



**T.C. AKDENİZ
ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ
ANABİLİM DALI**

**MİGRENLİ HASTALARDA TRANSKRANİYAL
ULTRASONOGRAFİ YOLUYLA BEYİN DOKUSU
DEĞİŞİKLERİNİN İNCELENMESİ VE
DEPRESYON İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Esra AŞIKDOĞAN

Antalya, 2023



**T.C. AKDENİZ
ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ
ANABİLİM DALI**

**MİGRENLİ HASTALARDA TRANSKRANİYAL
ULTRASONOGRAFİ YOLUYLA BEYİN DOKUSU
DEĞİŞİKLERİNİN İNCELENMESİ VE
DEPRESYON İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Esra AŞIKDOĞAN

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Ali ÜNAL

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

ANTALYA,2023

TEŞEKKÜR

Tez yazım ve asistanlık sürecinde benden bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, danışman hocam Sayın Dr. Öğrt. Üyesi. Dr. Ali Ünal'a ve Sayın Prof. Dr. Babür Dora' ya,

Tüm asistanlık süreci boyunca bilgi, deneyim ve koşulsuz desteklerini veren Sayın hocalarım Prof. Dr. S.Sibel Özkaynak, Prof. Dr. Hilmi Uysal, Doç. Dr. Nur Ebru Barcın, Prof. Dr. Ferah Kızılay, Prof. Dr. Ebru Apaydın Doğan, Doç. Dr. Seden Demirci, Uzm. Dr. Tuğba Özel Tura ve Uzm. Dr. Nazan Şimşek Erdem'e,

İstatistik aşamasında desteklerini esirgemeyen Öğrt. Gör. Dr. Deniz Özel'e,

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum uzman, asistan ve tekniker arkadaşlarıma,

Hasta takip sürecinde desteklerini esirgemeyen hemşire ve personellerimize,

Sevgi ve desteklerini her zaman yanımda hissettiğim başta ablam Ceren Aşıkdoğan olmak üzere tüm aileme ve arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ	10
2.1. BAŞ AĞRISI.....	11
2.1.1. Baş Ağrısı Tanımı	11
2.1.2. Baş Ağrısı Tarihçesi	11
2.1.3. Baş Ağrısı Epidemiyolojisi	12
2.1.4. Baş Ağrısı Sınıflandırılması	12
2.2. MİGREN	14
2.2.1. Migren Tanımı	14
2.2.2. Migren Epidemiyolojisi	14
2.2.3. Migren Patofizyolojisi.....	15
2.2.4. Migren Genetiği	18
2.2.5. Migren Sınıflaması.....	18
2.2.6. Migren Kliniği.....	19
2.2.7. Migren Tanısı	21
2.2.8. Epizodik Migren.....	22
2.2.9. Kronik Migren.....	22
2.2.10. Migren Tetikleyicileri	23
2.2.11. Migren Tedavisi	24
2.2.12. Migren ve Depresyon İlişkisi	28
3. TRANSKRANİYAL ULTRASONOGRAFİ	31
4. GEREÇ VE YÖNTEM	34
4.1. Araştırmanın Tipi	34
4.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı.....	34
4.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi	34
4.4. Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri.....	34
4.5. Çalışmadan Dışlama Kriterleri.....	34
4.6. Veri Toplama Araçları	35
a- MIDAS Testi.....	37
b- Hamilton Depresyon Ölçeği	38
4.7. Verilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi	39

4.8. Etik Kurul Onayı	39
5. BULGULAR	40
5.1. Migren Hastaları ve Kontrol Gruplarının Demografik Özellikleri	40
5.2. Migren Hastalarının Baş Ağrısı Özellikleri, Kullanılan Tedavi ve MIDAS Değerleri.....	41
5.3. Migren Hastalarının ve Kontrol Grubunun Hamilton Depresyon Skorları Ve Ultrasonografi Ölçüm Sonuçları	43
5.4. Migren Hastalarında ve Kontrol Grubunda Değişkenlerin Birbiriyle Korelasyon Analizi	47
6. TARTIŞMA:	51
7. SONUÇLAR	54
8. ÖZET	55
9. ABSTRACT.....	57
10. KAYNAKLAR:	59

KISALTMALAR

IHS	International Headache Society
ICHD	International Classification of Headache Disorders
CGRP	Kalsitonin Geniyle İlişkili Peptit
MIDAS	Migraine Disability Assessment Scale
NSAI	Nonsteroid Antiinflatuar İlaçlar
SSRI	Selektif Serotonin Reuptake İnhibitörü
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
p.	Pearson Chi-Square Test
f.	Fisher's Exact Test
t.	Bağımsız Örneklem t Testini
MWU.	Mann Whitney U

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge	Sayfa
2.1.1. Primer Baş Ağrısı Sınıflaması	12-13
2.1.2. Migren Sınıflaması	19
2.1.3. Aurasız Migren Tanı Kriterleri	21
2.1.4. Auralı Migren Tanı Kriterleri	22
2.1.5. Kronik Migren Tanı Kriterleri	23
2.1.6. Migren Atak Tedavisi	25
2.1.7. Migren Profilaksi Tedavisi	27
5.1. MIDAS (Migren özürlülük değerlendirilmesi) testi değerlendirme	38
5.2. Hamilton Depresyon Ölçeği Değerlendirme	38
5.3. Migren ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri	40
5.4. Migren Hastalarının Baş Ağrısı Özellikleri, Atak ve Profilaktik Tedavileri ve MIDAS Değerleri	42
5.5. Migrenli hasta ve Kontrol Grubunun Ultrasonografi verileri	45
5.6. Migrenli hasta ve Kontrol Grubunu Hamilton Depresyon Skorları ve Beyin Sapı Rafe Nükleus Ekojenitesi	46
5.7. Migrenli hasta ve Kontrol Grubunun Verilerinin Korelasyon Analizi	47
5.8. Migrenlilerde Beyin Sapı Rafe Ekojenite Değişimi ile Tedavi ve Baş Ağrısı Özellikleri Arasındaki İlişki	49

Çizelge	Sayfa
5.9. Tüm gruplarda Hamilton Depresyon Skoru ve Beyin Sapı Rafe Ekojenitesi Arasındaki İlişki	50
5.10. Ayrı Gruplar (Migren- Kontrol) Halinde Beyin Sapı Rafe Ekojenitesi - Hamilton Depresyon Skoru ve Cinsiyet Arasındaki İlişki	50
5.11. Migren ve Kontrollerde Yaş ve Beyin Sapı Rafe Nükleus Ekojenitesi Arasındaki İlişki Analizi	51

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
2.2.1. Migren Patofizyolojisi	17
2.2.2. Migren Atak Fazları	21
2.2.3. Migren ve Depresyon Komorbiditesi	30
3.1. Transkranyal Ultrason ve MRG görüntü karşılaştırılması	33

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Baş ağrısı en sık görülen nörolojik semptomlardan biridir. Baş ağrısıyla başvuruların büyük kısmını migren, küme tipi, gerilim tipi gibi primer baş ağrıları oluşturmaktadır. Primer baş ağrılarından en sık gözlenen migren, dünya genelinde yetişkin nüfusun yaklaşık olarak %12'sini etkileyen, engelliliğe yol açabilen nörolojik hastalıklardan biridir (1). Migren kompleks patofizyolojiye sahip olup, serotonin sentez, salınım ve taşınmasındaki bozukluk migrenli hastalarda gösterilmiştir (2). Depresyonda da benzer şekilde serotonin metabolizmasında bozulma mevcuttur. Benzer etiyolojiyi taşıyan migren ve depresyon birlikteliği sık olup, migrenli hastalarda migreni olmayanlara göre daha fazla depresyon gözlenmektedir (3). Migren tedavisi belirlenirken eşlik eden komorbiteler dikkate alınmakta olup, depresyon varlığında antidepresan tedaviler tercih edilebilmektedir. Migrenle en ilişkili olan psikiyatrik bozukluk olan depresyon, migren sıklığı, tedavi seçimi ve prognozunu etkilemektedir. Migrene eşlik eden depresyonun hastalığın kronikleşmesi ve ilaç kötüye kullanım baş ağrısı gelişmesinde risk faktörü olabileceği bazı çalışmalarda gösterilmiştir (4).

Transkraniyal ultrasonografi, temporal kemik üzerinden 2-3 mHz prob ile ultra ses kullanılarak beyin dokusunun değerlendirilmesini sağlayan güvenilir invaziv olmayan, kolay ulaşılabilir bir görüntüleme yöntemidir (5). Transkraniyal ultrasonografi nörolojik hastalıklarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Substantia nigra hiperekojenitesinin Parkinson hastalığının en önemli risk faktörlerinden biri olduğu gösterilmiştir (6, 7). Rafe nükleus hipoejojenitesi depresyon veya majör depresyon ile birliktelik gösteren Parkinson hastalığı, Huntington koresi, REM uykusu davranış bozukluğu migren gibi nörolojik hastalıklarla ilişkilidir (8, 9, 10, 11). Migrenli hastalarda rafe nükleus hipoejojenitesinin atak sıklığı ile ilişkili olabileceğine dair çalışmalar vardır. Ayrıca bu bulgunun migrenli hastalarda triptanlar dışındaki non opioid analjeziklerin (non-steroid antiinflamatuvar ve parasetamol) yüksek kullanımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (12, 13).

Bu çalışmada migren hastalarında birlikteliği sık gözlenen, migren seyri, prognozunda etkisi olan, ayrıca tedavi seçiminde önemli bir etken olan depresyonunun, beyindeki oluşturduğu değişikliklerin, kolay ulaşılabilir ve invaziv olmayan bir yöntem olan transkraniyal ultrasonografi yoluyla tespit edilmesini hedeflendi.

2.1 . BAŞ AĞRISI

2.1.1 Baş Ağrısı Tanımı

Baş ve boyun bölgesinde ağrıyı algılayan yapıların etkilenmesiyle ortaya çıkan baş ağrısı hem nörolojik hem de diğer hastalıklar seyrinde, yaygın olarak görülen bir semptomdur. Baş ağrısı toplumun büyük bölümünü etkileyen iş gücü kaybı ekonomik ve sosyal sorunlara yol açan önemli bir sağlık sorundur. Küresel Hastalık Yüğü Çalışması dünya genelinde tüm ülkelerde özellikle migren olmak üzere, baş ağrısı bozukluklarının önemli bir halk sağlığı sorunu olduğu ortaya koymuştur. Baş ağrısı bozuklukları, disabilite yaratan nedenler arasında üçüncü sırada yer almaktadır (14, 15, 16). Ayrıca kullanılan ilaç tedavileri, uygulanan diyagnostik testler, hastane yatışı, iş gücü kaybı, üretkenlikte azalma gibi nedenlerle ek ekonomik yüke sebep olmaktadır (17).

2.1.2 Baş Ağrısı Tarihçesi

Baş ağrısının tarihi hakkındaki bilgiler milattan önceye (MÖ) dayanmaktadır. İlk zamanlar nöroşirurjikal girişimlerle kafatasında delikler açma şeklinde uygulamalar yapıldığına dair belge ve resimler mevcuttur. Hipokrat tarafından MÖ 400’ de migrene ait görsel semptomları tanımlanmış olup, Galen tarafından migren, diğer baş ağrılarından ayrılarak “hemicrania” olarak adlandırılmıştır (18). Yirminci yüzyılda patofizyolojiye yönelik vasküler teori Wolff ve Graham tarafından tanımlanmış olup, yine aynı dönemde Leao “kortikal yayılan depresyondan” bahsetmiştir (19). Baş ağrısı için belirlenmiş tanı ölçütlerinin olmadığı dönemde “Ad Hoc Committee of the National Institute of Health” 1962 yılında sınıflandırmayla ilgili çalışmalar yapmıştır. Sonrasında Uluslararası Baş Ağrısı Topluluğu (IHS) tarafından 1988 yılında dünyanın kabul ettiği sınıflama

yapılmıştır. Kriterlerin 2004 ve 2013 yıllarında revizyonu yapılmış olup, son sınıflama 2018 yılında yapılmıştır (20, 21, 22).

2.1.3 Baş Ağrısı Epidemiyolojisi

Baş ağrısı nöroloji pratiğinde sık görülen bir semptom olup, toplumun yaklaşık %90'ı yılda bir kez baş ağrısı yaşamaktadır. Yapılan bir çalışmada her gün dünya nüfusunun %15'i baş ağrısı yaşamakta olduğu tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada aktif baş ağrısı bozukluğu %52 oranında gözlenmiş olup, migren sıklığı %14, gerilim tipi baş ağrısı ise %26 oranında saptanmıştır (14). Türkiye'de yapılan baş ağrısı prevalans çalışmasında, katılımcıların %44,6'sında baş ağrısı gözlenmiş olup, migren prevalansı %16,4, gerilim tipi baş ağrısı prevalansı ise %5,1 olarak bulunmuştur. Yine aynı çalışmada olası migren prevalansı %12,4 olup, olası gerilim tipi baş ağrısı prevalansı ise %9,5 olarak saptanmıştır (23).

2.1.4 Baş Ağrısı Sınıflandırılması

2018 yılında yayınlanan son baş ağrısı sınıflandırma kriterlerine (ICHD-3) göre baş ağrıları üç gruba ayrılmaktadır (22). Primer baş ağrıları en büyük bölümü oluşturmakta olup, sekonder baş ağrıları, ağrılı kranial nöropatiler ve diğer fasial ağrılar diğer baş ağrısı nedenleridir. Primer baş ağrıları da kendi içinde migren, gerilim tipi baş ağrısı, trigeminal otonomik sefalaljiler ve diğer primer baş ağrıları şeklinde dört gruba ayrılmaktadır.

PRİMER BAŞ AĞRILARI
1- Migren
2- Gerilim Tipi Baş Ağrısı
3- Trigeminal Otonomik Baş Ağrıları
4- Diğer Primer Baş Ağrıları

1- Migren
a- Auralı Migren b- Aurası Migren c- Kronik Migren d- Migren Komplikasyonları e- Olası Migren f- Migrenle İlişkili Olabilecek Epizodik Sendromlar
2- Gerilim Tipi Baş Ağrısı
a- Seyrek Epizodik Gerilim Tipi Baş Ağrısı b- Sık Epizodik Gerilim Tipi Baş Ağrısı c- Kronik Gerilim Tipi Baş Ağrısı e- Olası Gerilim Tipi Baş Ağrısı
3-Trigeminal Otonomik Baş Ağrıları
a- Küme Baş Ağrısı b- Paroksizmal Hemikranii c- Kısa Süreli Tek Yanlı Nevraljiform Baş Ağrıları d- Hemikranii Kontinua e- Olası Trigeminal Otonomik Baş Ağrıları
4- Diğer Primer Baş Ağrıları
a- Primer Öksürük Baş Ağrısı b- Primer Egzersiz Baş Ağrısı c- Numuler Baş Ağrısı d- Hipnik Baş Ağrısı e- Soğukla Uyarılan Baş Ağrısı f- Primer Saplanıcı Baş Ağrısı g- Primer Gökgürültüsü Baş Ağrısı h- Dış Basınçla İlişkili Baş Ağrısı i- Cinsel Etkinliğe Eşlik Eden Baş Ağrısı i- Yeni Günlük Israrlı Baş Ağrısı
4- Diğer Primer Baş Ağrıları
a- Primer Öksürük Baş Ağrısı b- Primer Egzersiz Baş Ağrısı c- Numuler Baş Ağrısı d- Hipnik Baş Ağrısı e- Soğukla Uyarılan Baş Ağrısı f- Primer Saplanıcı Baş Ağrısı g- Primer Gökgürültüsü Baş Ağrısı h- Dış Basınçla İlişkili Baş Ağrısı i- Cinsel Etkinliğe Eşlik Eden Baş Ağrısı i- Yeni Günlük Israrlı Baş Ağrısı

2.2.MİGREN

2.2.1 Migren Tanımı

Migren, genellikle tek taraflı, pulsatil, bulantı, kusma, ışık, ses ve koku hassasiyetinin eşlik ettiği, 4-72 saat sürebilen orta-ağır şiddetli, yaşam kalitesini etkileyen ve sık görülen bir baş ağrısı türüdür (24). Yaygın görülen bu baş ağrısının prodromal dönem, aura, baş ağrısı, postdromal dönem olmak üzere fazları mevcuttur. Baş ağrısı başlamadan saatler ya da günler önce hastalarda duygudurum değişiklikleri, konsantrasyon güçlüğü, yorgunluk, esneme, kaslarda hassasiyet şekilde prodromal belirtiler izlenebilir (25). Hastaların yaklaşık üçte birinde, genellikle baş ağrısından önce gözlenen, kademli olarak gelişen bir saatten kısa sürüp, tamamen düzelen, görsel, duyuşal, motor veya konuşma semptomlarından oluşabilen aura adı verilen fokal nörolojik bulgular gözlenmektedir (26).

2.2.2. Migren Epidemiyolojisi

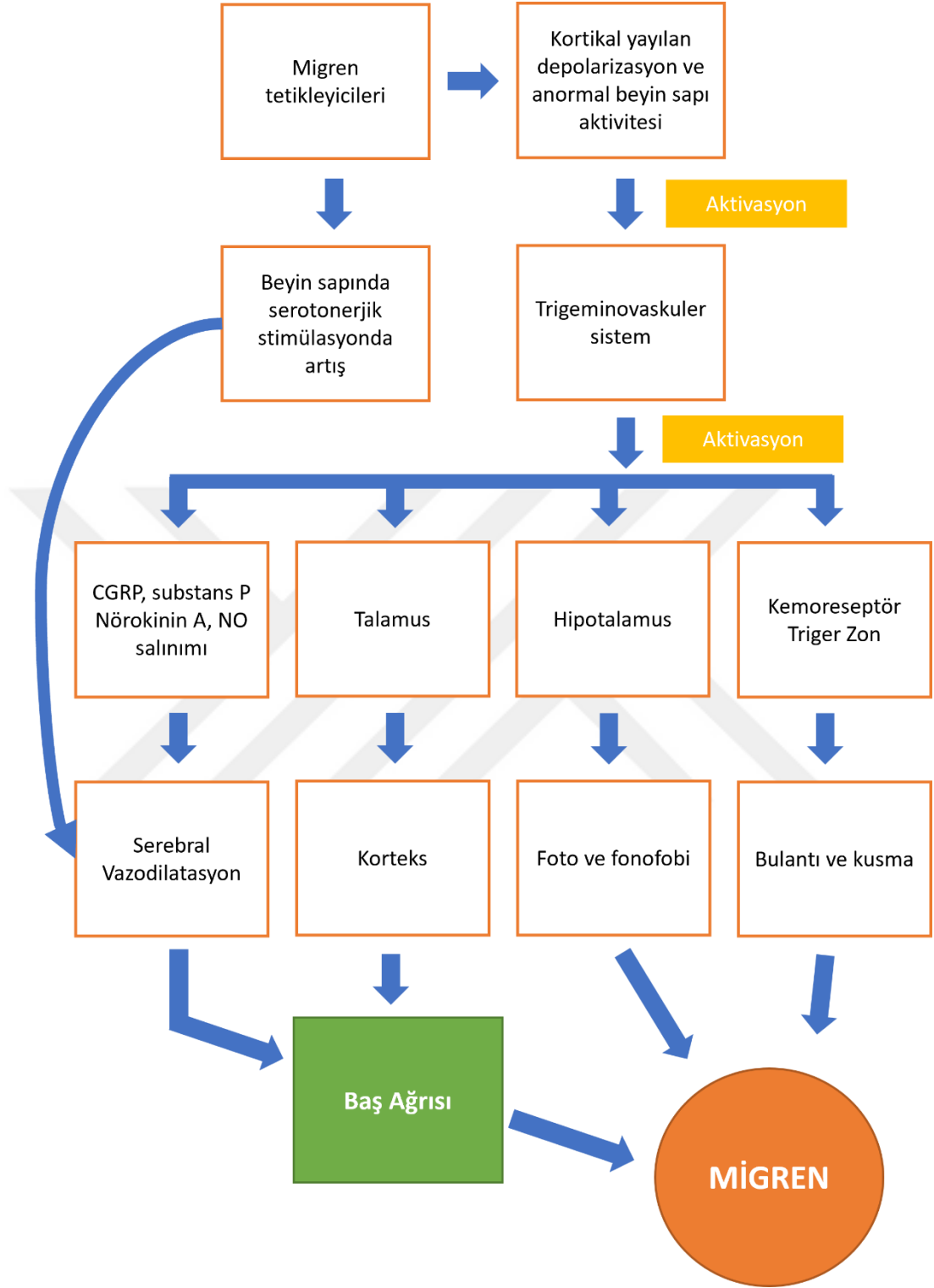
Migren, yaşam kalitesini düşüren, iş gücü ve ekonomik kayba neden olan tüm dünya popülasyonunun yaklaşık %14'ünü etkileyen bir hastalıktır (24). Migren prevelansı yaş, cinsiyet, sosyoekonomik durum, ırk gibi birçok faktöre bağlı olarak değişmektedir. Çocukluk döneminde cinsiyet açısından anlamlı farklılık gözlenmezken, puberte döneminden sonra kadınlarda daha sık görülür. Erişkin dönemde kadınlarda erkeklere oranla üç kat daha fazla gözlenir. 2019 yılında Küresel Hastalık Yüğü çalışmasında, migren tek başına disabilite yaratan ikinci sıklıktaki hastalık olarak bulunmuş ve elli yaş altı kadınlarda disabilite yaratan birinci sıradaki hastalık olarak saptanmıştır (16). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise baş ağrısı olan hasta sıklığı %44 olarak raporlanmıştır ve aynı çalışmada prevelans kadınlarda % 24,6, erkeklerde %8,5 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada migren prevelansı %16,4, olası migren prevelansı %12,4 olarak saptanmış ve en yüksek prevelans 35-40 yaş aralığındaki kadınlarda bulunmuştur (23).

Sosyoekonomik yüğü olan bu hastalık aynı zamanda ekonomik düzeyi düşük olan popülasyonlarda daha yüksek oranda gözlenmektedir (27).

2.2.3. Migren Patofizyolojisi

Migren eski çağlardan beri bilinmekte olan bir hastalık olup, kesin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Genetik olarak duyarlı bireylerde altta yatan multifaktöriyel nedenlerin, trigeminovasküler sistemi aktive etmesinin temel mekanizma olduğu düşünülmektedir. Baş ağrısıyla zamansal ilişkiye göre migren atağı, prodromal faz, aura, baş ağrısı fazı ve postdromal faz olmak üzere çeşitli bölümlere ayrılmaktadır (28). Migren hastalarında prodrom dönem baş ağrısından önce gözlenen yorgunluk, duygudurum değişiklikleri kas gerginliği gibi semptomları içermektedir. Hastalarda izlenen depresyon sinirlilik, yemek yeme isteği, esneme gibi semptomlar hipotalamusun; kaslarda sertlik ve hassasiyet beyin sapının; ışık, ses ve koku hassasiyeti korteksin, anhedoni gibi semptomlar limbik sistemin prodromal dönemde aktive olduğunu göstermektedir (29). Daha önce yapılan pozitron emisyon tomografisi (PET) çalışmasında, posterolateral hipotalamus, mezensefalon tegmentumu, periaquaduktal gri cevher, korteksin çeşitli bölümlerinde prodromal dönemde aktive artışı olduğu gözlenmiştir. Migrenin erken evrelerinde aktive artışı olan hipotalamusun ağrı iletimini kolaylaştırmada etkili olabildiği düşünülmektedir. Migren hastalarının yaklaşık üçte birinde genellikle baş ağrısından önce gözlenen, tamamen düzelen, görsel, duyuşsal, konuşma veya motor fonksiyon bozukluğu şeklinde olabilen auranın oluşumu kortikal yayılan depolarizasyonla açıklanmaktadır (25). Kortikal yayılan depolarizasyon ilk kez 1944 yılında Aristides Leao tarafından tanımlanmıştır. Aura döneminin başlaması ve ilerlemesiyle eş zamanlı olarak, nöron ve glial membranlarda yavaş yayılan (dakikada 2-6 mm) depolarizasyon dalgası ve onu izleyen kortikal aktivitenin inhibisyonu gözlenir (30). Kortikal yayılan depolarizasyon, hücre zarı iyonik gradientinde bozulmaya yol açan hücre dışında potasyum yükselmesiyle başlar. Hücresel potasyum ve glutamat akışı komşu hücrelerin depolarize olup şişmesine neden olurken, glutamat ek olarak nitrik oksit üretimini artırıp vazodilatasyona neden olarak kan akışında geçici artış sağlar. Yavaş depolarizasyon dalgasını izleyen otuz dakikaya kadar süren kortikal depresyon izlenir (31). Hücrelerin aktivasyonu ve baskılanması sonrası kortikal yayılan depresyonun etkilediği bölgelerde kan akımında artışını, kan akımındaki azalma izler. Kortikal depolarizasyonun yayılması meningeal ve

trigeminovasküler nosiseptörleri aktive eden mediyatörlerin salınmasına neden olur (31). Hayvan deneyleri de kortikal yayılan depresyonun trigeminal nosiseptörleri etkileyerek baş ağrısını tetiklediğini göstermektedir (25, 32). Migrende ağrı aktivasyon ağı karmaşık yapıda olup, merkezi ağrı yapılarına vasküler, otonomik ve kortikal bağlantıları olan periferik afferentler içermektedir. Bu afferentler, kranial damar ve meninksleri inerve eden CGRP (Kalsitonin Geniyle İlişkili Peptit) eksprese eden miyelinsiz nosiseptif trigeminal ganglion C lifleri ve ince miyelinli CGRP reseptörü taşıyan dural A delta liflerinden oluşmaktadır. Afferent trigeminal ganglion lifleri, kaudal medullada bulunan trigeminal kaudal nükleusta C1-C2'den gelen servikal afferentlerle birleşip 'trigeminoservikal kompleksi' oluşturur (33). Trigeminal sinirin uyarılmasıyla aksonlardan açığa çıkan CGRP vazodilatasyona neden olarak damar geçirgenliğini artırır. Vasküler değişimler ve proinflatuar sitokinlerle nörojenik inflamasyon meydana gelir. İnflamasyon sonrası periferik afferentlerin duyarlılığı artarak periferik sensitizasyon gelişir. Trigeminal kaudal nükleustaki ikinci sıra nöronların aktivasyonu da klinik olarak karşımıza allodini olarak çıkan santral sensitizasyona neden olur (34). Trigeminoservikal kompleksten beyin sapı, talamus, hipotalamus ve bazal ganglion nükleuslarına lifler projekte olmaktadır. Nükleuslardan spesifik kortikal alanlara uzanan lifler sayesinde ağrının emosyonel, duyusal ve kognitif olarak işlenmesi sağlanmış olup, atak sırasında gözlenen kognitif disfonksiyon, allodini, fotofobi ve osmofobi gibi semptomlar oluşmaktadır (25). Hipotalamus ön bölümünün ağrı atağını başlattığı, arka bölümünün ise ağrı atağında jeneratör bölge olduğu düşünülmektedir (33).



Şekil 2.2.1. Migren Patofizyolojisi (35)

2.2.4. Migren Genetiği

Migren genetik olarak yatkın kişilerde multifaktöriyel nedenlerle ortaya çıkan kompleks patofizyolojiye sahip bir hastalıktır. Migrenin genetik geğişi ilk olarak otozomal dominant geçen familyal hemiplejik migrende gösterilmiştir (25). CACNA1A, ATP1A2, SCN1A familyal hemiplejik migrende tanımlanmış olan üç adet iyon taşıma geni mutasyonudur, en geniş genom analizinde migren riski oluşturan 123 lokus tanımlanmıştır (36). Geniş çapta yapılacak çalışmalar sonucu elde edilecek genetik verilerin migren tedavisine katkı sağlaması beklenmektedir.

2.2.5. Migren Sınıflaması

Uluslararası Baş Ağrısı Derneği tarafından 2013 yılında yayınlanan sınıflamanın 2018 yılında revizyonu yapılmıştır. Yeni sınıflamada bazı değişiklikler yapılmış olup, retinal migren auralı migren içine alınmıştır, ayrıca migren komplikasyonu içinde yer alan kronik migren ayrı başlık olarak sınıflandırılmaya başlanmıştır. Çocukluk çağının periyodik sendromları ise migrene eşlik eden periyodik sendromlar olarak isimlendirilmiştir (22).

1- Aurasız Migren
2- Auralı Migren
a- Tipik Auralı Migren
o <i>Ağrılı Tipik Aura</i>
o <i>Ağrısız Tipik Aura</i>
b- Beyin Sapı Auralı Migren
c- Hemiplejik Migren
d- Retinal Migren
o <i>Ailesel Hemiplejik Migren</i>
o <i>Kazanılmış Hemiplejik Migren</i>
3- Kronik Migren
4- Migren Komplikasyonları
a- Migren Statusu
b- Enfarkt Olmadan Kalıcı Aura
c- Migrenöz Enfarkt
d- Migren Aurasının Tetiklediği Nöbet
5- Olası Migren
a- Auralı Olası Migren
b- Aurasız Olası Migren
6- Migrenle İlişkili Epizodik Sendromlar
a- Tekrarlayıcı Gastrointestinal Bozukluk
o <i>Siklik Kusma Sendromu</i>
o <i>Abdominal Migren</i>
b- Bening Paroksizmal Vertigo ve Bening Paroksizmal Tortikollis
Çizelge 2.1.2. Migren Sınıflaması (22)

2.2.6. Migren Kliniği

Ataklar halinde seyreden migren prodromal dönem, aura, baş ağrısı dönemi ve postdromal dönem olmak üzere dört dönemde incelenebilir.

Prodromal Dönem

Bazı migren hastalarında, auralı olanlarda aura öncesinde, aurasız olanlarda ise baş ağrısından 48 saat kadar önce prodromal dönem olarak tanımlanan migren dönemi gözlenir. Yapılan çalışmalarda prodromal dönem sıklığı tahmini olarak popülasyon temelli çalışmalarda %29, klinik çalışmalarda %66 olarak gözlenmiştir (37). Prodromal dönemde gözlenen semptomlar, yorgunluk ve kognitif değişimler, homeostatik değişimler, ağrısız migren semptomları olarak gruplandırılabilir. Konsantrasyon güçlüğü, depresyon, yorgunluk, irritabilite kognitif değişimler grubunda sınıflandırılmakta olup, anterior singulat girus,

lokus serolous ve hipotalamus aracılı olarak ortaya çıkmaktadır. Esneme, uyku bozukluğu, susama, idrar sıklığında artış homeostatik değişimler grubunda olup, hipotalamus ve lokus serolous aracılı oluşmaktadır. Boyunda sertlik, bulantı, osmofobi, foto ve fonofobi ise beyin sapı, oksipital korteks ve hipotalamus aracılı izlenen semptomlardır (38).

Aura Dönemi

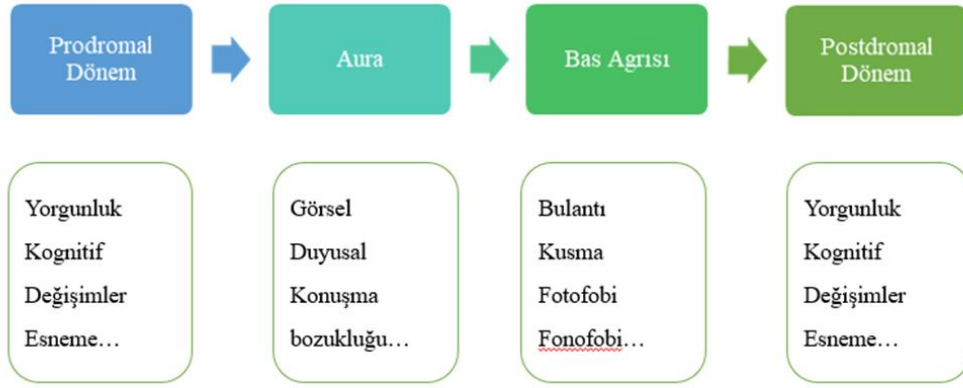
Aura genellikle baş ağrısından önce görülen, bazen ağrı esnasında ya da sonrasında gözlenen tamamen düzelen fokal nörolojik bulgulardır. Migren hastalarının yaklaşık üçte birinde aura görülür. Aura 5-60 dakika arasında sürmekte olup, sık olarak 20-30 dakika sürmektedir (26). Görsel bulgular en sık gözlenen aura türüdür. Parlak ışıklar, zikzaklı çizgiler, skotom, ve küçük parlak noktalar sık olarak görülmektedir. Hemihipoestezi ve parestezi gibi duyusal, hemiparezi gibi motor, afazi gibi konuşma bozukluğu ya da diplopi, baş dönmesi, dizatri gibi beyin sapı bulgularını içeren aura semptomları da görülebilir (39).

Baş Ağrısı Dönemi

Migren genellikle tek taraflı, zonklayıcı vasıflı orta-ağır şiddetli 4-72 saat süren atak halinde gelen baş ağrısı türüdür. Ağrıya bulantı, kusma, fotofobi ve fonofobi eşlik etmektedir.

Postdromal Dönem

Postdromal dönem, baş ağrısı sonrasında izlenen 1-2 gün sürebilen semptomları içerir. Duygudurum değişimleri, konsantrasyon güçlüğü, uyku bozuklukları, fotofobi, fonofobi, bulantı, diyare, konstipasyon, iştahsızlık, karın ağrısı, yorgunluk postdromal dönemde izlenen nöropsikiyatrik, duyusal ve gastrointestinal semptomlardandır (40).



Şekil 2.2.2. Migren Atak Fazları

2.2.7. Migren Tanısı

Migren tanısı öykü ve muayene bulguları eşliğinde konulmakta olup, tanı için özelleşmiş tanı testi yoktur. Tanı için Uluslararası Baş Ağrısı Derneği'nin 2018 yılında yayınladığı sınıflama kullanılmaktadır (22).

A- B ve D kriterlerini dolduran 5 atak geçirilmesi
B- Baş ağrısı ataklarının 4-72 saat sürmesi (tedavisiz ya da başarısız tedaviyle)
C- Baş ağrısının aşağıdaki özelliklerden 2 ya da daha fazlasını içermesi
○ Tek taraflı yerleşim
○ Zonklayıcı vasıf
○ Orta ve şiddetli ağrı
○ Fiziksel aktivite ile ağrının şiddetlenmesi ve aktiviteden kaçınma
D- Ağrıya aşağıdaki semptomlardan bir ya da daha fazlasının eşlik etmesi
○ Bulantı ve/veya kusma
○ Foto ve fonofobi
E- Altta yatan herhangi bir hastalığın olmaması
Çizelge 2.1.3. Aurasız Migren Tanı Kriterleri (22)

A- B ve C kriterlerini dolduran 2 atak geçirilmesi
B- Tam düzelen aşağıdaki aura semptomlarından bir veya daha fazlası
○ Görsel
○ Duyusal
○ Konuşma ve/veya lisan
○ Motor
○ Beyin Sapı
○ Retinal
C- Aşağıdaki altı özellikten en az üçünün olması
○ En az bir aura semptomunun 5 dakika veya daha uzun sürede ortaya çıkması
○ İki ya da daha fazla aura semptomu birbiri ardına görülebilir
○ Her aura semptomu 5-60 dakikada biter
○ En az bir aura semptomu unilateraldir
○ En az bir aura semptomu pozitif bulgu içerir
○ Aura 60 dakika içinde başlayan baş ağrısı ile olabilir
D- Durumun başka hastalık tanısı ile açıklanamaması
Çizelge 2.1.4. Auralı Migren Tanı Kriterleri (22)

2.2.8. Epizodik Migren

Migren epizodik ve kronik formu olan bir hastalıktır. Epizodik formda baş ağrısı sıklığı ayda 0 ile 14 arasında değişmekte olup, kronik formda ayda 15 günden fazla baş ağrısı gözlenir (41). Daha önce yapılmış bir çalışmada epizodik migren prevalansı, kadınlarda %17,1, erkeklerde %5,6 olarak bulunmuştur (42, 43). Her yıl %2,5 oranında epizodik migrenden kronik forma dönüşüm olmaktadır (41). Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda baş ağrısı sıklığı, obezite, ilaç aşırı kullanımı, düşük eğitim ve gelir durumu, depresyon, kadın cinsiyeti, baş-boyun travması, horlama gibi faktörlerin epizodik migrenden kronik migrene dönüşümde etkili olduğu gösterilmiştir (44, 45). Altta yatan değiştirilebilir faktörlerin erken tedavisi kronik migrene dönüşümü azaltabilir.

2.2.9. Kronik Migren

Kronik migren tanısı için, en az 3 aydır, en az 8 tanesi migrenöz karakter taşıyan ve ayda 15 gün ya da daha sık baş ağrısı olması gerekmektedir. Tüm dünyada sık gözlenen migren hastalarının %2-8'i kronik migren özelliklerini taşımaktadır (46). Kronik migren patofizyolojisi tam olarak bilinmemekte olup, yapılan görüntüleme ve nörofizyolojik çalışmalarda, kortikal hipereksitabilite ve

beyin sapı disfonksiyonu olmak üzere beyinde yapısal ve fonksiyonel değişimler olduğu gösterilmiştir (47). Kronik ağrı durumları, akut migren tedavisinin yetersiz yapılması, obezite, kafein kullanımı, depresyon, uyku bozuklukları, analjezik aşırı kullanımı kronik migren için tanımlanmış risk faktörleridir (46). Kronik migren önemli oranda iş gücü kaybına neden olmaktadır. Yapılan bir çalışmada kronik migrenli hastalarda MIDAS (Migraine Disability Assessment = Migren Engellilik Değerlendirme Ölçeği) skorunun 3 kat arttığı gösterilmiştir (41).

A- Migren ya da gerilim tipi baş ağrısı benzeri, 3 aydan uzun süre boyunca ayda 15 gün ya da daha fazla gün olan, B ve C kriterlerine uyan baş ağrısı
B- Aurasız migren tanı kriterlerine uyan en az 5 veya auralı migren kriterlerine uyan en az 2 atak geçirmiş hastada gelişmesi
C- 3 aydan uzun süreyle, ayda en az 8 gün aşağıdaki özelliklerden herhangi birine uyması
○ Aurasız migren tanı kriterleri
○ Auralı migren tanı kriterleri
○ Hasta tarafından başlangıçta migren olduğunun düşünülmesi ve triptan ya da ergo türevleriyle iyileşme
D- Başka bir tanı ile daha iyi açıklanamama
Çizelge 2.1.5. Kronik Migren Tanı Kriterleri (22)

2.2.10. Migren Tetikleyicileri

Migren baş ağrıları çeşitli tetikleyiciler etkisiyle tetiklenebilmekte olup, hastalık tedavisinin en önemli basamağını tetikleyici durumların yönetilmesi oluşturmaktadır (48). Alkol, kafein çekilmesi, süt ürünleri, çikolata, nitrat ve monosodyum glutamat içeren gıdalar gibi diyet içerikleri, menstrual dönem, hava kirliliği ve mevsimsel değişimler, görsel uyaranlar ve çeşitli kokular, stres ve yorgunluk iyi tanımlanmış migren tetikleyicileridir. Hastaların kendilerine ait tetikleyicileri belirlemesi, düzenli baş ağrısı günlüğü tutmaları ve tetikleyicilerin önlenmesi için yaşam tarzı değişiklikleri önerilmektedir (49).

2.2.11. Migren Tedavisi

Migren tedavisi ilaç ve ilaç dışı tedavi yaklaşımları olarak iki bölümde incelenmektedir. İlaç dışı tedavilerde, hastanın bilgilendirilmesi, yaşam tarzı değişimleri ve özgün tetikleyicilerin belirlenerek onlardan kaçınılması yer almaktadır. İlaç tedavisi de akut atak tedavisi ve profilaktik tedavi olmak üzere ikiye ayrılır.

-Akut Atak Tedavisi

Migrende akut atak tedavisinin amacı başlamış olan atağı ve eşlik eden klinik belirtileri sonlandırmaktır. Atak tedavisi seçerken, atak başlangıç zamanı, ağrının maksimuma ulaşma süresi, şiddetli bulantı ve kusma olup olmaması, atak süresi gibi özellikler dikkate alınmalıdır (50). Atak tedavisinde, basit ve kombine analjezikler, nonsteroid antiinflatuar ilaçlar, migrene özgü olan ergotamin türevleri ve triptanlar, nöroleptikler, opioidler ve kalsitonin gen ilişkili peptit antagonistleri yer almaktadır.

1- Basit- Kombine Analjezikler ve Non-steroid Antiinflatuarlar
○ Asetilsalisilik asit
○ İbuprofen
○ Naproksen
○ Deksketoprofen
○ Flurbiprofen
○ Metamizol
○ Diklofenak
○ Ketoprofen
○ Etodolak
○ Asetoaminofen
2- Migrene Özgü İlaçlar
❖ Triptanlar
○ Sumatriptan
○ Zolmitriptan
○ Frovatriptan
○ Eletriptan
○ Naratriptan
○ Rizatriptan
❖ Ergotamin Türevleri
○ Ergotamin tartarat
○ Dihidroergotamin
3- Nöroleptik İlaçlar
○ Haloperidol
○ Klorpromazin
○ Proklorbenazin
4- Anti-emetik İlaçlar
○ Domperidon
○ Metokloropromid
○ Trimetobenzamid
5- Opioidler
○ Morfin
○ Meperidin
○ Tramadol
○ Butarfanol
6- Diğer İlaçlar
○ Magnezyum
○ Steroidler
○ Lidokain
○ Diazepam
7- Yeni İlaçlar
❖ CGRP reseptör antagonistleri
○ Ubrogapant
○ Rimegepant
❖ Selektif 5 HT-1 reseptör agonisti
○ Lasmiditan
Çizelge 2.1.6. Migren Atak Tedavisi (50, 51, 52, 53)

-Profilaktik Tedavi

Migren profilaktik tedavisinin amacı, atak sıklık ve süresini azaltmak, akut atak tedavisi için kullanılan ilaç sayısını ve yan etkisini azaltmak ve yaşam kalitesini iyileştirmektir. Atak tedavisi almasına rağmen iş gücü kaybı yaratan ataklar, atak ilaçlarının kullanımını kısıtlayan yan etkiler, baziller migren gibi özel migren tipleri, ayda 4'ten fazla ağrılı gün, seyrek olan ama işlevsel kayıp yaratan ataklar profilaktik tedavi gerektirebilir. Profilaktik tedavi belirlerken hastanın ek hastalıkları göz önünde bulundurulması gereklidir.



1- Beta-blokörler
○ Propranolol
○ Atenolol
○ Metoprolol
○ Nadolol
○ Timolol
2-Kalsiyum Kanal Blokörleri
○ Flunarizin
○ Verapamil
○ Diltiazem
3- Antiepileptik İlaçlar
○ Topiramat
○ Valproat
○ Pregabalin
○ Gabapentin
○ Zonisamid
4-Anti-serotonerjik İlaçlar
○ Siproheptadin
5- Nörotoksinler
○ Onabotulinum Toksin A
6- Serotonin Agonistleri
○ Metiserjid
7- Antidepresan İlaçlar
○ Amitriptilin
○ Venlafaksin
○ Duloksetin
○ Nortriptilin
○ Fluoksetin
○ Sertralin
8- Diğer İlaçlar
○ Lidokain
○ Riboflavin
○ Magnezyum
○ Kandesartan
○ Lizinopril
○ Koenzim Q
❖ CGRP antagonistleri
○ Fremanezumab
○ Galcanezumab
○ Eptinezumab
○ Erenumab
❖ CGRP reseptör antagonisti
○ Atogepant
Çizelge 2.1.7. Migren Profilaksi Tedavisi (54, 55, 56)

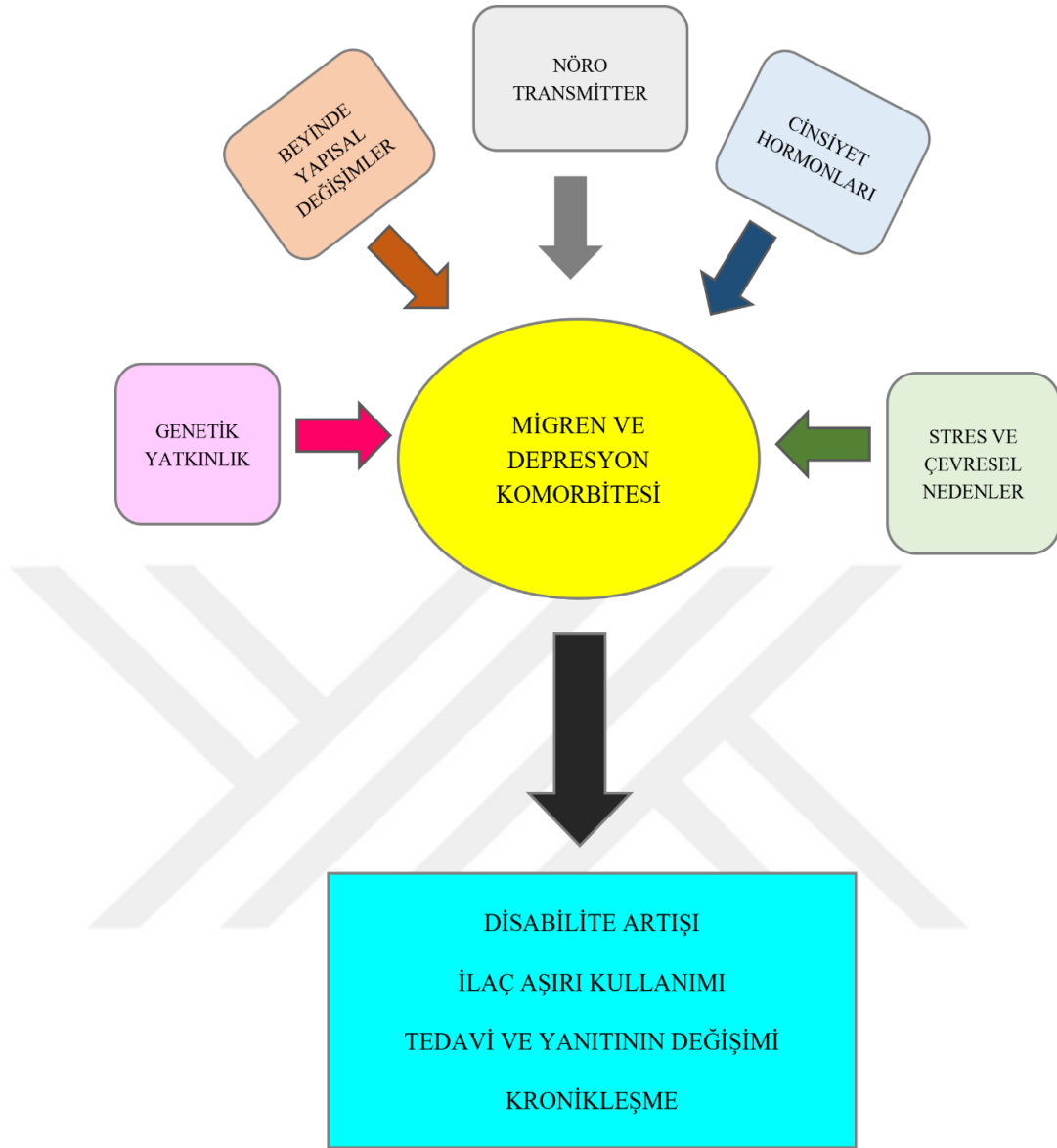
2.2.12. Migren ve Depresyon İlişkisi

Migrenli hastalarda, majör depresyon, bipolar ve panik bozukluk gibi çeşitli psikiyatrik hastalıklar sık olarak görülmektedir. Depresyon, migrenliler en sık izlenen psikiyatrik bozukluktur. Birçok çalışmada, depresyon ve migren arasında güçlü ilişki olduğu gösterilmiştir. Migreni olanlarda depresyon riski, migreni olmayanlara göre 2,5 kat daha fazla saptanmıştır (57, 58, 59, 60, 61). İki hastalık arasındaki ilişki karşılıklı olup, depresyonlu bireylerde sağlıklı kişilerden 3 kat daha fazla migren gelişimi gözlenmektedir. Sıklıkla birlikte bulunan bu iki hastalığın, ortak etiyopatogenetik mekanizmalara sahip olduğu düşünülmektedir (61, 62, 63). Santral sinir sisteminde izlenen morfolojik ve fonksiyonel bazı değişiklikler, nöroinflamasyon ve nörotransmitter değişimleri, genetik predispozisyon, hormonlar, stres, çevresel faktörler hem migren hem de depresyon gelişmesinde rol oynamaktadır (62). Yapılan bir çalışmada, her iki hastalıkta da total beyin hacminde, gri ve beyaz cevher volümünde, beyin omurilik sıvı miktarında azalma olduğu tespit edilmiştir. Baş ağrısı ve depresif yakınmaların sol prefrontal korteks intrinsik aktivitesinin artması ve istirahat halinde aktif olan network sistemini baskılamasıyla oluştuğu gösterilmiştir (61, 62, 64, 65). Kaudat nükleus homojenite değişikliklerinin aurasız migrenli hastalarda depresyon şiddetini gösterebileceği ait yayınlar vardır (61, 66). Depresyon patogenezinde önemli rol oynayan seratonin dorsal rafe nükleusta fazla miktarda bulunmakta olup, bu nükleus ekojenitesinin azalması migrenli hastalarda depresif semptomlarla ilişkili bulunmuştur (5, 67).

Seratonerjik sistem ve CGRP anormallikleri her iki hastalıkta da izlenmektedir (62). Mono aminlerin konsantrasyonunun azalması depresyonun temel mekanizmasıdır. Seratonin düzeyi migrenlilerde atak süresince artıp, ataklar arasında azalmaktadır (61). CGRP düzey artışı migrenlilerde görülmekte olup, intravenöz uygulanması migren baş ağrısına sebep olmaktadır (68). Yapılan hayvan çalışmalarında hipokampusta CGRP üretim ve değişiminin depresif semptomlarla ilişkili olabileceği gösterilmiştir (69). Migren atak tedavisinde kullanılan triptanlar, trigeminal ağrı yollarını düzenleyerek ve seratonin reseptörlerini aktive edip CGRP salınımını azaltarak etki gösterirler (62,68). SSRI grubu ilaçların migren profilaksisinde faydalı olduğunu bildiren çalışmalar olmakla birlikte, kaçınılması gerektiğini belirten çalışmalarda mevcuttur (70,71).

Hem migren hem de depresyon kadınlarda daha sık görülmektedir. Cinsiyet hormonlarının santral sinir sistemi üzerine değişik etkileri bulunmaktadır. Östrojen ve progesteronun migren patofizyolojisinde rol oynayan ağrı yolları üzerine düzenleyici etkileri bulunmaktadır (63,72). Östrojen seratonin üzerine agonistik etki göstererek, progesteron seratonin yıkımını önleyerek hem depresyon hem de migren patogenezi üzerine etkili olmaktadır (61,72,73). Diğer cinsiyet hormonlarına göre hakkında daha az bilgi bulunan testosteron ise kortikal yayılan depolarizasyonu baskılayarak ve seratonin düzeyini artırarak etki göstermektedir (74,75).

Stres, obezite ve çevresel faktörler de ortak patogeneizde etkili olan diğer faktörlerdir. Kronik stres hem migren hem de depresyon için tanımlanmış risk faktörlerindendir (61). Stresin migren atak sıklığının artırmanın yanı sıra hastalık kronikleşmesine etkili olabileceği gösterilmiştir (76). Yapılan bir çalışmada, depresyonun obez olan migrenlerde daha sık görüldüğü ve daha yüksek migren atak sıklığının depresyonla ilişkili olabileceği gösterilmiştir (77). Depresyon migrenin epizodik formdan kronik forma dönüşmesine neden olarak hastalığın seyir, prognoz ve tedavisini etkilemektedir (4). Depresyon eşlik eden migren hastalarında hastalığa bağlı disabilite ve ilaç aşırı kullanımı daha sık gözlenmektedir (63).

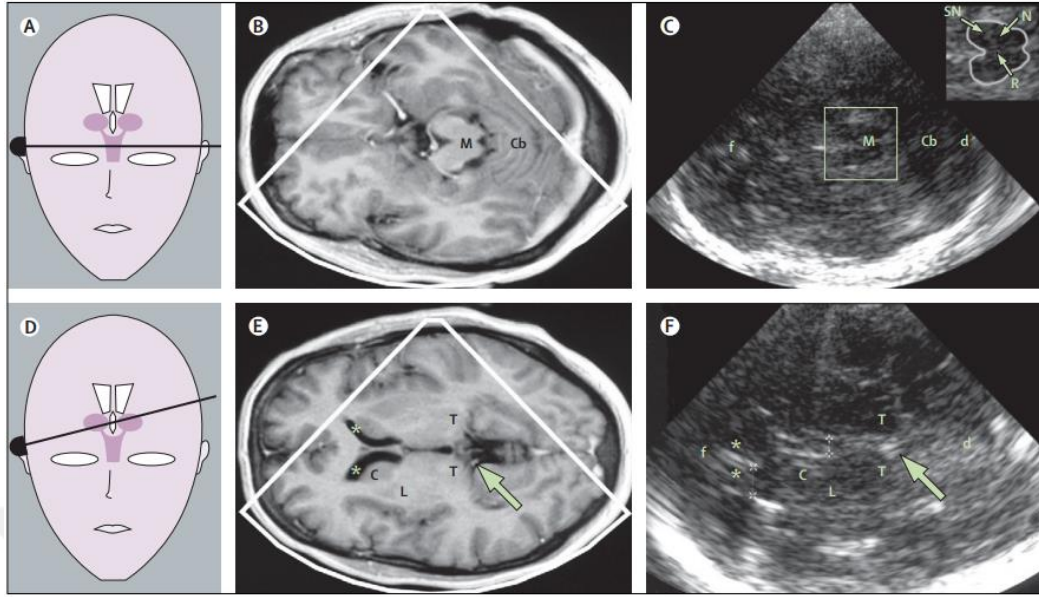


Şekil 2.2.3. Migren ve Depresyon Komorbiditesi (63)

3-TRANSKRANİAL ULTRASONOGRAFİ

Transkranial ultrasonografi, bazal ganglionlar, Substansia Nigra ve Rafe nükleus gibi derin beyin yapılarının non-invaziv olarak değerlendirilmesini sağlayan görüntüleme yöntemidir (67). 1980'lerin sonlarında transkranial ultrasonografi serebrovasküler hastalıkların teşhisinde kullanılmaya başlanılmıştır (7) 1990'larda Parkinson hastalığında gözlenen ve yüksek tanısal kesinliği olan Substansia Nigra hiperekojenitesinin ilk defa tanımlanmasının yanısıra intrakranial kanama ve tümörlerin ultrasonografi ile görüntülenmesi yapılmıştır (7, 79, 80, 81). Depresyonu olan kişilerde, sağlıklı kontrollere kıyasla, beyin sapı Rafe nükleus ekojenitesinde azalma ve kayıp olduğu transkranial ultrasonografi kullanılarak gösterilmiştir (82, 83). Depresyonun eşlikçi olduğu Parkinson hastalığı, Huntington Koresi, Miyotonik Distrofi ve hızlı göz hareketlerinin (İngilizce kısaltması; REM) olduğu uyku dönemine ait davranış bozukluğu hastalığı gibi hastalıklarda da beyin sapı Rafe nükleus ekojenitesinde azalma olduğuna dair yayınlar vardır (8, 10, 11, 67, 84, 85). Migren de sıklıkla depresyonla beraberlik gösterdiği için bu hastalarda da transkranial ultrasonla Rafe nükleus değerlendirilmiştir. Migrenli hastalarda depresyon ve Rafe nükleus arasındaki ilişkiyi değerlendiren ilk çalışmada, depresyonu olan migrenlilerde, olmayanlara göre Rafe nükleus ekojenitesi azalmış olarak bulunmuştur. Bu çalışmada, Rafe nükleus ekojenitesi azalan migren hastalarında daha yüksek depresyon skorları olduğu gösterilmiştir (67). Yapılan başka bir çalışmada, migrenli hastalarda sağlıklı kontrollere ve gerilim tipi baş ağrısı olan hastalara göre Rafe nükleus hipoekojenitesi daha sık saptanmış olup, Rafe nükleus ekojenitesindeki azalma depresif semptomlarla ilişkili bulunmuştur. Aynı çalışmada, transkranial ultrason ile saptanan Rafe nükleus hipoekojenitesinin migrenli hastalarda depresif semptomlar için biyobelirteç olabileceği belirtilmiştir (5). Diğer bir çalışmada beyin sapı Rafe nükleus ekojenite değişikliklerinin opioid olmayan analjeziklerin daha fazla kullanımıyla ilişkili bulunmuştur (13).

Transkranyal ultrasonografi uygulanmasında düşük frekanslı probalar (genellikle 2-3.5 Hz), 14-16 cm penetrasyon derinliği ve 45-55 dB dinamik aralığı kullanılır. Hasta supin pozisyonda uzanırken kulak önüne yerleştiren prob ile temporal pencereden uygulanır. Bazal gangliyonlar, ventriküller ve beyin sapı yapıları aksiyel planda görüntülenir (7). Hastaların %10 - 20'sinde yetersiz akustik temporal pencere nedeniyle görüntü değerlendirilmesi yapılamayabilir (86). Beyin sapı ya da bazal gangliyonların ölçümünde çevreleyen komşu yapılara göre sinyal yoğunluğunun artması hiperekojenite, azalması hipoekojenite olarak tanımlanmaktadır (7). Substansia Nigranın değerlendirilmesi metodolojik olarak zor olmakla birlikte, yarı-kantitatif skorlama ya da planimetrik olarak alan ölçümü yapılabilmektedir (7). Bugüne kadar yapılan çalışmalarda Substansia Nigra ekojenite boyutu 0,20 cm²'den küçükse normal, 0,20 cm² - 0,25 cm² arası ılımlı hiperekojen, 0,25 cm² üstü ise hiperekojen olarak sınıflandırılmıştır. Popölasyonun %10'unda Substansia Nigra ekojenitesi 0,25 cm² ve üstünde bulunmuştur. Beyin sapı Rafe nükleus ekojenitesi ise bazal sisternlerin ekojenitesi ya da Red nükleus ekojenitesi ile karşılaştırılarak yarı kantitatif değerlendirilir (7, 86). Red nükleus ile aynı ekojenitede, devamlılık gösteren çizgi şeklindeki görünüm sınıf 2, ekojenite devamlılığında azalma, kesintili, noktalı görünüm sınıf 1, ekojenite kaybı ve görünüm olmaması sınıf 0 olarak değerlendirilmektedir. Sınıf 1 ve 0 patolojik olarak kabul edilmektedir (67). Daha önce yapılan çalışmalarda sağlıklı kontrollerin %15-19' da hipoekojenik Rafe nükleus saptanmıştır (13,87). Talamus ve bazal ganglionlardan geçen kesit ultrason probu mezensefalik plandan 10-20 derece kadar yukarı eğimlenerek görüntülenir (7). Ventriköl genişlikleri yaşa bağlı olup, üçüncü ventriköl için 60 yaş altında 7 mm, 60 yaşın üzerinde 10 mm üzeri patolojik olarak kabul edilmektedir. Birinci ventriköl frontal horn genişliği için, 60 yaşında altında 17 mm, 60 yaşın üzerinde 20 mm üzeri patolojik kabul edilmektedir (67).



A- Mezensefalon düzeyinde aksiyel görüntünün şematik şekli
B- Mezensefalon düzeyinden geçen MRG kesiti
C- MRG görüntülemeye karşılık gelen ultrason görüntüsü
D- Talamus düzeyinde aksiyel görüntünün şematik şekli
E- Talamus düzeyinden geçen MRG kesiti
F- MRG görüntülemeye karşılık gelen ultrason görüntüsü
E ve F deki oklar kalsifikasyon nedeni ile yüksek ekojenitenin ‘sonografik işaret’i olan pineal gland
C: kaudat nukleus başı
Cb: serebellum
L: lentiküler nukleus
M: mezensefalon
N: red nukleus
T: talamus
R: raphe
d: dorsal
f: frontal
* : lateral ventriküllerin frontal hornları
+ : 3. ventrikül genişliğinin ölçüm noktaları
x: frontal horn genişliğinin ölçüm noktaları

Şekil 3.1: Transkranyal Ultrason ve MRG görüntü karşılaştırılması (7)

4-GEREÇ VE YÖNTEM

4.1. Araştırmanın Tipi

Araştırmamız retrospektif bir klinik çalışmadır.

4.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Araştırma, Akdeniz Üniversitesi Nöroloji Polikliniği ve Nörosonoloji laboratuvarının 2018-2021 yılları arasındaki ultrasonografi kayıtlarının, 2021 Eylül-2023 Ocak arasında incelenmesiyle gerçekleştirilmiştir.

4.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Araştırmaya Akdeniz Üniversitesi Nöroloji Anabilim dalı polikliniği ve Nörosonoloji laboratuvarında ultrasonografi kaydı olan, Uluslararası Baş Ağrısı Derneği 2018 yılı sınıflamasına göre migren tanısı almış olan hastalar, ayrıca migren ve/veya depresyon tanısı olmayan hastalar dahil edilmiştir.

4.4. Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri

Nörosonoloji laboratuvarında ultrason kaydı olup, Uluslararası Baş Ağrısı Derneği (2018) sınıflamasına göre migren tanısı alan 18-60 yaş aralığındaki hastalar, yine aynı laboratuvarında ultrason kaydı olup migren ve/veya depresyon tanısı olmayan 18-60 yaş aralığındaki kişiler çalışmaya dahil edildi.

4.5. Çalışmadan Dışlama Kriterleri

- a) 18 yaş altı - 60 yaş üstü hastalar
- b) Demans, Parkinson hastalığı gibi dejeneratif beyin hastalığı olan hastalar
- c) Serebrovasküler hastalık öyküsü olan hastalar
- d) Araştırmada değerlendirilecek alanlara yönelik yeterli ultrasonografi kaydı olmayan vakalar (temporal pencere yetersizliği, eksik inceleme gibi)

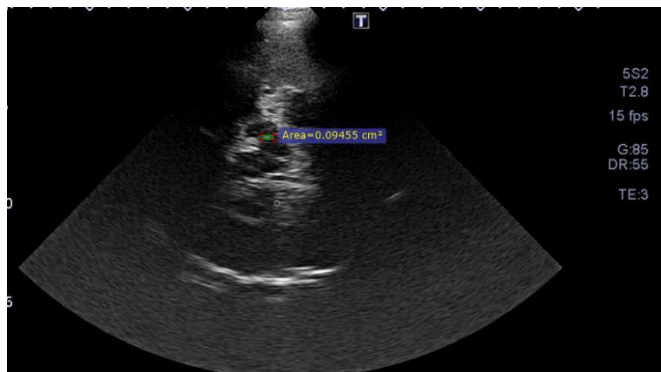
4.6. Veri Toplama Araçları

Nörosonoloji laboratuvarında ultrason kaydı bulunan, uluslararası kriterlere göre migren tanısı alan hastaların, ek olarak migren ve/veya depresyon tanısı olmayan hastaların, kayıtları incelenerek belirlenmiş parametrelerin (Substansia Nigra, üçüncü ve birinci ventrikül frontal hornu, beyin sapı Rafe Nükleus ekojenite değişimi) ölçümü yapıldı. Her iki grubun poliklinik notlarında mevcut olan sosyodemografik verileri, ağrıya ilişkin özellikleri, ilaç kullanımı ve sıklığı, MIDAS değerleri ve Hamilton Depresyon Ölçeği skorları da çalışmaya dahil edildi.

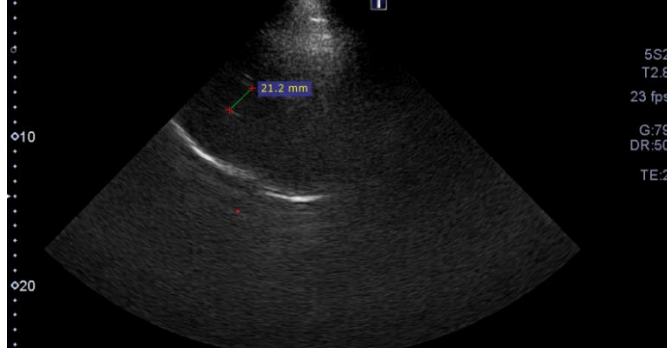
Çalışmada;

1. Hasta kayıt formu (Ek-2)
2. Sağlıklı kayıt formu (Ek-2)
3. Hastaların baş ağrısı şiddeti ve günlük yaşama etkisini değerlendiren MIDAS testi (Ek-3)
4. Hastalarda mevcut ise depresyon değerlendirilmesi için Hamilton Depresyon Ölçeği (Ek-4)

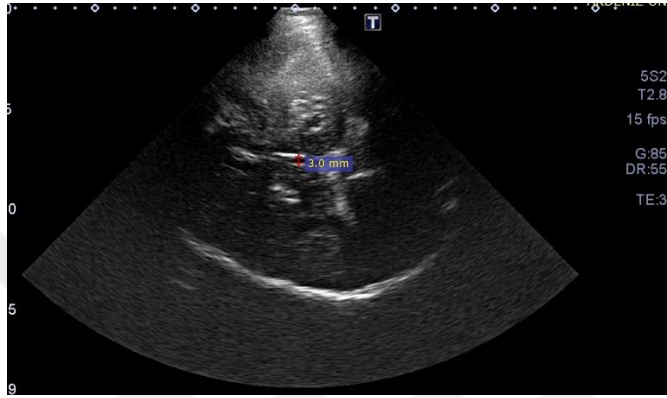
Hastaların ultrasonografi kayıt örnekleri aşağıda sunulmuştur.



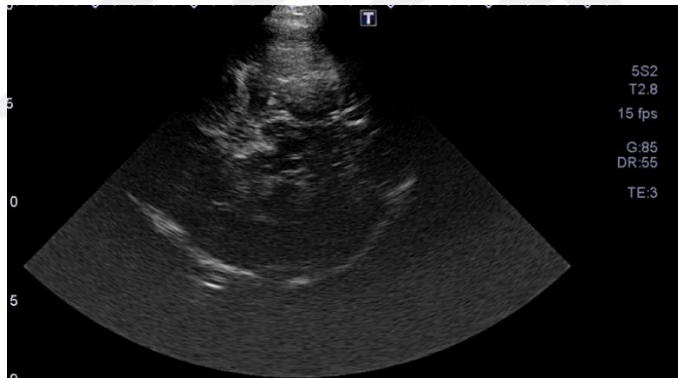
**Substansia Nigra
Ölçümü**



**Lateral Ventrikül
Frontal Horn
Ölçümü**



**3. Ventrikül
Ölçümü**

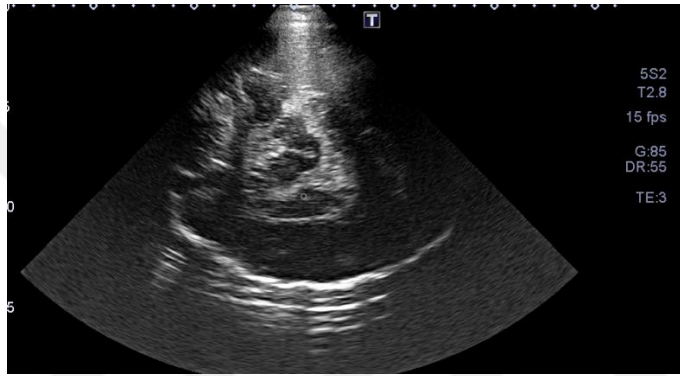


Rafe Nukleus 0

Ekojenite
İzlenmiyor



Rafe Nukleus 1
Kesintili Ekojenite



Rafe Nukleus 2
Normal Ekojenite

a- MIDAS Testi

Migren toplumda sık gözlenmekte olup, kişileri işten alıkoyup, günlük aktivitelerin yapılmasını zorlaştırabilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), insanların normal aktivitelerini tamamen engelleyen veya kısıtlayan bu durumu özürlülük olarak tanımlamıştır (88)

Özürlülüğü ölçmek için geliştirilmiş ölçeklerden en yaygın kullanılan ölçeklerden birisi MIDAS'dır. MIDAS son 3 ay içindeki tüm aktivite alanlarında migren özürlülüğünü belirleyen hastaların olduğu ülkemiz için geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmış bir testtir (89). Çizelge 5.1'de MIDAS testi puan aralıkları, Ek 3'de MIDAS formu sunulmuştur.

MIDAS DERECEİ	TANIM	MIDAS SKORU
1	Hiç engellilik yok veya az engellilik	0-5
2	Hafif düzey engellilik	6-10
3	Orta düzey engellilik	11-20
4	Ağır engellilik	21 ve üstü

Çizelge 5.1. MIDAS testi değerlendirme (89)

b- Hamilton Depresyon Ölçeği

Hastalardaki depresyonun şiddetini ölçmek için kullanılan, 17 sorudan oluşan ölçektir. 1960 da Max Hamilton tarafından yayınlanmıştır (90). Bu ölçekte uykuya dalmada zorluk, somatik ve genital semptomlar, gece yarısı ve sabah erken uyanma, zayıflama ve içgörü ile ilgili maddeler 0-2, diğer sorular 0-4 arasında derecelendirilmiştir. Yapılan derecelendirme puanlarının toplanmasıyla 0-53 arası değişen puan elde edilmektedir. Puan değerindeki artış depresyon şiddetindeki artışı göstermektedir. 0-7 puan depresyon olmadığını, 8-15 puan hafif depresyonu, 16-28 puan orta depresyonu, 29 ve ağır depresyonu göstermektedir (91). Ölçeğin ülkemiz için geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 1996 yılında yapılmıştır (92).

DEPRESYON DERECEİ	PUAN
Depresyon yok	0-7
Hafif dereceli depresyon	8-15
Orta dereceli depresyon	16-28
Ağır dereceli depresyon	29 puan ve üzeri

Çizelge 5.2. Hamilton Depresyon Ölçeği Değerlendirme (9)

4.7. Verilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi

Çalışmanın verileri analizleri IBM SPSS 23.0 paket programı (IBM Corp Armonk, NY) ile yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler frekans, yüzde, ortalama standart sapma, medyan, %25 - %75 percentile (Q1-Q3) veya IQR değerleri ile sunulmuştur. Normallik varsayımı Shapiro Wilk Testi ile histogram, q-q plot çarpıklık ve basıklık değerleri incelenerek kontrol edilmiştir. İki grubun sayısal verileri arasındaki farkın analizinde veriler normal dağılıma uyduğu durumda Independent Samples t test (Bağımsız İki Örneklem t Testi), uymadığı durumda Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır. Sayısal veriler arasındaki ilişkiler, veriler normal dağılıma uymadığı için Spearman Korelasyon Testi ile değerlendirilmiştir. Kategorik veriler arasındaki ilişkiler, beklenen değeri 5'ten küçük hücre oranı %20'den düşük olduğunda Pearson Chi-Square, %20'den büyük olduğunda Fisher's Exact Test kullanılmıştır. P değerinin 0.05'ten küçük olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4.8. Etik Kurul Onayı

Çalışmamızın etik kurul onayı Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından, 2012-KAEK-20 numaralı etik kurul kodu ve 915 karar numarası ile verilmiştir (Ek-5)

5-BULGULAR

5.1.Migren Hastaları ve Kontrol Gruplarının Demografik Özellikleri

Çalışmada, Akdeniz Üniversitesi Nörosonoloji Laboratuvarında ultrasonografi kayıtları bulunan, 43 tane sağlıklı kontrol ve 42 tane migren hastasının verileri gözden geçirildi. Verileri dahil edilen hastaların 61 tanesi kadın olup, 24 tanesi erkekti. Kontrol grubunda 27 kişi (%62,8) kadın, 16 kişi (%37,2) erkek olup, migrenli grupta 34 kişi kadın (%81), 8 kişi (%19) erkekti. Kontrol grubunda yaş ortalaması $35,72 \pm 9,81$, migrenlilerde yaş ortalaması $31,79 \pm 8,47$ saptandı. Migrenli hastaların 23'ünde (%54,8) ailede migren öyküsü olup, kontrol grubunda 8 katılımcının (%18,6) aile öyküsü mevcuttu. Migren grubunda 16 hastada (%38,1), kontrol grubunda 8 kişide (%18,6) sigara kullanım öyküsü vardı. Sigara kullanımı ve ailede migren öyküsü kontrollere kıyasla migrenlilerde daha sık olarak gözlemlendi. Gruplara ait demografik veriler çizelge 5.3'te gösterilmiştir.

		KONTROL		MİGREN		P	Test
		n:kişi sayısı	%(yüzde oranı)	n:kişi sayısı	%(yüzde oranı)		
Cinsiyet	kadın	27	62,80%	34	81,00%	0,063	p
	erkek	16	37,20%	8	19,00%		
Eğitim Durumu	Lise	6	14,00%	12	28,60%	0,058	f
	Ön Lisans	5	11,60%	5	11,90%		
	Lisans	24	55,80%	24	57,10%		
	Yüksek Lisans	0	0,00%	0	0,00%		
	İlkokul Mezunu	8	18,60%	1	2,40%		
Medeni Durum	evli	23	53,50%	27	64,30%	0,312	f
	bekar	20	46,50%	15	35,70%		
Sigara Kullanımı	hayır	35	81,40%	26	61,90%	0,046	p
	evet	8	18,60%	16	38,10%		
Alkol Kullanımı	hayır	32	74,40%	32	76,20%	0,85	p
	evet	11	25,60%	10	23,80%		
Ailede Migren Öyküsü	yok	35	81,40%	19	45,20%	0,001	p
	var	8	18,60%	23	54,80%		

Yaş	KONTROL			MİGREN			P	Test
	n:kişi sayısı	Ort ± SS	Medyan (Q1-Q3)	n:kişi sayısı	Ort ± SS	Medyan (Q1-Q3)		
	43	35,72 ± 9,81	32 (27-45)	42	31,79 ± 8,47	30 (26-36)	0,108	MWU

Çizelge 5.3. Migren ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri

n: Kişi sayısı , p.:Pearson Chi-Square Test, f: Fisher's Exact Test, MWU.:Mann Whitney U, t: Bağımsız Örneklem t Testini, Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, Q1: Birinci çeyrek, Q3: Üçüncü çeyrek

5.2.Migren Hastalarının Baş Ağrısı Özellikleri, Kullanılan Tedavi ve MIDAS Değerleri

Çalışmaya dahil edilen 42 tane migren hastasının 4 tanesi IHS-ICHD-3 migren sınıflanmasına göre auralı migren, 38 tanesi aurasız migren kriterlerini karşılamaktaydı. Az sayıda hasta olması nedeni karışıklığa yol açmaması nedeni auralı ve aurasız migren hastaları arasında karşılaştırma yapılmadı. Migren hastalarının 19 tanesinin (%45) baş ağrısı 5 yıldan az zamandır olup, geri kalan 23 tanesinin (%55) 5 yıldan fazla süredir baş ağrısı mevcuttu. Hastaların 31 tanesinin (%73,8) baş ağrısı sıklığı aydan 15 günden az olup, 11 tanesi (%26,2) kronik migren kriterlerini karşılamaktaydı. 10 tane hasta (%23,8), ayda 10 günden fazla sıklıkta atak ilacı kullanmakta iken, kalan 32 hasta (%73,8) 10 günden daha az sıklıkta atak tedavisi kullanıyordu. Atak tedavisi olarak 6 hasta (%14,3) sadece basit analjezik, 16 hasta (%38,1) sadece NSAİİ, 3 hasta (%7,1) sadece triptan kullanmaktaydı. Ergotamin türevi kullanan hasta yoktu. Kalan 17 hasta atak tedavisi olarak bu ilaçların kombinasyonunu kullanıyordu. 22 hasta (%52,4) hiçbir profilaktik tedavi almazken, geri kalan hastalar bir ya da daha fazla profilaktik tedavi almaktaydı. Çalışma grubunda profilaktik tedavi olarak sırasıyla amitriptilin (%14,3), venlafaksin (%9,5), duloksetin ve topiramet (%7,1) kullanımı mevcuttu. Hastaların MIDAS değeri ortalaması 23,67 idi. Toplamda 29 hastanın (%69,1) MIDAS skoru 11 gün ve üzerinde saptandı. Hastaların baş ağrısı özellikleri, atak ve profilaktik tedavi bilgileri ve MIDAS ortalama değerleri çizelge 5.4'te sunulmuştur.

		n:hasta sayısı	yüzdelik oran %
Baş Ağrısı Süresi	0-5 yıl	19	45,20%
	5-10 yıl	7	16,70%
	>10 yıl	16	38,10%
Baş Ağrısı Sıklığı	>15 gün	11	26,20%
	5-10 gün	10	23,80%
	<5 gün	21	50,00%
Baş Ağrısı Sıklığı	<15 gün	31	73,80%
	>15 gün	11	26,20%
Aura Varlığı	yok	38	90,50%
	var	4	9,50%
Baş Ağrısı Nedenli Analjezik Kullanım Sıklığı	>10 gün	10	23,80%
	5-10 gün	15	35,70%
	< 5 gün	17	40,50%
Atak Tedavisi	Basit Analjezik	6	14,30%
	NSAI	16	38,10%
	Triptanlar	3	7,10%
	Ergo Türevleri	0	0,00%
	NSAI+Triptan	6	14,30%
	NSAI+Ergo Türevleri	2	4,80%
	Basit Analjezik+NSAI	7	16,70%
	Basit Analjezik+Ergo Türevleri	1	2,40%
	Basit Analjezik+NSAI+Triptan	1	2,40%
Migren Profilaksi Tedavisi	Duloksetin	3	7,10%
	Venlafaksin	4	9,50%
	Propranolol	1	2,40%
	Topiramet	3	7,10%
	Flunarizin	1	2,40%
	Amitriptilin	6	14,30%
	Kullanmıyor	22	52,40%
	Birden fazla profilaksi kullananlar	2	4,80%
MIDAS Değer Aralığı	0-5 gün	4	9,50%
	6-10 gün	9	21,40%
	11-20 gün	13	31,00%
	>21 gün	16	38,10%

	n:hasta sayısı	Ortalama	Medyan	Q1	Q3
MIDAS Sayısal Değeri	42	23.67	19,5	10	30
Çizelge 5.4. Migren Hastalarının Baş Ağrısı Özellikleri, Atak ve Profilaktik Tedavileri ve MIDAS Değerleri					
n: Migrenli hasta Sayısı, %: Yüzde olarak oranı, Q1: Birinci çeyrek, Q3: Üçüncü çeyrek					

5.3. Migren Hastalarının ve Kontrol Grubunun Hamilton Depresyon Skorları Ve Ultrasonografi Ölçüm Sonuçları

Depresyon şiddetinin ölçümünde kullanılan Hamilton Depresyon değerlendirilmesinde 0-7 puan arası depresyon yokluğu, 8-15 puan arası hafif dereceli depresyon, 16-28 puan arası orta dereceli depresyonu 29 puan ve üzeri değerler ağır depresyonu göstermektedir. Kontrol grubunda 23 hastada DSM-5 kriterlerine göre depresyon saptanmamış olup, 17 hastada hafif düzeyde, 3 hastada orta düzeyde depresyon tespit edildi. Migrenlilerde ise, 26 hastada hafif düzeyde, 2 hastada orta düzeyde depresyon saptanmış olup, 14 hastada depresyon izlenmedi. Kontrol grubundaki 43 katılımcının Hamilton Depresyon Skor ortalama değeri $6,95 \pm 4,69$, migren grubundaki 42 hastanın ise $9,64 \pm 4,41$ saptandı. Kontrol grubunda 20 kişide (%46,5) depresyon saptanmış olup, migrenli 28 hastada (%66,7) depresyon tespit edildi. Kontrol grubunda da migrenlilerde ağır depresyona rastlanmadı. Migrenli grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde Hamilton Depresyon Skoru sayısal değeri kontrol grubuna göre yüksek olarak gözlemlendi.

Ultrasonografik değerlendirmede, pencere yetersizliği nedeniyle ölçümlerde değerlendirilme yapılamayan kısımlar analiz dışı bırakılarak mevcut olan ölçümler analize dahil edildi. Her 2 cinsiyet arasında ultrasonografi ölçüm değerleri, Hamilton Depresyon Skoru ve MIDAS değerleri arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı. Lateral ventrikül frontal horn ölçümünde kontrol grubunda sağ taraf ortalama $19,23 \pm 2,51$ mm, sol taraf $19,21 \pm 2,65$ mm; migrenli hastalarda ise sağ taraf ortalama $17,46 \pm 2,55$ mm, sol taraf $17,1 \pm 2,12$ mm olarak ölçüldü. Migrenlilerde kontrol grubuna kıyasla, istatistiksel olarak anlamlı şekilde lateral ventrikül genişliği daha az saptandı. Üçüncü ventrikül genişliği, kontrol grubunda $3,06 \pm 1,21$ mm; migrenlilerde $2,73 \pm 0,78$ mm ölçüldü. Her iki grup arasında üçüncü ventrikül genişliği açısından anlamlı fark gözlenmedi. Kontrol grubunda Substansia Nigra alanı ortalama değerleri, sağ pencereden ölçümle sağ taraf $0,07 \pm 0,02$ cm², sol taraf $0,06 \pm 0,01$ cm²; sol pencereden ölçümle sağ taraf $0,07 \pm 0,01$ cm², sol taraf $0,06 \pm 0,01$ cm² olarak ölçüldü. Migrenlilerde ise Substansia Nigra alanı ortalama değerleri, sağ pencereden ölçümle sağ taraf $0,07 \pm 0,01$ cm², sol taraf $0,07 \pm 0,01$ cm²; sol pencereden ölçümle sağ taraf $0,07 \pm 0,02$ cm², sol taraf $0,07 \pm 0,02$ cm² olarak ölçüldü. Her 2 grup arasında Substansia Nigra alan ölçümü

arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. Beyin sapı Rafe ekojenitesi 3 kısımda sınıflandırılmaktadır. Red nükleus ile aynı ekojenitede, devamlılık gösteren çizgi şeklindeki görünüm sınıf 2, ekojenite devamlılığında azalma, kesintili, noktalı görünüm sınıf 1, ekojenite kaybı ve görünüm olmaması sınıf 0 olarak değerlendirilmektedir. 0 ve 1 anormal olup, 2 normal kabul edilmektedir.

Kontrol grubunda 16 hasta (%37,2) normal, 24 hasta (%55,8) azalmış ekojeniteye sahip olup, 3 hastanın (%7) ekojenitesi pencere yetersizliği nedeniyle değerlendirilemedi. Migrenli 10 hasta (%23,8) normal ekojeniteye sahip olup, 32 hasta (%76,2) azalmış ekojeniteye sahipti. Migrenli hastalar sayısal olarak daha çok azalmış Rafe ekojenitesine sahip olsa bile her iki grup arasında Rafe nükleus değerlendirilmesinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Bulgular çizelge 5.5 ve 5.6'da sunulmuştur.

	Kontrol			Migren				
	n: kişi sayısı	Ort ± SS	Medyan (Q1-Q3)	n: hasta sayısı	Ort ± SS	Medyan (Q1-Q3)	P	Test
Lateral Ventrikül Frontal Horn Genişliği (Sağ) Değeri	37	19,23 ± 2,51	19,4 (17,4-21)	39	17,46 ± 2,55	17,2 (15,8-19,8)	0,003	t
Lateral Ventrikül Frontal Horn Genişliği (Sol) Değeri	40	19,21 ± 2,65	18,95 (17,4-21,25)	38	17,1 ± 2,12	16,7 (15,4-18,5)	<0,001	t
Üçüncü Ventrikül Genişliği Değeri	43	3,06 ± 1,21	3,1 (1,9-3,5)	42	2,73 ± 0,78	2,7 (2,3-3,3)	0,259	MWU
Substansia Nigra (Sağ Pencereden Değerlendirilmesi Sağ SN) Değeri	40	0,07 ± 0,02	0,06 (0,06-0,07)	42	0,07 ± 0,01	0,07 (0,06-0,07)	0,269	MWU
Substansia Nigra (Sağ Pencereden Değerlendirilmesi Sol SN) Değeri	38	0,06 ± 0,01	0,06 (0,06-0,07)	34	0,07 ± 0,01	0,07 (0,06-0,08)	0,056	MWU
Substansia Nigra (Sol Pencereden Değerlendirilmesi Sağ SN) Değeri	39	0,07 ± 0,01	0,07 (0,06-0,07)	37	0,07 ± 0,02	0,06 (0,05-0,08)	0,667	MWU
Substansia Nigra (Sol Pencereden Değerlendirilmesi Sol SN) Değeri	40	0,06 ± 0,01	0,06 (0,06-0,07)	40	0,07 ± 0,02	0,07 (0,06-0,08)	0,15	MWU
Hamilton Sayısal Değeri	43	6,95 ± 4,69	7 (3-9)	42	9,64 ± 4,41	9 (6-13)	0,008	t

Çizelge 5.5. Migrenli hasta ve Kontrol Grubunun Ultrasonografi Verileri

p. Pearson Chi-Square Test, f. Fisher's Exact Test, MWU. Mann Whitney U, t. Bağımsız Örneklem t Testi

		Kontrol		Migren		P	Test
		n: kişi sayısı	% yüzde oranı	n: hasta sayısı	% yüzde oranı		
Hamilton Değer Aralığı	0-7 arası	23	53,50%	14	33,30%	0,128	f
	8-15 arası	17	39,50%	26	61,90%		
	16-28 arası	3	7,00%	2	4,80%		
	>29	0	0,00%	0	0,00%		
Hamilton Değer Aralığı	<8	23	53,50%	14	33,30%	0,061	p
	>=8	20	46,50%	28	66,70%		
Beyin Sapı Raphe Nükleus Ekojenitesi	0- ekojenite yok	8	18,60%	9	21,40%	0,14	f
	1- azalmış ekojenite	16	37,20%	23	54,80%		
	2- normal ekojenite	16	37,20%	10	23,80%		
	değerlendirilemedi	3	7,00%	0	0,00%		
Beyin Sapı Raphe Nükleus Ekojenitesi	Azalmış ve Olmayan	24	60,00%	32	76,20%	0,115	p
	Normal	16	40,00%	10	23,80%		
Çizelge 5.6 Migrenli hasta ve Kontrol Grubunu Hamilton Depresyon Skorları ve Beyin Sapı Rafe Nükleus Ekojenitesi p. Pearson Chi-Square Test, f. Fisher's Exact Test, MWU. Mann Whitney U, t. Bağımsız Örneklem t Testi							

5.4. Migren Hastalarında ve Kontrol Grubunda Değişkenlerin Birbiriyle Korelasyon Analizi

Çalışma esnasında migrenli hastalar ve kontrol grubuna ait değişkenlerin birbirleriyle ilişki ayrı ayrı değerlendirildi. Kontrol grubunda, yaş ve üçüncü ventrikül genişliği arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü orta düzeyde bir ilişki bulundu ($p:0,006$, $r: 0,412$). Migren grubunda ise üçüncü ventrikül genişliği ve yaş arasında istatistiksel ilişki gözlenmedi. Migrenli hastalarda Hamilton Değeri ve MIDAS skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü orta düzeyli bir ilişki saptandı ($p:0,002$, $r:0,470$). Hem hasta hem de kontrol grubunda diğer verilerin birbirleriyle karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmedi. İstatistiksel anlamlı olan korelasyon analiz verileri çizelge 5.7’de sunulmuştur.

grup			Yaş	Üçüncü Ventrikül Genişliği Değeri	Hamilton Sayısal Değeri	MIDAS Sayısal Değeri
kontrol	Yaş	r	1	0,412**	0,069	
		p		0,006	0,661	
		n	43	43	43	
	Üçüncü Ventrikül Genişliği Değeri	r	0,412**	1	-0,129	
		p	0,006		0,408	
		n	43	43	43	
migren	Yaş	r	1	0,036	-0,198	-0,115
		p		0,821	0,209	0,467
		n	42	42	42	42
	Üçüncü Ventrikül Genişliği Değeri	r	0,036	1	0,073	-0,042
		p	0,821		0,646	0,792
		n	42	42	42	42
	Hamilton Sayısal Değeri	r	-0,198	0,073	1	0,470**
		p	0,209	0,646		0,002
		n	42	42	42	42
	MIDAS Sayısal Değeri	r	-0,115	-0,042	0,470**	1
		p	0,467	0,792	0,002	
		n	42	42	42	42

Çizelge 5.7. Migrenli hasta ve Kontrol Grubunun Verilerinin Korelasyon Analizi

Beyin sapı Rafe Nukleus ekojenitesi ile Hamilton Depresyon Skoru, baş ağrısı süresi ve sıklığı, analjezik kullanım sıklığı, triptan ve triptan dışı atak tedavisi kullanımı, antidepresan grubu profilaktik tedavi kullanımı, cinsiyet ve yaş arasındaki ilişkiler değerlendirildi.

Migrenlilerde analjezik kullanımı ve baş ağrısı sıklığı, Hamilton Depresyon skorları, baş ağrısı süresiyle beyin sapı Rafe nükleus ekojenite değişimi arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki gözlenmedi (Sırasıyla $p=0,678$, $p=1$, $p=0,707$, $p=0,799$).

Migrenlilerde amitriptilin, duloksetin, venlafaksin gibi antidepresan sınıfında profilaktik ilaç kullananlarla, diğer farmakolojik ilaç gruplarından profilaksi kullananlar arasında beyin sapı Rafe Nükleus ekojenitesi değişiminde istatistiksel farklılık izlenmedi ($p=0,466$).

Yine migren grubunda, triptan kullanan hastalarla, triptan dışı atak ilacı kullananlar arasında beyin sapı Rafe Nükleus ekojenitesi değişiminde istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,999$).

Bulgular Çizelge 5.8' de sunulmuştur.

		Migrenli Hastalar Beyin Sapı Rafe Ekojenitesi					
		Azalmış ve Olmayan		Normal			
		n: hasta sayısı	% yüzde oranı	n: hasta sayısı	% yüzde oranı		
Analjezik kullanım sıklığı	<10 gün	25	78,10%	7	70%	0,678	f
	>10 gün	7	21,90%	3	30%		
Baş ağrısı sıklığı	<15 gün	24	77,40%	7	22,60%	1	
	>15 gün	8	72,70%	3	27,30%		
Migren profilaksi tedavisi	Antidepresan İlaçlar	11	84,60%	2	15,40%	0,466	f
	Diğer	21	72,40%	8	27,60%		
Migren atak tedavisi	Triptan Grubu	8	80%	2	20%	0,999	f
	Diğer	24	75%	8	25%		
Baş ağrısı süresi	0-5 yıl	14	43,80%	5	45,20%	0,799	
	5-10 yıl	5	15,60%	2	16,70%		
	>10 yıl	13	40,60%	3	38,10%		
Hamilton Depresyon Skoru Değer Aralığı	<8	10	71%	4	28,60%	0,707	f
	≥8	22	78,60%	6	21,40%		

Çizelge 5.8. Migrenlilerde Beyin Sapı Rafe Ekojenite Değişimi ile Tedavi ve Baş Ağrısı Özellikleri Arasındaki İlişki

f: Fisher testi

Hamilton Depresyon Skorları 8 ve üzerinde olanların, anormal Rafe ekojenitesine sahip olma oranı (%79), Hamilton skorları 8 altında olanlara göre (%53) istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,012$). Bulgular Çizelge 5.9’da sunulmuştur.

		Migren ve Sağlıklı Kontrollerde Beyin Sapı Rafe Ekojenitesi				P		Test
		Azalmış ve Olmayan		Normal				
		n:hasta sayısı	%:yüzde oranı	n:hasta sayısı	%:yüzde oranı			
Hamilton Değer Aralığı	<8	18	53%	16	47%	0,012	p	
	≥8	38	79%	10	21%			
Toplam		56	68%	26	32%			
Çizelge 5.9. Tüm gruplarda Hamilton Depresyon Skoru ve Beyin Sapı Rafe Ekojenitesi Arasındaki İlişki p:Pearson testi								

Kontrol grubunda, Rafe Nükleus ekojenitesinin azalma saptananların Hamilton değeri, normal ekojenite saptananların Hamilton değerlerine göre daha yüksek oranda, istatistiksel olarak anlamlı şekilde 8 ve üzerinde saptandı ($p=0,01$). Migren grubunda ise Hamilton değerleriyle Rafe Nükleus ekojenitesi arasında anlamlı ilişki bulunamadı ($p=0,707$). Hem hasta hem de kontrol grubunda, cinsiyetler arasında beyin sapı Rafe Nükleus ekojenitesi arasında farklılık gözlenmedi ($p>0,05$). Bulgular Çizelge 5.10’ da sunulmuştur.

			Beyin Sapı Rafe Ekojenitesi					
			Azalmış veya Olmayan		Normal			
			n:kişi sayısı	:%:yüzdelik oran	n:kişi sayısı	:%:yüzdelik oran	P	Test
Hamilton Değer Aralığı	<8	Migren	10	71,40%	4	28,60%	0,707	f
	≥8		22	76,60%	6	23,80%		
Hamilton Değer Aralığı	<8	Kontrol	8	40%	12	60%	0,01	p
	≥8		16	60%	4	20%		
Cinsiyet	kadın	Migren	24	75%	10	100%	0,165	f
	erkek		8	25%	0	0%		
Cinsiyet	kadın	Kontrol	15	62,50%	9	56,30%	0,693	p
	erkek		9	37,50%	7	43,70%		

Çizelge 5.10. Ayrı Gruplar (Migren- Kontrol) Halinde Beyin Sapı Rafe Ekojenitesi -Hamilton Depresyon Skoru ve Cinsiyet Arasındaki İlişki
p:Pearson testi f: Fisher testi

Migrenlilerde ve sağlıklı kontrollerde yaş ve beyin sapı Rafe Nükleus ekojenite değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,543$). Bulgular çizelge 5.11’de sunulmuştur.

	Beyin Sapı Rafe Ekojenitesi								
	Azalmış ve Olmayan				Normal				
Yaş	Ortalama	Medyan	Q1	Q3	Ortalama	Medyan	Q1	Q3	P
	32,73	30,5	26	36	34,62	32,5	26	42	0,543
Çizelge 5.11. Migren ve Kontrollerde Yaş ve Beyin Sapı Rafe Nükleus Ekojenitesi Arasındaki İlişki Analizi									

6. TARTIŞMA:

Migren, tüm dünyada nüfusun %12'sini etkileyen sık gözlenen baş ağrısı sendromudur (1). Tedavi edilmediği takdirde engelliliğe ve iş gücü kaybına sebep olmaktadır. Migren tedavisinde eşlikçi hastalıkların varlığına göre ilaç seçimi yapılmaktadır ve depresyon migrenle en sık birlikteliği gözlenen psikiyatrik sendromdur (58). Ek olarak eşlik eden depresyonun migrenin kronikleşmesine etkisi olduğu da gösterilmiştir (4). Migrenle birlikte depresyon varlığında hastalığa bağlı özürllülük artmakta olup, ilaç kötüye kullanım baş ağrısı da daha sık gözlenmektedir (63). Tüm bu nedenlerle migrenin seyri ve tedavisine etkisi olan depresyonun saptanması klinik açıdan önem arz etmektedir.

Transkranial ultrasonografi, güvenilir, non-invaziv bir görüntüleme yöntemi olup, derin beyin parankim yapılarının kolaylıkla değerlendirilmesine olanak vermektedir.

Bu çalışmada migrenlilerde sık görülen, hastalığın seyri, prognozu ve tedavisinde önemi olan depresyonunun, beyindeki oluşturduğu değişikliklerin, non-invaziv bir yöntem olan transkraniyal ultrasonografi yoluyla tespit edilmesini hedeflendi.

Transkranial ultrasonografi, 1990'lı yıllarda Parkinson hastalığında tanısall keslinliğe sahip olan Substansia Nigra hiperekojenitesinin saptanmasından sonra nöroloji pratiğinde sık olarak kullanılmaya başlanmıştır (81). Hayvan çalışmaları, nörogörüntüleme bulguları depresyon ve duygudurum bozuklukların patofizyolojisinde Rafe Nükleusun yer aldığını gösterilmiştir (93). Daha sonra yapılmış olan çalışmalarda da beyin sapı Rafe Nükleus hipoekojenitesinin depresyonla ilişkisi olduğu gösterilmiştir (82, 83). Ayrıca depresyon eşlik ettiği nörodejeneratif hastalıklarda da beyin sapı Rafe Nükleus hipoekojenitesi gösterilmiştir (8, 10, 11, 84, 85)

Yapılan birçok çalışmada, migren patofizyolojisinde seratonerjik sistemin yer aldığı gösterilmiştir (2, 67). Rafe Nükleus'da bulunan seratonerjik nöronların

dejenere olmasının, auranın temeli olan kortikal yayılan depolarizasyonun yayılımını hızlandırdığı tespit edilmiştir (67, 94). Beyin sapı Rafe Nükleus'un ağrı uyaranlarına karşı trigeminoservikal kompleks yanıtını düzenleyebileceği de düşünülmektedir (67, 95). Ayrıca depresyondakine benzer şekilde migren patofizyolojisinde de beyin sapı Rafe Nükleus önemli rol oynamaktadır.

Çalışmamızda daha önce yapılan bir çalışmaya benzer şekilde beyin sapı Rafe Nükleus hipoekojenitesi olan katılımcılarda, normal ekojeniteye sahip olanlara göre daha yüksek Hamilton Depresyon skoru saptandı ($p=0,012$) (67)

Migrenli hastalarda, depresyon ve Rafe Nükleus ekojenite değişimi arasındaki bağlantı Tao W.W. ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir. Bu çalışmada migrenli hastalarda Hamilton Depresyon skoru ortalaması ($9,1 \pm 7,0$) olup, kontrollere ($4,9 \pm 3,4$) göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Yine aynı çalışmada, hipoekojen Rafe Nükleus'u olanların, normal Rafe Nükleus'a sahip olanlara göre daha yüksek Hamilton Depresyon skoruna sahip olduğu gösterilmiştir, bununla birlikte yaş, cinsiyet, atak sıklığı ve hastalık süresiyle Rafe Nükleus ekojenite değişimi arasında ilişki saptanmamıştır (67). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, migrenlilerde Hamilton Depresyon skoru ortalaması ($9,64 \pm 4,41$), kontrol grubundan ($6,95 \pm 4,69$) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olarak gözlendi ve yaş, cinsiyet, hastalık süresi, atak sıklığı, Rafe Nükleus ekojenitesi arasında istatistiksel ilişki saptanmadı. Hamilton Depresyon skoru 8 ve üzerinde olan katılımcıların, hipoekojen Rafe Nükleusa sahip olma oranı, Hamilton skoru 8'in altında olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olarak bulundu ($p=0,012$). Çalışmamızda, migrenlilerde Hamilton Depresyon skoru ve MIDAS değeri arasında pozitif yönlü, istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Tao W.W. ve arkadaşları ultrasonografik incelemede kaudat nükleus ve lentiform nükleusu da incelemiş olup, kontrollere kıyasla migrenlilerde ekojenite artışı saptandığını, geri kalan beyin parakim yapılarında iki grup arasında farklılık olmadığını bildirdiler (67). Çalışmamızda kaudat nükleus ve lentiform nükleus ekojenitesi değerlendirilmemiş olup, değerlendirilen beyin parankim yapılarından sadece lateral ventikül frontal hornu genişliği migrenlilerde istatistiksel olarak anlamlı şekilde küçük olarak saptandı. Kontrol grubunda yaş ve

üçüncü ventrikül genişliği arasında pozitif yönlü istatistiksel anlamlı ilişki gözlemlendi. Diğer ölçülen yapıların genişliğinde iki grup arasında fark saptanmadı. Zhang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da migrenlilerde, kontrol ve gerilim tipi baş ağrısı olanlara göre frontal horn genişliği küçük olarak saptanmıştır. Yine aynı çalışmada, hipoekojen Rafe Nükleus ve yüksek Hamilton Depresyon skoru arasındaki ilişkiyi sadece migrenlilerde bulmuş olup, kontrol ve gerilim tipi baş ağrısı grubunda bu ilişkiyi saptayamadılar (5). Bizim çalışmamızda ise, Hamilton depresyon skoru yüksek katılımcılarda, düşük olanlara göre hipoekojen Rafe Nükleus'a sahip olma olasılığı yüksek bulundu. Kontrol grubunda, hipoekojenik Rafe ile yüksek Hamilton Depresyon skorları arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmakla beraber, migrenlilerde Hamilton skoru ve Rafe Nükleus arasında ilişki saptanamadı.

Ayzenberg ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, migren ve kontrol grubu arasında ultrasonografi verileri açısından farklılık gözlenmemiş olup, hipoekojenik beyin sapı Rafe Nükleus'a sahip olma ile yüksek migren atak sıklığına sahip olma ilişkili saptanmıştır (12). Bizim çalışmamızda ise, rafe nükleus ekojenite değişimi ile baş ağrısı sıklığı ve süresi ilişkili bulunmadı. Hamerla ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, Rafe Nükleus hipoekojenitesi migrenlilerde sağlık kontrollere göre yüksek olarak bulunmuş olup, hipoekojenik saptanan Rafe Nükleus'un migren ciddiyeti ile ilişkisinin olmadığı gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada, hipoekojenik Rafe Nükleus'a sahip olan migrenlilerde, normal ekojeniteye sahiplere göre daha fazla non-opioid analjezik (parasetamol ve NSAII) kullanımı olduğu gösterilmiştir. Triptan kullanımı ile Rafe Nükleus ekojenite değişimi arasında ilişki bulunamadı (13). Bizim çalışmamızda da migrenli hastaların atak tedavisiyle beyin sapı Rafe nükleus ekojenitesi arasındaki ilişki değerlendirilmiş olup, triptan grubu ya da triptan dışı analjezik kullanımı olanlar arasında Rafe Nükleus ekojenitesi arasında ilişki gösterilemedi.

Daha önceki çalışmalarda migren profilaksisiyle Rafe Nükleus ekojenite değişimi arasındaki ilişki değerlendirilmemiş olup, çalışmamızda profilaksi kullanan kısıtlı sayıda hastada antidepresan grubundan olan (venlafaksin, duloksetin ve amitriptilin) profilaksi ilacı alanlarla, antidepresan grubu olmayan ilaçlar (topiramat, flunarizin, propranolol) arasında rafe nükleus ekojenitesi

açısından farklılık değerlendirilmiş ve profilaktik tedavi grupları arasında Rafe Nükleus ekojenitesi açısından farklılık bulunmamıştır. Bununla birlikte Rafe Nükleus hipoejojenitesi depresif bozukluklarla ilişkilidir ve migren hastalarında profilaktik tedavi başlamadan önce tespit edilmesi durumunda diğer klinik parametrelerle birlikte değerlendirilerek tedavi seçiminde katkıda bulunabilir. Bu açıdan yapılacak prospektif çalışmalarla, tedaviden önce tespit edilen Rafe Nükleus hipoejojenitesinin profilaktik tedaviye katkısı araştırılması ve klinik yanıt katkısının değerlendirilmesi faydalı olacaktır.

7-SONUÇLAR

Çalışmamız, transkranial ultrasonografiyle migrenli hastalarında derin beyin parankiminin değerlendirilmesi ve depresyonla ilişkisini incelemek üzere tasarlanmış olup, genel olarak yüksek olan Hamilton Depresyon skorları, Rafe Nükleus ekojenitesinde azalmayla ilişkili saptandı. Ayrı gruplar halinde bakıldığında, kontrol grubunda da yüksek depresyon skorları ve azalmış Rafe Nükleus ekojenitesi ilişkili bulunmuş olup, migren grubunda bu ilişki gözlenemedi. Her 2 grupta substansia nigra alansal ölçümü ve üçüncü ventrikül ölçümü arasında istatistiksel fark saptanmamış olup, migrenlilerde lateral ventrikül frontal horn daha dar olma eğilimindeydi. Genel olarak veriler değerlendirildiğinde Rafe Nükleus ekojenitesindeki azalma ön planda depresyonla ilişkili olup, migrenele ilişkili bir bulgu değildir. Kolaylıkla uygulanabilen transkranial ultrasonografi, depresyon şiddetiyle korelasyon gösteren Rafe ekojenite değişimini saptanmada yardımcı bir yöntem olarak klinikte kullanılabilir. Bu sayede migrenli hastalar başta olmak üzere birçok nörodejeneratif hastalıkta, eşlik eden depresyonun tedavisi sağlanarak yaşam kalitesinde ve tedavi başarısında artış sağlanabilir.

8-ÖZET

Amaç: Bu çalışmada migren hastalarında transkranyal ultrasonografi ile derin beyin parankim yapılarının incelenmesi ve migren seyri, prognozunu ve tedavi seçiminde önemli bir etmen olan depresyonla ilişkisinin araştırılması planlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 2018- 2021 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Nörosonoloji Laboratuvarında ultrasonografi kayıtları bulunan 43 sağlıklı kontrol ve Uluslararası Baş Ağrısı Derneği kriterine göre auralı ve aurasız migren tanısı alan 42 hastanın ultrasonografi verileri dahil edildi. Katılımcıların Hamilton Depresyon ölçek sonuçları ve migrenlilerin MIDAS skorları ve sosyodemografik verilerini içeren kayıtları da retrospektif olarak değerlendirmeye alındı.

Bulgular: Sosyodemografik olarak, migrenlilerde aile öyküsü ve sigara kullanımı kontrollere göre daha sık gözlemlendi ($p=0,001$, $p=0,046$). Migrenli hastalarda, kontrol grubuna göre Hamilton Depresyon skorları daha yüksek saptandı ($p=0,008$). Migrenlilerde lateral ventrikül frontal horn genişliği kontrollere göre daha küçük olarak saptandı ($p=0,003$, $p<0,001$). Kontrol grubunda, yaş ve üçüncü ventrikül genişliği arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü orta düzeyde bir ilişki bulundu ($p:0,006$, $r: 0,412$). Migrenli hastalarda Hamilton Değeri ve MIDAS skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü orta düzeyli bir ilişki saptandı ($p:0,002$, $r:0,470$). Hamilton Depresyon Skorları 8 ve üzerinde olanların, azalmış Rafe ekojenitesine sahip olma oranı (%79), Hamilton skorları 8 altında olanlara göre (%53) istatistiksel olarak daha yüksek gözlemlendi ($p=0,012$). Kontrol grubunda, Rafe Nükleus ekojenitesinde azalma saptananların Hamilton değeri, normal ekojenite saptananların Hamilton değerlerine göre daha yüksek oranda, istatistiksel olarak anlamlı şekilde 8 ve üzerinde saptandı ($p=0,01$). Migren grubunda ise Hamilton değerleriyle Rafe Nükleus grupları arasında anlamlı ilişki bulunamadı ($p=0,707$). Diğer sosyodemografik veriler, ultrasonografi bulguları açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlemlenmedi. Beyin sapı Rafe Nükleus ekojenitesi ile hastalık süresi, sıklığı, yaş, cinsiyet, atak tedavisi, atak ilaç sayısı ve profilaktik tedavi grubuyla ilişki saptanmadı.

Tartışma: Çalışmamızda, genel olarak yüksek Hamilton Depresyon değerleri, Rafe Nükleus ekojenitesinde azalmayla ilişkili saptandı. Ayrı gruplar halinde bakıldığında, kontrol grubunda da yüksek depresyon skorları ve azalmış Rafe Nükleus ekojenitesi ilişkili bulunmuş olup, migrenlilerde bu ilişki gözlenemedi. Her 2 grupta Substantia Nigra alansal ölçümü ve üçüncü ventrikül ölçümü arasında istatistiksel fark saptanmamış olup, migrenlilerde lateral ventrikül frontal horn daha dar olma eğilimindeydi. Mevcut veriler Rafe Nükleus ekojenitesindeki azalmanın depresyonla ilişkilendirilebileceğini göstermekte olup, depresyon eşlik eden hastalıklarda transkranyal ultrasonografiyle bu nükleus ekojenitesinin değerlendirilmesi klinik açıdan uygulanabilir olarak görünmektedir.

Sonuç: Mevcut bulgular değerlendirildiğinde, Rafe Nükleus ekojenitesindeki azalma ön planda depresyon ile ilişkilidir. Birçok nörolojik hastalığa eşlik eden ve yaşam kalitesini azaltan depresyonun sebep olduğu değişikliklerin transkranyal ultrasonografiyle tespiti, klinikte yardımcı yöntem olarak faydalı görünmektedir.

9-ABSTRACT

Examination Of Brain Tissue Changes By Transcranial Ultrasonography In Migraine Patients And Evaluation Of Their Relationship With Depression

Objective: This study was planned to examine the deep brain parenchyma structures via transcranial ultrasonography in migraine patients and to investigate their relationship with depression which is an important factor contributing to the choice of treatment and prognosis

Materials and methods: Between 2018- 2021, 43 healthy controls who had ultrasonography records in the Akdeniz University Neurosonology Laboratory and 42 patients who were diagnosed with migraine with aura and without aura according to the International Classification of Headache Disorders-3-Beta criteria were included in the study. Participants' sociodemographic data, Hamilton Depression scale and migraine patients' MIDAS scores were evaluated

Results: Smoking and family history of migraine were more frequent in migraineurs compared to control's ($p=0.001$, $p=0.046$). Hamilton Depression scores were higher in the migraine group ($p=0.008$). The width of the frontal horn of the lateral ventricle was narrower in migraine patients than controls ($p=0.003$, $p<0.001$). In the control group, statistically significant positive moderate correlation was detected between age and third ventricle width ($p:0.006$, $r:0.412$). In migraine patients, statistically significant positive moderate correlation was detected between Hamilton Depression scales and MIDAS scores ($p:0,002$, $r:0,470$). Rate of pathological Raphe echogenicity in participants' who had Hamilton Depression Scores of 8 and above was statistically higher than other participants' who had Hamilton scores below 8 (53%) ($p=0.012$). In the control group, the Hamilton score of participant who had pathological Raphe Nucleus echogenicity was significantly higher than the Hamilton scores of participant who had normal echogenicity ($p=0.01$). In the migraine group, there was no significant relationship between the Hamilton scores and Raphe Nucleus echogenicity ($p=0.707$). No statistically significant difference was found between the two groups in terms of other sociodemographic data and ultrasonography findings. There was no relationship

between brain stem Raphe Nucleus echogenicity and disease duration, frequency, age, gender, attack medication, number of attack drugs and prophylactic treatment group.

Discussion: In our study, generally higher Hamilton Depression scores were found to be associated with reduced Raphe Nucleus echogenicity. This association was found only in the control group, but could not be observed in migraine patients. There was no statistical difference between the two groups in terms of measurements of the Substantia Nigra and the measurement of the third ventricle. Lateral ventricular frontal horn width in migraine patients was narrowed than controls'. This data show that the decrease in Raphe Nucleus echogenicity may be associated with depression. It seems clinically feasible to evaluate this nucleus echogenicity by transcranial ultrasonography in diseases which are associated with depression

Conclusion: We found that decreased echogenicity of the Raphe Nucleus is primarily associated with depression. Detection of the changes which were caused by depression which accompanies many neurological diseases and reduces the quality of life, by transcranial ultrasonography may be useful as an auxiliary method in clinical practice.

10. KAYNAKLAR:

1- Hamel E. Serotonin and migraine: biology and clinical implications. *Cephalalgia*. 2007 Nov;27(11):1293-300. doi: 10.1111/j.1468-2982.2007.01476.x. PMID: 17970989.

2-Gasparini CF, Smith RA, Griffiths LR. Genetic and biochemical changes of the serotonergic system in migraine pathobiology. *J Headache Pain*. 2017 Dec;18(1):20. doi: 10.1186/s10194-016-0711-0. Epub 2017 Feb 13. PMID: 28194570; PMCID: PMC5307402.

3- Lipton RB, Hamelsky SW, Kolodner KB, Steiner TJ, Stewart WF. Migraine, quality of life, and depression: a population-based case-control study. *Neurology*. 2000 Sep 12;55(5):629-35. doi: 10.1212/wnl.55.5.629. PMID: 10980724.

4-Ashina S, Serrano D, Lipton RB, Maizels M, Manack AN, Turkel CC, Reed ML, Buse DC. Depression and risk of transformation of episodic to chronic migraine. *J Headache Pain*. 2012 Nov;13(8):615-24. doi: 10.1007/s10194-012-0479-9. Epub 2012 Sep 25. PMID: 23007859; PMCID: PMC3484253.

5-Zhang Y, Liu Y, Han R, Liu K, Xing Y. Hypoechogenicity of the midbrain raphe detected by transcranial sonography: an imaging biomarker for depression in migraine patients. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021 Apr 12;14:17562864211007708. doi: 10.1177/17562864211007708. PMID: 33912243; PMCID: PMC8047820.

6- Berg D, Godau J, Walter U. Transcranial sonography in movement disorders. *Lancet Neurol*. 2008 Nov;7(11):1044-55. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70239-4. PMID: 18940694.

7- Liu XJ, Zhang L, Zhang YF, Xu W, Hu Y, Liu Y, Bai J. Echogenic alteration in the raphe nuclei measured by transcranial sonography in patients with Parkinson disease and depression. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Dec;97(50):e13524. doi: 10.1097/MD.00000000000013524. PMID: 30558008; PMCID: PMC6320211.

8- Richter D, Woitalla D, Muhlack S, Gold R, Tönges L, Krogias C. Brainstem Raphe Alterations in TCS: A Biomarker for Depression and Apathy in Parkinson's Disease Patients. *Front Neurol*. 2018 Aug 7;9:645. doi: 10.3389/fneur.2018.00645. PMID: 30131761; PMCID: PMC6090021.

9- Becker T, Becker G, Seufert J, Hofmann E, Lange KW, Naumann M, Lindner A, Reichmann H, Riederer P, Beckmann H, Reiners K. Parkinson's disease and depression: evidence for an alteration of the basal limbic system detected by transcranial sonography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997 Nov;63(5):590-6. doi: 10.1136/jnnp.63.5.590. PMID: 9408098; PMCID: PMC2169833.

10- Krogias C, Strassburger K, Eyding J, Gold R, Norra C, Juckel G, Saft C, Nimpfius D. Depression in patients with Huntington disease correlates with alterations of the brain stem raphe depicted by transcranial sonography. *J Psychiatry Neurosci*. 2011 May;36(3):187-94. doi: 10.1503/jpn.100067. PMID: 21138658; PMCID: PMC3080514.

11- Vilas D, Iranzo A, Pont-Sunyer C, Serradell M, Gaig C, Santamaria J, Tolosa E. Brainstem raphe and substantia nigra echogenicity in idiopathic REM sleep behavior disorder with comorbid depression. *J Neurol*. 2015 Jul;262(7):1665-72. doi: 10.1007/s00415-015-7745-0. Epub 2015 May 1. PMID: 25929659.

12-Ayzenberg I, Nastos I, Strassburger-Krogias K, Obermann M, Gold R, Krogias C. Hypoechogenicity of brainstem raphe nuclei is associated with increased attack frequency in episodic migraine. *Cephalalgia*. 2016 Jul;36(8):800-6. doi: 10.1177/0333102415617415. Epub 2015 Nov 12. PMID: 26566936.

13- Hamerla G, Kropp P, Meyer B, Rocco A, Jürgens TP, Walter U. Midbrain raphe hypoechogenicity in migraineurs: An indicator for the use of analgesics but not triptans. *Cephalalgia*. 2017 Oct;37(11):1057-1066. doi: 10.1177/0333102416665225. Epub 2016 Aug 17. PMID: 27534670.

14- Stovner LJ, Hagen K, Linde M, Steiner TJ. The global prevalence of headache: an update, with analysis of the influences of methodological factors on prevalence estimates. *J Headache Pain*. 2022 Apr 12;23(1):34. doi: 10.1186/s10194-022-01402-2. PMID: 35410119; PMCID: PMC9004186.

15- GBD 2016 Headache Collaborators. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2018 Nov;17(11):954-976. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30322-3. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2021 Dec;20(12):e7. PMID: 30353868; PMCID: PMC6191530.

16- Steiner TJ, Stovner LJ, Jensen R, Uluduz D, Katsarava Z; Lifting The Burden: the Global Campaign against Headache. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. *J Headache Pain*. 2020 Dec 2;21(1):137. doi: 10.1186/s10194-020-01208-0. PMID: 33267788; PMCID: PMC7708887.

17- Agosti R. Migraine Burden of Disease: From the Patient's Experience to a Socio-Economic View. *Headache*. 2018 May;58 Suppl 1:17-32. doi: 10.1111/head.13301. PMID: 29697152.

18- Pearce JM. Historical aspects of migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1986 Oct;49(10):1097-103. doi: 10.1136/jnnp.49.10.1097. PMID: 3537212; PMCID: PMC1029040

19- Bradley WG, Daroff BR, Fenichel GM, Jankovic J et al. Neurology in Clinical Practice. In: Tan E, Özdemir S, eds. Neurology in Clinical Practice. 5th ed. Ankara: Kalkan Matbaacılık; 2008:134–210.

20- Olesen J, Steiner TJ. The International classification of headache disorders, 2nd edn (ICDH-II). J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004 Jun;75(6):808-11. doi: 10.1136/jnnp.2003.031286. PMID: 15145989; PMCID: PMC1739053.

21-Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia. 2013 Jul;33(9):629-808. doi: 10.1177/0333102413485658. PMID: 23771276.

22-Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018 Jan;38(1):1-211. doi: 10.1177/0333102417738202. PMID: 29368949.

23-Ertas M, Baykan B, Orhan EK, Zarifoglu M, Karli N, Saip S, Onal AE, Siva A. One-year prevalence and the impact of migraine and tension-type headache in Turkey: a nationwide home-based study in adults. J Headache Pain. 2012 Mar;13(2):147-57. doi: 10.1007/s10194-011-0414-5. Epub 2012 Jan 14. PMID: 22246025; PMCID: PMC3274583.

24- Albanese M. Clinical Management of Migraine. J Clin Med. 2022 Sep 4;11(17):5225. doi: 10.3390/jcm11175225. PMID: 36079154; PMCID: PMC9457445.

25- Dodick DW. A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. Headache. 2018 May;58 Suppl 1:4-16. doi: 10.1111/head.13300. PMID: 29697154.

26- Lucas C. Migraine with aura. *Rev Neurol (Paris)*. 2021 Sep;177(7):779-784. doi: 10.1016/j.neurol.2021.07.010. Epub 2021 Aug 9. PMID: 34384631.

27- Smitherman TA, Burch R, Sheikh H, Loder E. The prevalence, impact, and treatment of migraine and severe headaches in the United States: a review of statistics from national surveillance studies. *Headache*. 2013 Mar;53(3):427-36. doi: 10.1111/head.12074. Epub 2013 Mar 7. PMID: 23470015.

28-Charles A. The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. *Lancet Neurol*. 2018 Feb;17(2):174-182. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30435-0. Epub 2017 Dec 8. PMID: 29229375.

29- Burstein R, Nosedà R, Borsook D. Migraine: multiple processes, complex pathophysiology. *J Neurosci*. 2015 Apr 29;35(17):6619-29. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0373-15.2015. PMID: 25926442; PMCID: PMC4412887.

30- Leao AAP. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol*. 1944;7:359-390

31- Fraser CL, Hepschke JL, Jenkins B, Prasad S. Migraine Aura: Pathophysiology, Mimics, and Treatment Options. *Semin Neurol*. 2019 Dec;39(6):739-748. doi: 10.1055/s-0039-1700525. Epub 2019 Dec 17. PMID: 31847045.

32- Zhang X, Levy D, Nosedà R, Kainz V, Jakubowski M, Burstein R. Activation of meningeal nociceptors by cortical spreading depression: implications for migraine with aura. *J Neurosci*. 2010 Jun 30;30(26):8807-14. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0511-10.2010. Erratum in: *J Neurosci*. 2010 Jul 28;30(30):10259. PMID: 20592202; PMCID: PMC2907647.

33- Qubty W, Patniyot I. Migraine Pathophysiology. *Pediatr Neurol*. 2020 Jun;107:1-6. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.12.014. Epub 2020 Feb 4. PMID: 32192818.

34- Karlı N, Bıçakcı S, Bozkurt M. CGRP: New Focus in Migraine. *Turk J Neurol*. 2022; 28(1): 1-5,doi: DOI:10.4274/tnd.2022.88027

35-Girotra P, Singh SK, Saini D. Disentangling the intricacies of migraine: a review. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2014;13(5):776-91. doi: 10.2174/1871527313666140414120956. PMID: 24725087.

36-Hautakangas H, Winsvold BS, Ruotsalainen SE, Bjornsdottir G, Harder AVE, Kogelman LJA, Thomas LF, Noordam R, Benner C, Gormley P, Artto V, Banasik K, Bjornsdottir A, Boomsma DI, Brumpton BM, Burgdorf KS, Buring JE, Chalmer MA, de Boer I, Dichgans M, Erikstrup C, Färkkilä M, Garbrielsen ME, Ghanbari M, Hagen K, Häppölä P, Hottenga JJ, Hrafnisdottir MG, Hveem K, Johnsen MB, Kähönen M, Kristoffersen ES, Kurth T, Lehtimäki T, Lighthart L, Magnusson SH, Malik R, Pedersen OB, Pelzer N, Penninx BWJH, Ran C, Ridker PM, Rosendaal FR, Sigurdardottir GR, Skogholt AH, Sveinsson OA, Thorgeirsson TE, Ullum H, Vijfhuizen LS, Widén E, van Dijk KW; International Headache Genetics Consortium; HUNT All-in Headache; Danish Blood Donor Study Genomic Cohort, Aromaa A, Belin AC, Freilinger T, Ikram MA, Järvelin MR, Raitakari OT, Terwindt GM, Kallela M, Wessman M, Olesen J, Chasman DI, Nyholt DR, Stefánsson H, Stefansson K, van den Maagdenberg AMJM, Hansen TF, Ripatti S, Zwart JA, Palotie A, Pirinen M. Genome-wide analysis of 102,084 migraine cases identifies 123 risk loci and subtype-specific risk alleles. *Nat Genet*. 2022 Feb;54(2):152-160. doi: 10.1038/s41588-021-00990-0. Epub 2022 Feb 3. PMID: 35115687; PMCID: PMC8837554.

37-Eigenbrodt AK, Christensen RH, Ashina H, Iljazi A, Christensen CE, Steiner TJ, Lipton RB, Ashina M. Premonitory symptoms in migraine: a systematic review and meta-analysis of observational studies reporting prevalence or relative frequency. *J Headache Pain*. 2022 Nov 12;23(1):140. doi: 10.1186/s10194-022-01510-z. PMID: 36371152; PMCID: PMC9655795.

38-Karsan N, Bose P, Goadsby PJ. The Migraine Premonitory Phase. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2018 Aug;24(4, Headache):996-1008. doi: 10.1212/CON.0000000000000624. PMID: 30074545.

39- Viana M, Tronvik EA, Do TP, Zecca C, Hougaard A. Clinical features of visual migraine aura: a systematic review. *J Headache Pain*. 2019 May 30;20(1):64. doi: 10.1186/s10194-019-1008-x. PMID: 31146673; PMCID: PMC6734223.

40-Bose P, Goadsby PJ. The migraine postdrome. *Curr Opin Neurol*. 2016 Jun;29(3):299-301. doi: 10.1097/WCO.0000000000000310. PMID: 26886356.

41- Katsarava Z, Buse DC, Manack AN, Lipton RB. Defining the differences between episodic migraine and chronic migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2012 Feb;16(1):86-92. doi: 10.1007/s11916-011-0233-z. PMID: 22083262; PMCID: PMC3258393.

42- Burch RC, Buse DC, Lipton RB. Migraine: Epidemiology, Burden, and Comorbidity. *Neurol Clin*. 2019 Nov;37(4):631-649. doi: 10.1016/j.ncl.2019.06.001. Epub 2019 Aug 27. PMID: 31563224.

43- Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF; AMPP Advisory Group. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 2007 Jan 30;68(5):343-9. doi: 10.1212/01.wnl.0000252808.97649.21. PMID: 17261680.

44- Yamane K. [Progression from episodic migraine to chronic migraine]. *Rinsho Shinkeigaku*. 2014;54(12):997-9. Japanese. doi: 10.5692/clinicalneuro.54.997. PMID: 25672691.

45- Xu J, Kong F, Buse DC. Predictors of episodic migraine transformation to chronic migraine: A systematic review and meta-analysis of observational cohort studies. *Cephalalgia*. 2020 Apr;40(5):503-516. doi: 10.1177/0333102419883355. Epub 2019 Oct 21. PMID: 31635478.

46- Hovaguimian A, Roth J. Management of chronic migraine. *BMJ*. 2022 Oct 10;379:e067670. doi: 10.1136/bmj-2021-067670. PMID: 36216384.

47- Su M, Yu S. Chronic migraine: A process of dysmodulation and sensitization. *MolPain*. 2018Jan-Dec;14:1744806918767697.doi: 10.1177/1744806918767697. Epub 2018 Apr 12. PMID: 29642749; PMCID: PMC5900816.

48- Yaman M, Demirkiran MK, Oruç S. Precipitating and Aggravating Factors in Migraine Attack. *Düzce Tıp Fakültesi Derg*. 2007;3:9–13.

49- Marmura MJ. Triggers, Protectors, and Predictors in Episodic Migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2018 Oct 5;22(12):81. doi: 10.1007/s11916-018-0734-0. PMID: 30291562.

50-Tepper SJ. Acute Treatment of Migraine. *Neurol Clin*. 2019 Nov;37(4):727-742. doi: 10.1016/j.ncl.2019.07.006. PMID: 31563229

51-Ong JJY, De Felice M. Migraine Treatment: Current Acute Medications and Their Potential Mechanisms of Action. *Neurotherapeutics*. 2018 Apr;15(2):274-290. doi: 10.1007/s13311-017-0592-1. Erratum in: *Neurotherapeutics*. 2018 Jan 8;: PMID: 29235068; PMCID: PMC5935632.

52-Vargas BB. Acute Treatment of Migraine. Continuum (Minneap Minn). 2018 Aug;24(4, Headache):1032-1051. doi: 10.1212/CON.0000000000000639. PMID: 30074548.

53-Johnston K, Popoff E, Deighton A, Dabirvaziri P, Harris L, Thiry A, Croop R, Coric V, L'Italien G, Moren J. Comparative efficacy and safety of rimegepant, ubrogepant, and lasmiditan for acute treatment of migraine: a network meta-analysis. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2022 Jan;22(1):155-166. doi: 10.1080/14737167.2021.1945444. Epub 2021 Jul 2. PMID: 34148501.

54-Bentivegna E, Luciani M, Ferrari V, Galastri S, Baldari F, Scarso F, Lamberti PA, Martelletti P. Recently approved and emerging drug options for migraine prophylaxis. Expert Opin Pharmacother. 2022 Aug;23(11):1325-1335. doi: 10.1080/14656566.2022.2102420. Epub 2022 Jul 25. PMID: 35850597.

55-Schwedt TJ. Preventive Therapy of Migraine. Continuum (Minneap Minn). 2018 Aug;24(4, Headache):1052-1065. doi: 10.1212/CON.0000000000000635. PMID: 30074549.

56- Arca K, Reynolds J, Sands KA, Shiue HJ. Calcitonin Gene-Related Peptide Antagonists for the Prevention of Migraine: Highlights From Pivotal Studies and the Clinical Relevance of This New Drug Class. Ann Pharmacother. 2020 Aug;54(8):795-803. doi: 10.1177/1060028020903417. Epub 2020 Feb 5. PMID: 32019317.

57-Jette N, Patten S, Williams J, Becker W, Wiebe S. Comorbidity of migraine and psychiatric disorders--a national population-based study. Headache. 2008 Apr;48(4):501-16. doi: 10.1111/j.1526-4610.2007.00993.x. Epub 2007 Dec 7. PMID: 18070059.

58-Minen MT, Begasse De Dhaem O, Kroon Van Diest A, Powers S, Schwedt TJ, Lipton R, Silbersweig D. Migraine and its psychiatric comorbidities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 Jul;87(7):741-9. doi: 10.1136/jnnp-2015-312233. Epub 2016 Jan 5. PMID: 26733600.

59-Molgat CV, Patten SB. Comorbidity of major depression and migraine--a Canadian population-based study. *Can J Psychiatry*. 2005 Nov;50(13):832-7. doi: 10.1177/070674370505001305. PMID: 16483117.

60-Merikangas KR, Angst J, Isler H. Migraine and psychopathology. Results of the Zurich cohort study of young adults. *Arch Gen Psychiatry*. 1990 Sep;47(9):849-53. doi: 10.1001/archpsyc.1990.01810210057008. PMID: 2393343.

61-Zhang Q, Shao A, Jiang Z, Tsai H, Liu W. The exploration of mechanisms of comorbidity between migraine and depression. *J Cell Mol Med*. 2019 Jul;23(7):4505-4513. doi: 10.1111/jcmm.14390. Epub 2019 May 20. PMID: 31106971; PMCID: PMC6584585.

62-Wachowska K, Bliźniewska-Kowalska K, Sławek J, Adamczyk-Sowa M, Szulc A, Maes M, Kuan-Pin S, Gałęcki P. Common pathomechanism of migraine and depression. *Psychiatr Pol*. 2022 Jan 17:1-15. English, Polish. doi: 10.12740/PP/OnlineFirst/143982. Epub ahead of print. PMID: 36371736.

63-Asif N, Patel A, Vedantam D, Poman DS, Motwani L. Migraine With Comorbid Depression: Pathogenesis, Clinical Implications, and Treatment. *Cureus*. 2022 Jun 16;14(6):e25998. doi: 10.7759/cureus.25998. PMID: 35865445; PMCID: PMC9290761.

64-Gudmundsson LS, Scher AI, Sigurdsson S, Geerlings MI, Vidal JS, Eiriksdottir G, Garcia MI, Harris TB, Kjartansson O, Aspelund T, van Buchem MA, Gudnason V, Launer LJ. Migraine, depression, and brain volume: the AGES-Reykjavik Study. *Neurology*. 2013 Jun 4;80(23):2138-44. doi: 10.1212/WNL.0b013e318295d69e. Epub 2013 May 22. PMID: 23700334; PMCID: PMC3716352.

65-Ma M, Zhang J, Chen N, Guo J, Zhang Y, He L. Exploration of intrinsic brain activity in migraine with and without comorbid depression. *J Headache Pain*. 2018 Jun 26;19(1):48. doi: 10.1186/s10194-018-0876-9. PMID: 29943098; PMCID: PMC6020083.

66-Yu D, Yuan K, Zhao L, Liang F, Qin W. Regional homogeneity abnormalities affected by depressive symptoms in migraine patients without aura: a resting state study. *PLoS One*. 2013 Oct 16;8(10):e77933. doi: 10.1371/journal.pone.0077933. PMID: 24147100; PMCID: PMC3797775.

67- Tao WW, Cai XT, Shen J, Shi XG, Wang Y. Hypoechogenicity of brainstem raphe correlates with depression in migraine patients. *J Headache Pain*. 2019 May 15;20(1):53. doi: 10.1186/s10194-019-1011-2. PMID: 31092190; PMCID: PMC6734523.

68- Levin M, Silberstein SD, Gilbert R, Lucas S, Munsie L, Garrelts A, Kennedy K, Everman N, Pearlman E. Basic Considerations for the Use of Monoclonal Antibodies in Migraine. *Headache*. 2018 Nov;58(10):1689-1696. doi: 10.1111/head.13439. Epub 2018 Nov 13. PMID: 30426478; PMCID: PMC6283065.

69- Hashikawa-Hobara N, Ogawa T, Sakamoto Y, Matsuo Y, Ogawa M, Zamami Y, Hashikawa N. Calcitonin gene-related peptide pre-administration acts as a novel antidepressant in stressed mice. *Sci Rep*. 2015 Aug 7;5:12559. doi: 10.1038/srep12559. PMID: 26251188; PMCID: PMC4528222.

70- Landy S, McGinnis J, Curlin D, Laizure SC. Selective serotonin reuptake inhibitors for migraine prophylaxis. *Headache*. 1999 Jan;39(1):28-32. doi: 10.1046/j.1526-4610.1999.3901028.x. PMID: 15613191.

71- Bickel A, Kornhuber J, Maihöfner C, Ropohl A. Exacerbation of migraine attacks during treatment with the selective serotonin reuptake inhibitor sertraline. A case report. *Pharmacopsychiatry*. 2005 Nov;38(6):327-8. doi: 10.1055/s-2005-916190. PMID: 16342007.

72-Martin VT, Behbehani M. Ovarian hormones and migraine headache: understanding mechanisms and pathogenesis--part I. *Headache*. 2006 Jan;46(1):3-23. doi: 10.1111/j.1526-4610.2006.00309.x. PMID: 16412147.

73-Peterlin BL, Katsnelson MJ, Calhoun AH. The associations between migraine, unipolar psychiatric comorbidities, and stress-related disorders and the role of estrogen. *Curr Pain Headache Rep*. 2009 Oct;13(5):404-12. doi: 10.1007/s11916-009-0066-1. PMID: 19728969; PMCID: PMC3972495

74-Ahmad SR, Rosendale N. Sex and Gender Considerations in Episodic Migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2022 Jul;26(7):505-516. doi: 10.1007/s11916-022-01052-8. Epub 2022 Jun 9. PMID: 35679008; PMCID: PMC9325838.

75-Fink G, Sumner B, Rosie R, Wilson H, McQueen J. Androgen actions on central serotonin neurotransmission: relevance for mood, mental state and memory. *Behav Brain Res*. 1999 Nov 1;105(1):53-68. doi: 10.1016/s0166-4328(99)00082-0. PMID: 10553690.

76-Sauro, K.M. and Becker, W.J. (2009), The Stress and Migraine Interaction. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 49: 1378-1386. doi: 10.1111/j.1526-4610.2009.01486.

77- Tietjen GE, Peterlin BL, Brandes JL, Hafeez F, Hutchinson S, Martin VT, Dafer RM, Aurora SK, Stein MR, Herial NA, Utley C, White L, Khuder SA. Depression and anxiety: effect on the migraine-obesity relationship. *Headache*. 2007 Jun;47(6):866-75. doi: 10.1111/j.1526-4610.2007.00810.x. PMID: 17578537.

78- Mäurer M, Becker G, Wagner R, Woydt M, Hofmann E, Puls I, Lindner A, Krone A. Early postoperative transcranial sonography (TCS), CT, and MRI after resection of high grade glioma: evaluation of residual tumour and its influence on prognosis. *Acta Neurochir (Wien)*. 2000;142(10):1089-97. doi: 10.1007/s007010070035. PMID: 11129529.

79-Seidel G, Kaps M, Dorndorf W. Transcranial color-coded duplex sonography of intracerebral hematomas in adults. *Stroke*. 1993 Oct;24(10):1519-27. doi: 10.1161/01.str.24.10.1519. PMID: 8378956.

80-Becker G, Krone A, Koulis D, Lindner A, Hofmann E, Roggendorf W, Bogdahn U. Reliability of transcranial colour-coded real-time sonography in assessment of brain tumours: correlation of ultrasound, computed tomography and biopsy findings. *Neuroradiology*. 1994 Nov;36(8):585-90. doi: 10.1007/BF00600414. PMID: 7862270.

81-Becker G, Seufert J, Bogdahn U, Reichmann H, Reiners K. Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real-time sonography. *Neurology*. 1995 Jan;45(1):182-4. doi: 10.1212/wnl.45.1.182. PMID: 7824114.

82-Mijajlovic MD, Tsivgoulis G, Sternic N. Transcranial brain parenchymal sonography in neurodegenerative and psychiatric diseases. *J Ultrasound Med*. 2014 Dec;33(12):2061-8. doi: 10.7863/ultra.33.12.2061. PMID: 25425361.

83-Becker G, Becker T, Struck M, Lindner A, Burzer K, Retz W, Bogdahn U, Beckmann H. Reduced echogenicity of brainstem raphe specific to unipolar depression: a transcranial color-coded real-time sonography study. *Biol Psychiatry*. 1995 Aug 1;38(3):180-4. doi: 10.1016/0006-3223(94)00263-3. PMID: 7578661.

84-Rakocevic-Stojanovic V, Peric S, Savic-Pavicevic D, Pesovic J, Mesaros S, Lavrnic D, Jovanovic Z, Pavlovic A. Brain sonography insight into the midbrain in myotonic dystrophy type 2. *Muscle Nerve*. 2016 May;53(5):700-4. doi: 10.1002/mus.24927. Epub 2015 Nov 26. PMID: 26425828.

85-Peric S, Pavlovic A, Ralic V, Dobricic V, Basta I, Lavrnic D, Rakocevic Stojanovic V. Transcranial sonography in patients with myotonic dystrophy type 1. *Muscle Nerve*. 2014 Aug;50(2):278-82. doi: 10.1002/mus.24162. Epub 2014 May 15. PMID: 24395217.

86-Walter U, Behnke S, Eyding J, Niehaus L, Postert T, Seidel G, Berg D. Transcranial brain parenchyma sonography in movement disorders: state of the art. *Ultrasound Med Biol*. 2007 Jan;33(1):15-25. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2006.07.021. PMID: 17189043.

87- Krogias C, Walter U. Transcranial Sonography Findings in Depression in Association With Psychiatric and Neurologic Diseases: A Review. *J Neuroimaging*. 2016 May;26(3):257-63. doi: 10.1111/jon.12328. Epub 2016 Jan 19. PMID: 27119431.

88- Bussone, G., Grazzi, L., Usai, S. et al. Disability in migraine patients: Italian experience. *J Headache Pain* 2 (Suppl 1), s29–s31 (2001). <https://doi.org/10.1007/s101940170006>

89- Ertay M, Siva A, Dalkara T, Uzuner N, Dora B, Inan L, Idiman F, Sarica Y, Selçuki D, Sirin H, Oğuzhanoglu A, Irkeç C, Ozmenoğlu M, Ozbenli T, Oztürk M, Saip S, Neyal M, Zarifoğlu M; Turkish MIDAS group. Validity and reliability of the Turkish Migraine Disability Assessment (MIDAS) questionnaire. *Headache*. 2004 Sep;44(8):786-93. doi: 10.1111/j.1526-4610.2004.04146.x. PMID: 15330825.

90- HAMILTON M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960 Feb;23(1):56-62. doi: 10.1136/jnnp.23.1.56. PMID: 14399272; PMCID: PMC495331.

91- Williams JB. A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale. *Arch Gen Psychiatry*. 1988 Aug;45(8):742-7. doi: 10.1001/archpsyc.1988.01800320058007. PMID: 3395203.

92- Akdemir, A., Örsel, S., Dağ, İ., Türkçapar, H. M., İşcan, N. ve Özbay, H. (1996). Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliği, güvenirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi*, 4(4), 251-259.

93-Mijajlovic MD, Transcranial sonography in psychiatric diseases, *Perspectives in Medicine*, Volume 1, Issues 1–12, 2012, Pages 357-361, oi.org/10.1016/j.permed.2012.02.039.

94-Cui Y, Li QH, Yamada H, Watanabe Y, Kataoka Y. Chronic degeneration of dorsal raphe serotonergic neurons modulates cortical spreading depression: a possible pathophysiology of migraine. *J Neurosci Res*. 2013 Jun;91(6):737-44. doi: 10.1002/jnr.23209. Epub 2013 Mar 4. PMID: 23456883.

95-Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol Rev.* 2017 Apr;97(2):553-622. doi: 10.1152/physrev.00034.2015. PMID: 28179394; PMCID: PMC5539409.



Ek-1 Katılımcı İzlem Formu**GÖNÜLLÜLER /KATILIMCILAR İÇİN İZLEM FORMU****Tarih:****Dosya No:**

KATILIMCI NO	
YAŞ	
CİNS	1)KADIN 2)ERKEK
EĞİTİM DURUMU	1)LİSE 2)ÖN LİSANS 3)LİSANS 4)YÜKSEK LİSANS
MEDENİ DURUM	1)EVLİ 2)BEKAR
MESLEK	
EK HASTALIK	
KULLANDIĞI İLAÇLAR	
SİGARA	1)YOK 2)VARPAKET/ADET/GÜN
ALKOL	1)YOK 2)VAR KULLANIM MİKTARI:

MADDE KULLANIM ÖYKÜSÜ	1)YOK 2)VAR
SOYGEÇMİŞ	AİLEDE MİGREN ÖYKÜSÜ 1)YOK 2)VAR
BAŞ AĞRISI YAKINMASI SÜRESİ	1) 0-5YIL ☐ 2) 5-10 YIL ☐ 3) 3-10 YILDAN FAZLA ☐
BAŞ AĞRISI SIKLIĞI	1)AYDA 15 GÜNDEN FAZLA 2)AYDA 5-10 GÜN 3)AYDA 5 GÜNDEN AZ
AURA VARLIĞI/YOKLUĞU	1)VAR ☐ 2)YOK ☐
BAŞ AĞRISI NEDENLİ AYDA ANALJEJİK ALIM SIKLIĞI	1)AYDA 10 GÜNDEN FAZLA 2)AYDA 5-10 GÜN 3)AYDA 5 GÜNDEN AZ
ATAK ANINDA ANALJEJİK OLARAK HANGİ İLAÇ GRUBUNU KULLANDIĞI	1)BASİT ANALJEZİK 2)NSAİİ 3)TRİPTAN 4)ERGO TÜREVİ
HAMILTON DEPRESYON ÖLÇEĞİ SKORU	0-7 PUAN ☐ 8-15 PUAN ☐ 16-28 PUAN ☐ 29 VE ÜZERİ PUAN ☐

MIDAS SKORU	0-5 GÜN ☐ 6-10 GÜN ☐ 11-20 GÜN ☐ 21 VE ÜSTÜ GÜN ☐
TRANSKRANIAL ULTRASON SONUÇLARI	3.VENTRIKUL GENİŞLİĞİ : 7MM DEN BÜYÜK 7 MM DEN KÜÇÜK ATERAL VENTRIKUL FRONTAL BOYNUZ BOYUTLARI : 17 MM DEN BÜYÜK 17 MM DEN KÜÇÜK SUBSTANSIA NIGRA BOYUTU 0.20 CM² DEN BÜYÜK 0.20 CM² DEN KÜÇÜK RAFE NUKLEUS EKOJENİTESİ : 0 GÖZLENMEYEN EKOJENİTE 1 AZALMIŞ EKOJENİTE(NORMALE GÖRE İNCELMIŞ YA DA KESİNTİYE UĞRAMIŞ) 2 NORMAL EKOJENİTE(KOMŞU NÜKLEUS RUBERE BENZER EKOJENİTE)

Ek- 2 MIDAS Ölçeği

MIDAS FORMU

Tarih _____

Migrene bağlı kayıp skor ve derecesini belirleyiniz (MIDAS Kriterlerine göre)

Bunun için aşağıdaki 5 soruya gün olarak verilen cevapları toplayarak **Kaybedilen Toplam Gün Sayısını (Skor)** tesbit ediniz ve **MIDAS Derecesini** belirleyerek aşağıda işaretleyiniz.

MIDAS Kriterleri	Gün
1. Son 3 ay içinde baş ağrıları nedeniyle kaç gün işe veya okula gidememiş? *	__ __
2. Son 3 ay içinde baş ağrıları nedeniyle okulda veya işteki verimliliğinin yarı yarıya veya daha fazla azaldığı gün sayısı nedir? (1. Soruda işe veya okula gidemediğini belirttiği günleri dahil etmeyin.) *	__ __
3. Son 3 ay içinde baş ağrıları nedeniyle kaç gün ev işlerini yapamamış? **	__ __
4. Son 3 ay içinde baş ağrıları nedeniyle ev işlerindeki verimliliğinin yarı yarıya veya daha fazla azaldığı gün sayısı nedir? (3. Soruda ev işlerini yapamadığını belirttiği günleri dahil etmeyin.) **	__ __
5. Son 3 ay içinde baş ağrıları nedeniyle kaç gün ailesine, sosyal yaşamına veya boş zamanlarında yaptığı faaliyetlere zaman ayırmamış?	__ __
Kaybedilen Toplam Gün Sayısı (Skor)	__ __
* 1 ve 2 numaralı sorularda İŞ , ücret aldığı iş, OKUL ise lise veya üniversite eğitimi anlamına gelir.	
** 3 ve 4 numaralı sorularda EV İŞLERİ evde yapılan iş, evin bakımı ve onarımı ile ilgili işler, alışveriş, çocuklarının ve yakınlarının bakımı gibi işleri kapsar.	

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

A) Son 3 ay içinde kaç gün başağrısı olmuş? (Eğer herhangi bir baş ağrısı bir günden fazla sürdüyse her günü sayın.)

__ __

B) 0-10 arasında değişen bir skalada başağrılarının ortalama olarak derecesini belirtiniz.
0-10 (0=hiç ağrı yok, 10=ağrı ancak bu kadar şiddetli olabilir.)

__ __

Ek-3 HAMILTON Depresyon Ölçeği

HAMILTON DEPRESYON ÖLÇEĞİ

1) Depresif ruh hali (Keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)

- 0- Yok
- 1- Yalnızca soruları cevaplarken anlaşıyor.
- 2- Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor.
- 3- Hastada bunların bulunduğu yüz ifadesinden, postüründen, sesinden ve ağlamasından anlaşıyor.
- 4- Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu konuşma sırasında sözlü ve sözsüz olarak belirtiyor.

2) Suçluluk duyguları

- 0- Yok
- 1- Kendi kendini kınıyor, insanları üzdüğünü sanıyor.
- 2- Eski yaptıklarından dolayı suçluluk hissediyor.
- 3- Şimdiki hastalığı bir cezalandırmadır. Suçluluk hezeyanları.
- 4- Kendisini suçlayan ya da itham eden sesler işitiyor ve/ veya kendisini tehdit eden görsel halüsinasyonlar görüyor.

3) İntihar

- 0- Yok
- 1- Hayatı yaşamaya değer bulmuyor.
- 2- Keşke ölmüş olsaydım diye düşünüyor veya benzeri düşünceler besliyor.
- 3- İntiharını düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden davranışlar sergiliyor.
- 4- İntihar girişiminde bulunmuş. (Herhangi bir ciddi girişim 4 puanla değerlendirilir.)

4) Uykuya dalamamak

- 0- Bu konuda zorluk çekmiyor.
- 1- Bazen yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından yakınıyor.
- 2- Her gece uyuma güçlüğü çekiyor, gece boyunca gözünü bile kırpmadığından şikayet ediyor.

5) Gece yarısı uyanmak

- 0- Herhangi bir sorunu yok.
- 1- Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan şikayetçi.
- 2- Gece yarısı uyanıyor. (Herhangi bir neden olmaksızın yataktan kalkmak 2 puanla değerlendirilir.)

6) Sabah erken uyanmak

- 0- Herhangi bir sorunu yok.
- 1- Sabah erkenden uyanıyor ama sonra tekrar uykuya dalıyor.
- 2- Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.

7) Çalışma ve aktiviteler

- 0- Herhangi bir sorunu yok.
- 1- Aktiviteleriyle, işiyle ya da boş zamanlarındaki meşguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor.
- 2- Aktivitelerine, işine ya da boş zamanlarındaki meşguliyetlerine karşı olan ilgisini kaybetmiş; bu durum ya hastanın bizzat kendisi tarafından bildiriliyor ya da başkaları onun kayıtsız, kararsız, mütereddit olduğunu belirtiyor. (İşinden ve aktivitelerinden çekilmesi gerektiğini düşünüyor.)
- 3- Aktivitelerinde harcadığı süre veya üretim azalıyor. (Hastanede yatarken her gün en az 3 saat, servisteki işlerinin dışında aktivite göstermeyenlere 3 puan verilir.)
- 4- Hastalığından dolayı çalışmayı tamamen bırakmış. (Yatan hastalarda servisteki işlerin dışında hiçbir aktivite göstermeyenlere ya da servis işlerini bile yardımsız yapamayanlara 4 puan verilir.)

8) Reterdasyon (Düşünce ve konuşmalarda yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, motor aktivitede azalma)

- 0- Düşünceleri ve konuşması normal.
- 1- Görüşme sırasında hafif reterdasyon hissediliyor.
- 2- Görüşme sırasında açıkça reterdasyon hissediliyor.
- 3- Görüşmeyi yapabilmek çok zor.
- 4- Tam stuporda.

9) Ajitasyon

- 0- Yok
- 1- Elleriyle oynuyor, saçlarını çekiştiriyor.
- 2- Elini ovuşturuyor, tırnak yiyor, dudaklarını ısırıyor.

10) Psişik anksiyete

- 0- Herhangi bir sorunu yok.
- 1- Subjektif gerilim ve irritabilite.
- 2- Küçük şeylerden kaygı duyuyor.
- 3- Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor.
- 4- Korkularını daha sorulmadan anlatıyor.

11) Somatik anksiyete

- 0- Yok
- 1- Hafif
- 2- Ilımlı
- 3- Şiddetli
- 4- Çok şiddetli

Anksiyeteye eşlik eden fiziksel belirtiler:

Gastrointestinal: Ağız kuruluğu, gaz, sindirim bozukluğu, kramp, geğirme

Kardiyovasküler: Palpitasyon, baş ağrısı

Solunumla ilgili: Hiperventilasyon, iç çekme, sık idrara çıkma, terleme.

12) Somatik semptomlar- Gastrointestinal

0- Yok

1- İştahsız, ancak personelin ısrarıyla yiyor. Karnının şiş olduğunu söylüyor.

2- Personel zorlamasa yemek yemiyor. Bağırsak ya da gastrointestinal semptomları için ilaç istiyor ya da ilaca ihtiyaç duyuyor.

13) Somatik semptomlar- Genel

0- Yok

1- Ekstremitelerde, sırtında ya da başında ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrısı, kaslarda sızlama. Enerji kaybı, kolayca yorulma.

2- Herhangi bir kesin şikayet 2 puanla değerlendirilir.

14) Genital semptomlar (Libido kaybı, menstrüel bozukluklar vb.)

0- Yok

1- Hafif

2- Şiddetli

15) Hipokondriaklık

0- Yok

1- Kuruntulu.

2- Aklını sağlık konularına takmış durumda.

3- Sık sık şikayet ediyor, yardım istiyor.

4- Hipokondriak delüzyonlar.

16) Zayıflama (A ya da B'yi işaretleyiniz)

A-Tedavi öncesinde (anamnez bulguları)

- 0- Kilo kaybı yok.
- 1- Önceki hastalığına bağlı olarak kilo kaybı.
- 2- Kesin (hastaya göre) kilo kaybı.

A-Psikiyatrist tarafından haftada bir yapılan hastanın tartıldığı kontrollerde

- 0- Haftada 0.5 kg'dan daha az zayıflama.
- 1- Haftada 0.5 kg'dan daha fazla zayıflama.

17) Durumu hakkında görüşü

- 0- Hasta ve depresyonda olduğunun bilincinde.
- 1- Hastalığını biliyor ama bunu iklime, kötü yiyeceklere, virüslere, aşırı çalışmaya, istirahate ihtiyacı olduğuna bağlıyor.
- 2- Hasta olduğunu kabul etmiyor.

