sayısı nedir? (3. Soruda ev işlerinizi yapamadığınızı belirttiğiniz günleri dâhil etmeyin.)*	
5. Son 3 ay içinde baş ağrılarınız nedeniyle kaç gün ailenize, sosyal yaşamınıza ya da boş zamanlarınızda yaptığınız faaliyetlere zaman ayıramadınız?	
Kaybedilen Gün Sayısı (Skor) :	
A) Son 3 ay içerisinde kaç gün baş ağrınız oldu? (Eğer herhangi bir baş ağrısı bir günden fazla sürdüyse her günü sayın)	
B) Aşağıdaki çizginin bir ucunda "0" bir ucunda "10" puan görüyorsunuz. "0" hiç ağrı olmaması, "10" ise dayanamayacağınız kadar şiddetli ağrıyı işaret etmektedir. Son 3 ay içinde baş ağrılarınızın ortalama şiddetini aşağıdaki çizgi üzerinde X işareti koyarak belirtiniz.	
0 10	
Hastanın çalışma başlangıcı MIDAS Skoru ve Derecesi nedir? (Yukarıdaki Kaybedilen Toplam Gün Sayısına (Skor) bakarak MIDAS Derecesini işaretleyiniz.)	
Skor 0-5	Derece I
Skor 6-10	Derece II
Skor 11-20	Derece III
Skor 21+	Derece IV

2-Baş Ağrı Etki Ölçeği (HİT-6)

BAŞ AĞRISI ETKİ ÖLÇEĞİ - HIT-6				
Tamamlamak için lütfen her soruda bir cevabı daire içine alınız.				
1. Baş ağrılarınız olduğunda, ne sıklıkla ağrı şiddetlidir?				
ASLA ↓	NADİREN ↓	BAZEN ↓	SIKLIKLA ↓	HER ZAMAN ↓
2. Baş ağrıları ev işi, çalışma, okul veya sosyal aktiviteleri içeren her zamanki günlük aktivitelerinizi yapabilmenizi ne sıklıkta kısıtlar?				
ASLA ↓	NADİREN ↓	BAZEN ↓	SIKLIKLA ↓	HER ZAMAN ↓
3. Baş ağrınız olduğunda, ne sıklıkla yatıp uzanmak istersiniz?				
ASLA ↓	NADİREN ↓	BAZEN ↓	SIKLIKLA ↓	HER ZAMAN ↓
4. Geçtiğimiz 4 haftada, ne sıklıkla baş ağrılarınız nedeniyle iş veya günlük etkinliklerinizi yapmak için çok yorgun hissettiniz?				
ASLA ↓	NADİREN ↓	BAZEN ↓	SIKLIKLA ↓	HER ZAMAN ↓
5. Geçtiğimiz 4 haftada, ne sıklıkla baş ağrılarınız nedeniyle bıkkın veya gergin hissettiniz?				
ASLA ↓	NADİREN ↓	BAZEN ↓	SIKLIKLA ↓	HER ZAMAN ↓
6. Geçtiğimiz 4 haftada, ne sıklıkla baş ağrıları iş veya günlük aktivitelere konsantre olabilmenizi kısıtladı?				
ASLA ↓	NADİREN ↓	BAZEN ↓	SIKLIKLA ↓	HER ZAMAN ↓
				
SÜTUN 1 Her biri 6 puan	SÜTUN 2 Her biri 8 puan	SÜTUN 3 Her biri 10 puan	SÜTUN 4 Her biri 11 puan	SÜTUN 5 Her biri 13 puan
Toplam puan için her sütundaki yanıtlar eklenir.				
				 TOPLAM PUAN
Eğer HIT-6 skorunuz 50 veya üzerinde ise: Sonuçlarınızı doktorunuzla paylaşmalısınız. Baş ağrıları sizin aile, okul veya sosyal aktiviteler gibi yaşamdaki önemli şeylerden keyif almanıza engel oluyorsa migren olabilir.				

3- Hasta Sağlık Anketi-9 (PHQ-9)

HASTA SAĞLIK ANKETİ-9 (PHQ-9)				
Son 2 hafta içerisinde, aşağıdaki sorunlardan herhangi biri sizi ne sıklıkla rahatsız etti? (Cevabınızı "✓" işaretiyle gösteriniz)	Hiçbir zaman	Bazı günler	Günlerin yarısından fazlasında	Hemen hemen her gün
1. Bir şeyleri yapmaya az ilgi veya zevk duymak	0	1	2	3
2. Üzgün, depresif veya umutsuz hissetmek	0	1	2	3
3. Uykuya dalmada veya uyumaya devam etmekte zorluk, veya çok fazla uyumak	0	1	2	3
4. Yorgun hissetmek veya enerjinizin az olması	0	1	2	3
5. İştahsızlık veya çok fazla yemek	0	1	2	3
6. Kendinizi kötü hissetmeniz — veya kendinizi başarısız ya da kendinizi veya ailenizi hayal kırıklığına uğrattığınızı düşünmeniz	0	1	2	3
7. Gazete okumak veya televizyon seyretmek gibi faaliyetlerde dikkatinizi toplamakta güçlük çekmeniz	0	1	2	3
8. Başkalarının fark edebileceği kadar yavaş hareket etmeniz veya konuşmanız? Veya tam aksine— normalden çok daha fazla hareket edecek kadar kıpır kıpır veya huzursuz olmanız	0	1	2	3
9. Ölmüş olsanız daha iyi olacağınız veya bir şekilde kendinize zarar verme düşünceleri	0	1	2	3

FOR OFFICE CODING 0 + 0 + 0 + 0
=Total Score: 0

Bu sorunlardan herhangi birini işaretlediyseniz, bu sorunlar işinizi yapmanızda, evinizle ilgili işleri halletmenizde veya diğer insanlarla olan ilişkilerinizde ne kadar zorluk yarattı?

Hiç zorluk yaratmadı	Oldukça zorluk yarattı	Çok zorluk yarattı	Aşırı derecede zorluk yarattı
☐	☐	☐	☐

4- Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ)

PITTSBURG UYKU KALİTESİ İNDEKSİ

Aşağıdaki sorular, SON 1 (BİR) AY İÇİNDEKİ uyku alışkanlıklarınızı dikkate alarak cevaplayınız.		
1	Geçen ay geceleri genellikle ne zaman yattınız?	
2	Geçen ay geceleri uykuya dalmamız genellikle ne kadar zaman (dakika olarak) aldı?	
3	Geçen ay sabahları genellikle ne zaman kalktınız?	
4	Geçen ay, geceleri kaç saat gerçekten uyudunuz? (Bu süre yatakta geçirdiğiniz süreden farklı olabilir)	

GEÇEN AY aşağıdaki durumlarda belirtilen uyku problemlerini ne kadar sıklıkla yaşadınız?					
		Geçen ay boyunca hiç	Haftada birden az	Haftada bir veya iki kez	Haftada üç veya daha fazla
5a	30 dakika içinde uykuya dalamadınız.				
5b	Gece yarısı veya sabah erkenden uyandınız.				
5c	Banyo yapmak üzere kalkmak zorunda kaldınız.				
5d	Rahat bir şekilde nefes alıp veremediniz.				
5e	Öksürdünüz veya gürültülü bir şekilde horladınız.				
5f	Aşırı derecede üşüdünüz.				
5g	Aşırı derecede sıcaklık hissettiniz.				
5h	Kötü rüyalar gördünüz.				
5i	Ağrı duyduunuz.				
5j	Diğer nedenler...				

		Geçen ay boyunca hiç yok	Haftada birden az	Haftada 1-2 kere	Haftada 3 veya daha çok
6	Geçen ay, uyumanıza yardımcı olması için ne sıklıkla uyku ilacı aldınız?				
7	Geçen ay, araba sürerken, yemek yerken veya sosyal bir aktivite esnasında ne sıklıkla uyanık kalmak için zorlandınız?				
8	Geçen ay, bu durum işlerinizi yeteri kadar istekle yapmanızda ne derecede problem oluşturdu?				

		Çok iyi	Oldukça iyi	Oldukça kötü	Çok kötü
9	Geçen ay, uyku kalitenizi tümüyle nasıl değerlendirebilirsiniz?				

5- Migren Atağı ile ilişkili Subjektif Bilişsel Yakınmalar Ölçeği (Mig-SCog)

Mig Scog

Tamamlamak için lütfen her soruda bir cevabı daire içine alınız.

1. Baş ağrınız olduğunda,
Kafa karışıklığı yaşıyor musunuz?

Sıklıkla Bazen Hayır

2. Baş ağrınız olduğunda,
İşlerinizi normal hızınızda yapmakta sorun yaşıyor musunuz?

Sıklıkla Bazen Hayır

3. Baş ağrınız olduğunda,
Bir rotayı veya yolu izlemekte (araç kullanırken ya da yürürken) zorlanıyor musunuz?

Sıklıkla Bazen Hayır

4. Baş ağrınız olduğunda,
Düşünmekte sorun yaşıyor musunuz?

Sıklıkla Bazen Hayır

5. Baş ağrınız olduğunda,
Bir düşünceyi devam ettirmekte sorun yaşıyor musunuz?

Sıklıkla Bazen Hayır

6. Baş ağrınız olduğunda,
Size söylenen sözleri anlamakta zorluk çekiyor musunuz?

Sıklıkla Bazen Hayır

7. Baş ağrınız olduğunda,
Cümle kurmakta ya da konuşmada zorluk çekiyor musunuz?

Sıklıkla Bazen Hayır

8. Baş ağrınız olduğunda,
Diğer insanları isimleriyle çağırma sorun yaşıyor musunuz?

Sıklıkla Bazen Hayır

9. Baş ağrınız olduğunda,
Eşyaların isimlerini doğru olarak hatırlamakta zorlanıyor musunuz?

Sıklıkla Bazen Hayır

5- Allodini Semptom Kontrol Listesi-12(ASC-12)

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

6-Montreal Bilişsel Değerlendirme (MOCA)

MONTREAL BİLİŞSEL DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

Montreal Cognitive Assessment (MOCA)

İsim:
Eğitim:
Cinsiyet:

Protokol:
Test Tarihi:
Doğum Tarihi:

GÖRSEL MEKANSAL / YÖNETİCİ İŞLEVLER		Küp Kopyalama		SAAT çizme (On biri on geçe) (3 puan)		PUAN			
				Çevresi Rakamlar Kollar [] [] []		___/5			
ADLANDIRMA									
						___/3			
BELLEK		BURUN		KADİFE	CAMİ	PAPATYA	MOR	Puan yok	
Kelime listesini okuyun ve hastaya tekrar ettirin. İki deneme yapın. 5 dakika sonra tekrar sorun.		1.deneme							
		2.deneme							
DİKKAT		Sayı listesini okuyun (1 sayı / san.) Hasta sayıları baştan sona doğru saymalı.		[] 2 1 8 5 4				___/2	
		Hasta sayıları, sondan başa doğru saymalı.		[] 7 4 2					
Harf listesini hastaya okuyun. Hastaya her A harfi okunduğunda masaya eli ile vurmasını söyleyin. İki veya daha fazla hata var ise puan vermeyin.		[]		F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B				___/1	
100 den başlayarak yedişer çıkarın		[] 93		[] 86	[] 79	[] 72	[] 65	___/3	
4 veya 5 doğru çıkarma: 3 puan, 2 veya 3 doğru çıkarma: 2 puan, 1 doğru :1 puan, 0 doğru 0 puan.									
LİSAN		Tekrar ettirin: Tek bildiğim bugün yardıma ihtiyacı olan kişinin Ahmet olduğunu.		[]				___/2	
		Köpekler odadayken kedi hep kanapenin altında saklanırdı.		[]					
Akacak / 1 dakikada K harfi ile başlayan maksimum sayıda kelime saydın.		[]		N 2 11 kelime				___/1	
SOYUT DÜŞÜNME		Benzersiz. Örn, muz-portakal = meyve, [] tren - bisiklet		[] saat - cetvel				___/2	
GEÇİKMELİ HATIRLAMA		Kelimeleri İPUCU OLMADAN hatırlama		BURUN	KADİFE	CAMİ	PAPATYA	MOR	___/5
		[]		[]	[]	[]	[]	[]	
SEÇMELİ		Kategori İpucu							
		Çoklu seçmeli İpucu							
YÖNELİM		[] Gün		[] Ay	[] Yıl	[] Gün adı	[] Yer	[] Şehir	___/6

7- Stroop Testi

STROOP TESTİ TBAG FORMU*

KAYIT FORMU

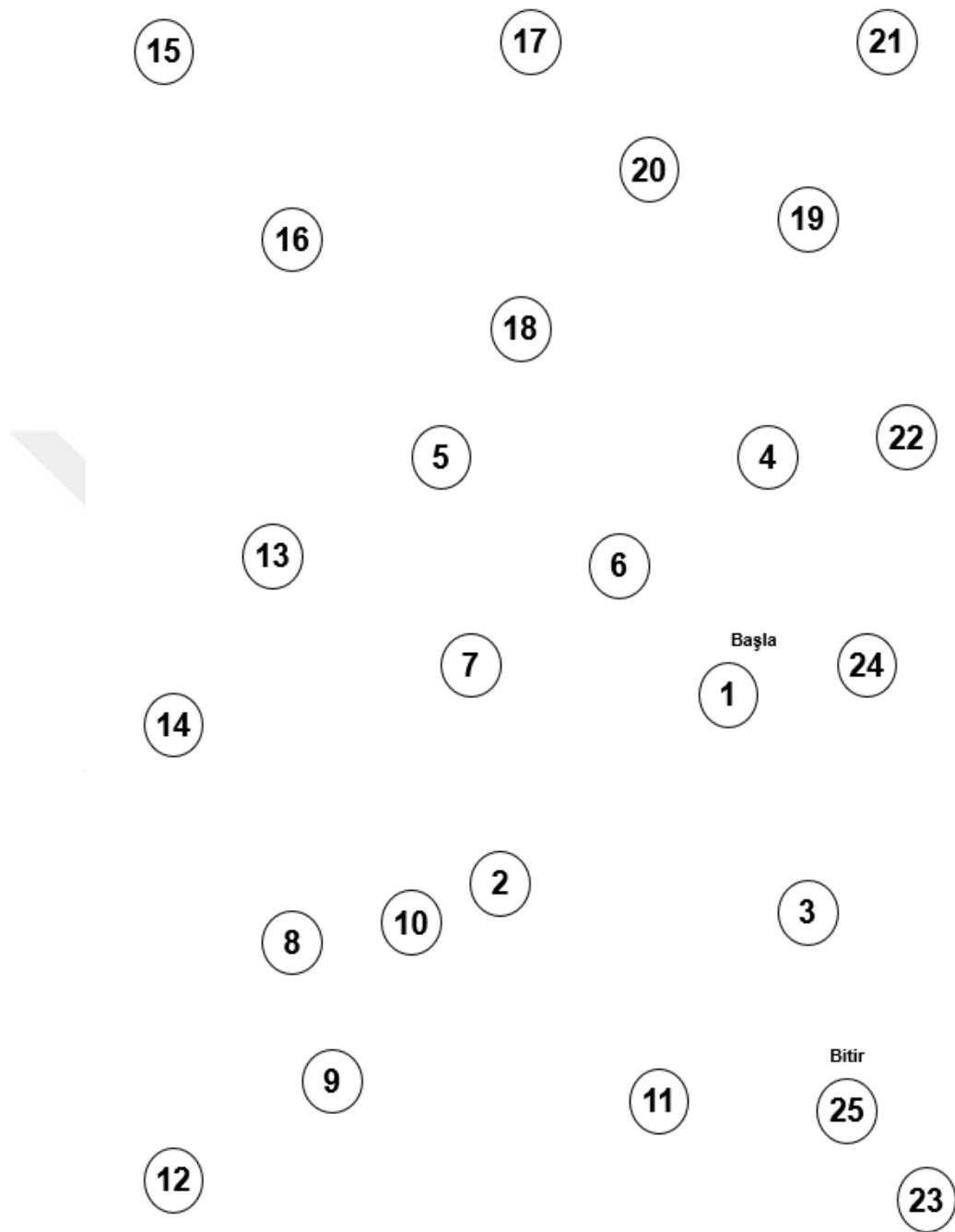
Adı Soyadı : Uygulayıcının Adı Soyadı :
 Doğum Tarihi :/...../..... Uygulama Tarihi :/...../.....
 Yaşı : Uygulama Yeri :
 Cinsiyeti :
 Eğitim Düzeyi :

Bölüm I: Siyah Basılmış Renk İsmi Okuma				Bölüm II: Renkli Basılmış Renk İsmi Okuma			
M	S	K	Y	M	S	K	Y
Y	M	S	K	Y	M	S	K
Y	K	M	S	Y	K	M	S
K	Y	S	M	K	Y	S	M
S	K	Y	M	S	K	Y	M
K	M	S	Y	K	M	S	Y
Bölüm III: Şekil Rengi Söyleme				Bölüm IV: Renk İsmi Olmayan Kelime Rengi Söyleme			
Y	M	S	K	Y	M	S	K
S	K	Y	M	S	K	Y	M
M	Y	S	K	M	Y	S	K
M	S	K	Y	M	S	K	Y
K	Y	M	S	K	Y	M	S
S	Y	M	K	S	Y	M	K
Bölüm V: Renk İsmi Olan Kelime Rengi Söyleme							
Y	M	S	K				
S	K	Y	M				
M	Y	S	K				
M	S	K	Y				
K	Y	M	S				
S	Y	M	K				

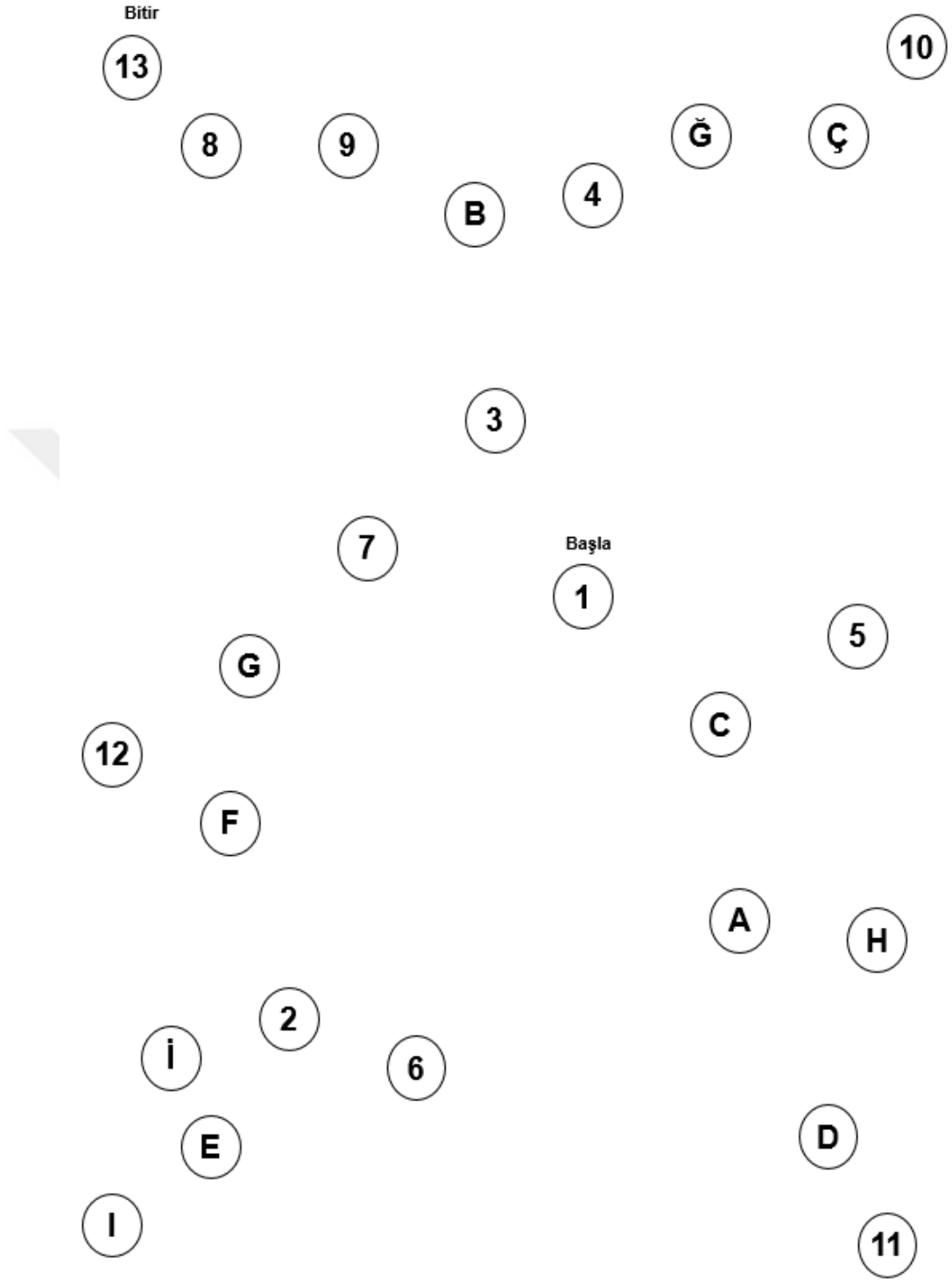
	TOPLAM SÜRE	HATA SAYISI	DÜZELTME SAYISI
BÖLÜM I			
BÖLÜM II			
BÖLÜM III			
BÖLÜM IV			
BÖLÜM V			

*BİLNOT Bataryasının araştırma ve geliştirme çalışmaları TBAG-Ü / 17-2 sayılı proje ile TÜBİTAK tarafından desteklenmiştir.

8.1- İz Sürme Testi A Formu



8.2- İz Sürme Testi B Formu



9.1. Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi A Formu

SÖZEL BELLEK SÜREÇLERİ TESTİ(SBST) (ALİSTESİ)																
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	SKOR
	DAVUL	PERDE	ZİL	KAHVE	OKUL	ANNE	BAHÇE	ŞAPKA	AY	ÇİFTÇİ	BURUN	HİNDİ	RENK	EV	NEHİR	
1																
2																
3																
4																
5																
6																
7																
8																
9																
10																
USB																
Toplam																

9.2. Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi B Formu

ÖKTEM SÖZEL BELLEK SÜREÇLERİ TESTİ (ÖKTEM-SBST) (B LİSTESİ)																
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	SKOR
	Sıra	Bekçi	Kuş	Ayakkabı	Ocak	Dağ	Gözlük	Havlu	Bulut	Kayık	Kuzu	Tüfek	Kalem	Cami	Balık	
1																
2																
3																
4																
5																
6																
7																
8																
9																
10																
U S B																
T																

9.3. Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi C Formu

ÖKTEM SÖZEL BELLEK SÜREÇLERİ TESTİ (ÖKTEM-SBST) (C LİSTESİ)																
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	SKOR
	Kitap	Çiçek	Tren	Halı	Çayır	Keman	Tuz	Parmak	Elma	Baca	Düğme	Anahtar	Köpek	Bardak	Çingirak	
1																
2																
3																
4																
5																
6																
7																
8																
9																
10																
U																
S																
B																
T																