



**T.C SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, KARTAL DR LÜTFİ KIRDAR  
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**NÖROLOJİ KLİNİĞİ**

**MİGREN PROFİLAKSİSİNDE TRİGEMİNAL  
GANGLİON BLOKAJININ ETKİSİ**

**Dr. Sanem Coşkun Duman**

**Tez DanıŐmanı: DoÇ.Dr Ülkü Türk Börü**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ )**

**İSTANBUL/ 2017**

# TEŞEKKÜR

Öncelikle uzmanlık eğitimim boyunca her an bilgi ve deneyimlerini aktaran, tezimin her aşamasında bana yol göstermiş olan sayın hocam Doç. Dr. Ülkü Türk Börü'ye,

Asistanlığım boyunca desteğini esirgemeyen Nöroloji uzmanlarımıza ve eğitimime olan katkılardan dolayı Dr. Rahşan Advıye İnan' a ve Banu Özen Barut'a ,

Tüm desteklerinden dolayı aileme ve eşim Arda Duman'a,

Uzmanlığa giden yolda yanımda olan ve uyum içinde çalıştığım asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Dr. Sanem Coşkun Duman

İstanbul, 2017

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR .....	ii
ŞEKİL LİSTESİ.....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT.....	v
GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
TEMEL BİLGİLER.....	2
TANIM-TARİHÇE .....	2
EPİDEMİYOLOJİ.....	4
MİGREN TANI VE SINIFLAMA.....	5
MİGREN EVRELERİ .....	6
MİGREN KOMPLİKASYONLARI.....	10
MİGREN TETİKLEYİCİLERİ.....	10
BAŞAĞRISINA NEDEN OLAN YAPILARIN ANOTİMİSİ.....	12
MİGREN GENETİĞİ VE FİZYOPATOLOJİSİ.....	18
MİGREN BAŞAĞRISI TEDAVİSİ.....	24
GEREÇ VE YÖNTEM .....	29
SONUÇLAR.....	32
TARTIŞMA.....	37
KAYNAKLAR.....	40

## KISALTMALAR

<b>IHS:</b>	Uluslararası Baş Ağrısı Derneği
<b>TNS:</b>	Trigeminal nukleus caudalis
<b>BOS:</b>	Büyük oksipital sinir
<b>M.Ö.:</b>	Milattan önce
<b>M.S.:</b>	Milattan sonra
<b>FHM:</b>	Ailesel hemiplejik migren
<b>MCA:</b>	Orta serebral arter
<b>ADE:</b>	Anjiotensin dönüştürücü enzim
<b>KYD:</b>	Kortikal yayılan depresyon
<b>CGRP:</b>	Kalsitonin gen ilişkili peptit
<b>PAG:</b>	Periaquaduktal gri cevher
<b>VIP:</b>	Vazoaktif intestinal peptit
<b>VAS:</b>	Vizuel analog skala
<b>LA:</b>	Lokal anestejik
<b>PSB:</b>	Periferik sinir blokajı

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Trigemino servikal sistem.....	13
Şekil 2. MCA ağrı yayılım paternleri.....	15
Şekil 3. Migren patofizyolojisi.....	23
Şekil 4. Trigeminal ganglion blokaj yöntemi.....	29
Şekil 5. Lidokain blokaj ve placebo grubundaki hastaların demografik verileri.....	32
Şekil 6. Lidokain Blokaj ve Placebo grubunda aylara göre ortalama VAS ve ağrı frekansı....	33
Şekil 7. Grupların tedavi öncesi ve sonrasında ağrı şiddetinde değişim grafiği.....	34
Şekil 8. Grupların tedavi öncesi ve sonrasında atak sıklığında değişim grafiği.....	35

## ÖZET

**AMAÇ:** Kronik migren sık görülen bir nörolojik rahatsızlıktır. Kronik migrenlerin büyük bir kısmı bilinen triptanlar, antidepresif, antiepileptik ,B-bloker ve Kalsiyum kanal blokerleri gibi ilaçlara dirençlidir. Son yıllarda büyük oksipital sinir, supraorbital sinir ve sphenopalatin ganglion gibi lokal analjezik ile sinir blokajları tedaviye girmiştir. Tedaviye dirençli hastaların yarısından çoğunda tedaviye cevap alınmıştır. Bu çalışmada trigeminal ganglion blokajı ile kronik migren tedavisinin etkinliğinin placebo grubu ile karşılaştırılmasını amaçladık.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji polikliniğine Ocak 2017- Haziran 2017 tarihleri arasında başvuran, kronik migren tanısı bulunan 76 hasta placebo ve vaka grubu olarak randomize edildi. Vaka grubuna trigeminal ganliona %1'lik 1,5ml lidokain enjeksiyonu yapıldı. Placebo grubuna 2ml 0.9 % salin solüsyonu aynı yöntemle enjekte edildi. Hastaların başlangıç VAS ve ağrı frekans değerleri 12 haftalık takip boyunca 4 haftalık periyotta değerlendirildi.

**BULGULAR:** Çalışmaya alınan 76 hastanın 14'ü erkek ,61'i kadın idi. Yaş dağılımı incelendiğinde; Lidokain blokajı yapılan grupta yaş ortalaması  $37,9 \pm 10,1$  placebo grubunda yaş ortalaması  $38,9 \pm 10,5$  olarak bulundu. Hastaların yaşlarının ortanca değeri 38 olarak bulundu. Hastalık süresi incelendiğinde, lidokain blokaj grubunda hastaların tedavi öncesi hastalık süresi  $20,9 \pm 5,7$  ay idi. Placebo grubundaki hastaların tedavi öncesi hastalık süresi  $18,8 \pm 5,7$  ay olarak bulundu. Lidokain blokaj grubunun 12 haftalık takiplerinde 4. 8. ve 12. haftalardaki kontrol zamanında VAS ve ağrı frekansları başlangıç değerleriyle karşılaştırıldığında başlangıç VASve ağrı frekansına göre anlamlı azalmış bulunmuştur (  $p= 0,001$ ). Placebo grubunun takibinde her kontrol zamanındaki VAS ve ağrı frekans değerleri başlangıç değerlerine göre anlamlı olarak azalmıştır (  $p= 0,001$ ). Her iki grup birbiri arasında 4-8 ve 12. haftalarda VAS ve ağrı frekansı açısından karşılaştırıldığında blokaj grubu açısından anlamlı düşüş olduğu saptanmıştır (  $p= 0,001$ ).

**SONUÇ:** Kronik migren rahatsızlığında uygulanan tirgeminal gangliona lidokain enjeksiyonu hastaların ağrı şiddeti ve ağrı sıklığında azalma sağlamaktadır.

**ANAHTAR KELİME:** Kronik migren, Lidokain , Sinir blokajı , Trigeminal sinir

## ABSTRACT

**AIM :** Chronic migraine is a common neurological disorder. The majority of chronic migraines are resistant to drugs such as known triptans, antidepressants, antiepileptics, B-blockers and calcium channel blockers. In recent years, nerve blockages have been treated with local analgesics such as large occipital nerve, supraorbital nerve and sphenopalatin ganglion. Half of treatment-resistant patients received a majority of treatment response. In this study, we aimed to compare the efficacy of trigeminal ganglion blockade and chronic migraine treatment with placebo group.

**MATERIALS AND METHODS :** 76 patients with chronic migraine diagnosis who were admitted to the neurology clinic of Kartal Dr. Lütfi Kırdar Training and Research Hospital between January 2017 and June 2017 were randomized as placebo and case group. In the case group, 1.5ml of 1% lidocaine injection of trigeminal ganglion was performed. A 2 ml 0.9% saline solution was injected into the placebo group in the same manner. Initial VAS and pain frequency values of the patients were evaluated during a 4-week period during 12-week follow-up.

**RESULTS:** Of the 76 patients studied, 14 were males and 62 were females. When age distribution is examined; The mean age of the lidocaine-blocked group was  $37.9 \pm 10$ , and the mean age of the placebo group was  $38, 9 \pm 10.5$ . The median age of the patients was 38 years. When the disease duration was examined, the duration of illness in the lidocaine block group was  $20.9 \pm 5.7$  months before treatment. Patients in the placebo group had a pre-treatment duration of  $18.8 \pm 5.7$  months. When the VAS and pain frequencies were compared with baseline values at the control times of 4th, 8th and 12th weeks in the 12 week follow-up of the lidocaine block group, the initial VAS decreased significantly compared to the pain frequency ( $p = 0.001$ ). Following the placebo group, VAS and pain frequency values at each control time decreased significantly compared to baseline values. When both groups were compared between each other at 4-8 and 12 weeks in terms of VAS and pain frequency, it was found that there was a significant decrease in blocking group.

**CONCLUSION:** The injection of trigeminal ganglion lidocaine applied in chronic migraine causes a reduction in pain intensity and pain frequency in patients.

**KEY WORDS:** Chronic migraine , Lidocain, Nerve blocks , Trigeminal nerve

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Baş ağrısı tarih boyunca en başta gelen sağlık sorunlarından biri olmuştur.Birincil bir baş ağrısı olan ve sık görülen migren ise genetik ve çevresel etkenlerin neden olduğu bir hastalıktır. Migren sadece bir baş ağrısı değildir aynı zamanda nörolojik, gastrointestinal ve otonomik bulguların görüldüğü , araştırılan ve çeşitli yöntemlerle tedavi edilmeye çalışılan önemli bir halk sağlığı sorunudur (1). Migren prevalansı kadınlarda erkeklerden üç kat daha fazladır ve bunların %80'i doğurganlık çağındaki kadınlardır (2).

Migren tanısında Uluslararası Baş Ağrısı Derneği (IHS 2013) ölçütleri kullanılmaktadır. Migren, ailesel özellik gösteren bir hastalıktır .Periyodik, sıklıkla tek taraflı, zonklayıcı baş ağrısı ile karakterize olup çocukluk çağında, ergenlikte veya erken erişkin yaşta başlayabilir, ilerleyen yaşlarda azalan sıklıkta tekrarlar (3).

IHS 2013 ölçütlerine göre aurasız migren tanısı alan hastalarda birçok tedavi yöntemi uygulanmaktadır fakat tam ortadan kaldıracak bir tedavi yöntemi henüz mevcut değildir. İlaçla tedavi en çok başvurulan tedavi yöntemidir.Bugüne kadar antiepileptikler, antidepresanlar vs. profilakside kullanılmıştır fakat tam başarılı olunamamıştır (4). Uygulanan tedavilerle baş ağrısı sıklık ve şiddetinde anlamlı değişim izlenmeyen dirençli migren hastalarında alternatif tedavi yöntemleri geliştirmeye yönelik birçok klinik çalışma yapılmaktadır. Periferik sinir blokları ; oksipital sinir blokajı, tetik nokta enjeksiyonları migrenin tedavisinde gittikçe artan miktarda dikkat çekmektedir. Trigeminal sinir blokajı bugüne kadar birkaç vakada kullanılmış ve olgu sunumu olarak yayınlanmıştır (5).

Yapılan çalışmalara rağmen migren patolojisi tek bir teoriyle hâlâ açıklanamamaktadır. Geçerli teoriler nörojenik, vasküler, hipoksik , otonomik ve trigeminovasküler teorilerdir. Migren vücuttaki ve dış çevredeki ani değişikliklere karşı gelişen nörovasküler bir reaksiyondur (6). Trigeminal sinirin aktivasyonu ve damarlarda vazodilatasyon, nörojenik inflamasyon sonucu migren ağrısı oluşmaktadır. Trigeminal sinirin uyarılması ağrı duyusunu beyin sapı trigeminal nükleus caudalis (TNC) aracılığıyla beyne iletmekte ve nörojenik inflamasyona neden olmaktadır.Bunun sonucunda ağrıya duyarlı yapılardaki kan damarları dilate olmakta ekstrasvazasyon gelişmektedir. Bu vazodila-

tasyon ve ödem perivasküler trigeminal aksonların daha fazla uyarılmasını ve daha fazla ağrıya yol açan kısır döngüyü tetiklemektedir (7).

Bu etyopatogeneze göre baş ağrısına neden olan sinirlere (büyük oksipital, trigeminal) tekrarlayan lokal anestezi enjeksiyonu tedavi seçeneği olabilir. Büyük oksipital ve trigeminal sinirin innerve ettiği bölgelerden gelen afferent yolların kesilmesiyle ağrı yolağının engellenmesi planlanmaktadır (8-12). Bu çalışmanın amacı tıbbi tedaviye dirençli aurasız migren tanılı hastalarda trigeminal sinir blokajı yaparak migren ağrısına yol açan döngüyü kırmak ve bu yöntemin etkinliğini araştırmaktır.

## **2.TEMEL BİLGİLER**

### **2.1 TANIM VE TARİHÇE**

Baş ağrısı insanlık tarihi boyunca en başta gelen sağlık sorunlarından biri olmuştur. Her toplumda, her çağda çok sık olarak insanları etkilemektedir (13). Öyle ki yaşamı boyunca hiç başı ağrı-mamış kişi bulmak güçtür. Başta birinci basamak, nöroloji poliklinikleri olmak üzere hemen hemen her türlü polikliniğe baş ağrısı nedeniyle başvuru çok sıktır. Uluslararası Baş Ağrısı Derneği (International Headache Society: IHS) baş ağrılarını birincil baş ağrıları ve ikincil baş ağrıları olarak sınıflandırmaktadır. Migren, birincil baş ağrıları arasında yer alır. Tanı, baş ağrısının karakteri ve eşlik eden belirtilere dayanılarak konulur (14).

Migren ile ilgili kaynaklar M.Ö. 3000 yılına kadar uzanmaktadır. Hipokrat MÖ 400 yılında migren baş ağrısı öncesinde görsel aura semptomları ve bu hastalıkların kusma sonrası rahatladıklarını belirtmiştir (15).

Aretaeus milattan sonra (M.S.) 2. yüzyılda, sıklıkla başın bir tarafında hissedilen, bulantı ile birlikte olan ve ağrısız dönemlerin takip ettiği bir baş ağrısı tanımlamıştır.

Bergamalı Galen M.S 2.yüzyılda, yarım baş terimini kullanmış ve migren kelimesi buradan türemiştir. Galen ayrıca ağrının beyin omurilik zarları ve kafadaki kan damarların nedeniyle ortaya çıktığını ileri sürmüştür (16).

Tisso 1783’de migrenin diğerk sık görülen baş ağrılarından ayırarak supraorbital nevralkji olarak isimlendirmiştir.

Takip edilen yüzyılda migren için çeşitli vasküler teoriler önerilmiştir. 1700lerin sonlarında Erasmus Darwin, vasodilatasyonun baş ağrısının nedeni olduğunu düşünüyordu. Santrifüj ile baş ağrısının tedavi edilebileceğini öneren Darwin , hastanın santrifüje yerleştirilmesini ve kanın baştan ayağa yönlendirilmesini önermiştir (17).

Migren ilk olarak, 1887 yılında, auralı migren ve aurasız migren olarak Fransız bir kütüphaneci olan Louis Hyacinthe Thomas tarafından, şimdi de kullanılan iki türe ayrılmıştır (18).

1900 yılında Dely, migrenin hipofizin şişmesiyle trigeminal sinire bası yapması sonucunda oluştuğunu ileri sürmüştür. Spitzer 1901 yılında, baş ağrısının tekrarlanan interventiküler foramen blokajı ve sonrasında lateral ventriküllerin genişlemesi ile geliştiğini düşünmüştür.

1930 ‘de John Graham ve Harold Wolff vasküler teoriyi tanımlamışlardır. Bu teoriye göre, intrakraniyal arterlerde vasokonstriksiyon aura belirtilerine ; eksternal ve internal karotis arterinin dallarında aşırı pulsasyon ve genişlemeye bağlı olarak ise baş ağrısı oluşmaktadır 1938 yılında buldukları ergotaminin damar konstriksiyonu üzerinden etkisi ise migrenin vasküler teorisi için kanıt oluşturmuştur (19).

1944 yılında Leao , Olesen ve Lauritzen tarafından nörojenik teori öne sürülmüştür. Aura döneminde Rafe nükleusunda ve lokus seruleusda başlayan deşarjların bölgesel kan akımı azalması yaptığını böylece öne doğru yayılan nöronal depresyon (spreading depresyon) dalgasını oluşturduğunu bildirmişlerdir (20).

Thomas Willis 1963’de , kusmanın eşlik ettiği prodrom bulgularına, şiddetli, periyodik migrenöz baş ağrısı olan bir kadını çok iyi bir şekilde betimlemiştir (21).

Pat Humphrey ve arkadaşları serotoninin baş ağrısını giderebileceği kavramına dayanarak, serotonine benzer yapıda ancak daha kararlı ve daha az yan etkili bir kimyasal bileşik oluşturdular.

Bugün triptanlar olarak adlandırdığımız ilaçların temeli oluşturan bu kimyasal migrenin günümüzdeki tedavisini oluşturmuş ve etki mekanizmalarının aydınlatılmasına yol açmıştır (22).

Bugün migren ve diğer baş ağrılarının anlaşılması, tanısı ve tedavisi açısından önemli çalışmalar yapılmaktadır. Migrenin önleyici tedavisinde yeni tedavi yöntemleri denenmektedir.

## 2.2 EPİDEMİYOLOJİ

Migren toplumda sık olarak görülmektedir. Epidemiyolojik çalışmalara bakıldığında toplumsal ve zamansal değişimler dışında prevalans; yaşa, cinsiyete ve ekonomik duruma göre de büyük farklılıklar göstermektedir. Düşük gelirlielerde ve beyaz ırkta daha fazla olduğu gösterilmiştir. Asyalılarda daha az görülmektedir. Eğitim ve sosyo-ekonomik düzeyi iyi olan kişilerde yüksek oranda tespit edilmiştir (15).

Migren hastaların %80'inden fazlasında 30 yaşından önce başlar . Sıklığı çocukluk döneminde anlamlı bir cinsiyet farkı göstermezken, puberteden sonra kadınlarda görülme sıklığı artmaktadır. Beyaz ırktaki prevalansı erkeklerde %4-8, kadınlarda %13-18'dir (23). 40 yaşından sonra her iki cinsiyette de azaldığı bulunmuştur Migren prevalansındaki cinsiyet farklılıklarının nedeni tam olarak anlaşılmamıştır. Fakat birçok kadında menstruasyon ile ilişkili migrenin olması, genelde gebelikte migrenin hafiflemesi ve doğum kontrol hapı kullanan kadınlarda auralı migrenin artması büyük olasılıkla kadınlardaki hormonların farklılığına bağlı olabileceği düşündürmektedir (24).

2005 yılında Türkiye'de yapılan bir çalışmada nöroloji polikliniğine ayaktan başvuran hastaların 1/3'ünün baş ağrısı yakınmasıyla başvurduğu ve polikliniğe başvuran hastalar içindeki migren prevalansının %24,9 olduğu saptanmıştır. Migren şiddeti ne kadar fazlaysa primer başvuru yakınmasının baş ağrısı olma olasılığının o kadar yüksek olduğu görülmüştür (25).

Ülkemizde Mersin Bölgesi'nde okul çocuklarında yürütülen bir çalışma ise ilköğretim öğrencileri arasında migren prevalansı %10.4 olarak saptanmıştır (26).

Migrene toplumda sık rastlanması ve günlük aktiviteleri engellemesinin yanısıra gerek yapılan ilaç harcamaları ve gerekse işgücü kaybı nedeniyle ortaya çıkan sosyal ve ekonomik sorunların toplumsal açıdan önem kazanmaktadır. Tedavi ve migrene bağlı ve-

rimliliğin azalması sebebiyle migren, Avrupa’da yılda 27 milyar euro maddi kayba neden olmaktadır (27).

### **2.3 MİGREN TANI VE SINIFLAMA**

Migren tanısında en önemli etken, dikkatli ve ayrıntılı hikaye ile tüm olayların zamansal tanımıdır. Bu amaçla hastanın tıbbi öyküsü, ağrının başlangıç yaşı, yerleşimi, özellikleri, ağrı seyri, eşlik eden semptomlar ve nörolojik disfonksiyonların sorgulanması önemlidir.

Klinik ve temel bilime ilişkin araştırma çalışmalarında kavram bütünlüğünü sağlama amacıyla çeşitli baş ağrısı sınıflamaları yapılmıştır. Baş ağrıları ilk olarak 1962 yılında Ad-Hoc Committee tarafından sınıflandırılmıştır (28). Daha sonra bu sınıflamanın yetersiz kalması üzerine 1988 ve 2004’de Uluslararası Baş Ağrısı Derneği (IHS) tarafından yeni sınıflamalar yapılmıştır. Son olarak 2013 yılında Uluslararası Baş Ağrısı Derneği tarafından yeni bir sınıflama yapılmıştır (beta versiyon)(29). Bu son sınıflamaya göre migren 6 ana başlık altında toplanmıştır;

#### ***Tablo-1. 2013 IHS Migren Sınıflaması***

##### 1. Migren

###### 1.1 Aurasız migren

###### 1.2 Auralı migren

###### 1.2.1 Özgün auralı migren

###### 1.2.1.1 Özgün auralı migren

###### 1.2.1.2 Baş ağrısız özgün aura

###### 1.2.2 Basiller migren

###### 1.2.3 Hemiplejik migren

###### 1.2.3.1 Familial hemiplejik migren (FHM)

###### 1.2.3.1.1 Familial hemiplejik migren tip-1 (FHM1)

1.2.3.1.2 Familial hemiplejik migren tip-2 (FHM2)

1.2.3.1.3 Familial hemiplejik migren tip-3 (FHM3)

1.2.3.1.4 Familial hemiplejik migren,diğer

1.2.3.2 Sporadik hemiplejik migren

1.2.4 Retinal migren

1.3 Kronik migren

1.4 Migren komplikasyonları

1.4.1 Migren statusu

1.4.2 İskemi Olmaksızın Dirençli Aura

1.4.3 Migrene Bağlı İnfarktlar

1.4.4 Migrene bağlı epileptik nöbetler

1.5 Olası migren

1.5.1 Olası aurasız migren

1.5.2 Olası auralı migren

1.6 Migrenle ilişkili epizodik sendromlar

1.6.1 Tekrarlayıcı gastrointestinal rahatsızlık

1.6.1.1 Siklik kusma sendromları

1.6.1.2 Abdominal migren

1.6.2 Benign paroksizmal vertigo

1.6.3 Benign paroksizmal tortikollis

## **2.4 MİGREN EVRELERİ**

Bir migren atağında başlıca dört dönem vardır. Baş ağrısından saatler veya günler önce ortaya çıkan prodrom fazı; başağrısının hemen öncesinde yer alan aura fazı; başağrısı fazı ; başağrısının iyileme fazı (15,30).

### **Prodrom;**

Migren hastalarının % 20-% 60'ında başarisından önceki saatler veya günler içinde öncü belirtiler görülmektedir. Hastalar genellikle duygu durumlarında veya davranışlarında ani ortaya çıkan ve psikolojik, nörolojik, genel sistemik özellikler gösterebilen tipik değişikliklerden yakınmaktadır (15,30). Başlıca prodromal semptomlar:

- Hiperaktivite-öfori
- Kontrol edilemeyen esneme-uyku halinde olma
- Depresyon-huzursuzluk
- Bazı yiyeceklere karşı aşırı istek
- Ensede gerginlik hissi-ense sertliği
- Diyare ve konstipasyon
- Sinirlilik, aşırı duyarlılık

Migrenin dört fazında da çeşitli kognitif ve fiziksel belirtiler birbirine benzer oranlarda bildirilmiştir. En sık gözlenen öncü belirtiler, yorgunluk/bitkinlik hissi (% 72), konsantrasyon güçlüğü (% 51) ve ense sertliği (% 50) olarak tanımlanabilir (31).

### **Aura;**

Migren atağının öncesinde, beraberinde veya nadiren sonrasında görülen fokal nörolojik belirtilerin (pozitif veya negatif) bir karışımıdır. Aura belirtileri genellikle 5 ila 20 dakika içinde gelişip sıklıkla 60 dakikadan kısa sürmektedir. Aura görsel, duysal veya motor fenomenler şeklinde olabilir (30). Bazen dil veya beyin sapı işlevlerini de etkileyebilmektedir. Hastalarda bazen birden çok aura tipinin belirtileri görülebilmektedir. . Duysal auralı hastaların çoğunda görsel bir aura da bulunmaktadır. Görsel aura en sık görülen aura tipidir. Sağa veya sola yayılan , değişken derecelerde göreceli bir skotom bırakan, odaklanma noktasına yakın yerleşimli kırık çizgiler şeklinde görülür. Bunlar görme alanı boyunca hareket edip, orta hattı aşabilir. Daha az sıklıkta bir kaynaktan yavaş yavaş yayılan iğnelenme şeklinde vücudun ya da yüzün tek bir tarafında duysal bozukluklar görülür. Duysal auralar; sıklıkla görsel bir aurayı izleyerek ortaya çıkmaktadır. Hastaların neredeyse

% 18'inde motor belirtiler de görülür ve sıklıkla da duysal belirtilerle birlikte; çoğu zaman tek taraflıdır. Aura motor güçsüzlüğü de içeriyorsa bu durum ailesel hemiplejik migren ya da sporadik hemiplejik migren olarak isimlendirilir (15,29,32,33). Hastaların % 17-20'sinde konuşma bozuklukları bildirilmiştir. Aura 40 yaşın üstünde başlamışsa, negatif özellikler baskınsa ya da aura uzamış ya da çok kısa ise migren dışı nedenler dışlanmalıdır (34)

### **Baş ağrısı;**

Tipik olarak tek taraflı, zonklayıcı, orta-ağır şiddette ve fiziksel aktivite ile şiddetlenen bir ağrı şeklinde bildirilmektedir. Başlangıçtan itibaren iki yanlı olabilir veya tek taraflı başladıktan sonra diğer tarafa yayılabilir. Baş ağrısı gündüz ve gece her zaman ortaya çıkabilse de, genelde sabaha karşı ile öğlen arasında başlamaktadır. Yavaş yavaş başlayıp, 2-12 saat içinde maksimum şiddete ulaşarak atağa dönüşüp, sonra da azalarak geçmektedir. Tedavi edilmemiş bir migren atağının ortalama süresi 24 saattir ve erişkinlerde 4-72 saat arasında, çocuklarda ise 2-72 saat arasında değişebilmektedir. Hastaların % 85'inde ağrı zonklayıcı olarak tanımlanmakta, sıklıkla fiziksel aktivite veya başın basit hareketleri ile şiddetlenmektedir (35,36). Hastaların yine % 90'ında bulantı olmasına rağmen, ancak yaklaşık üçte birinde kusma görülmektedir (34-36). Çoğunda fotofobi, fonofobi ve osmofobi belirtilmektedir. Baş ağrısı sırasında görülebilecek diğer sistemik belirtiler arasında bulanık görme, burun tıkanıklığı, iştahsızlık, açlık, tenezm, diyare, karın arıları, poliüri ve ardından da atak sonrasında idrar miktarında azalma, solukluk, daha seyrek olarak kızarıklık, sıcak veya soğuk hissetme ve terleme yer alabilmektedir. Depresif semptomlar, yorgunluk, kaygı, sinirlilik ve huzursuzluk, başta boşluk hissi şeklinde baş dönmesi olabilir (34).

### **Aurasız Migren (Yaygın Migren, Hemikraniya Simpleks)**

**Tanımı:** Ataklar şeklinde ortaya çıkan, 4-72 saat süren, genellikle tek taraflı, zonklayıcı, orta veya şiddetli, günlük bedensel hareketlerle artış gösteren, fotofobi, fonofobi, bulantı ve kusmanın eşlik ettiği tekrarlayıcı bir baş ağrısı hastalığıdır (29-37).

### **AURASIZ MİGREN TANI ÖLÇÜTLERİ**

- A. B-D ölçütlerine uyan en az 5 atak varlığı
- B. 4-72 saat süren baş ağrısı atakları (tedavi edilmiş olsun ya da olmasın)
- C. Baş ağrısı atakları aşağıdaki özelliklerden en az ikisini taşımalıdır:

1. Tek taraflı
  2. Zonklayıcı özellikte
  3. Orta ya da ağır şiddetli
  4. Günlük bedensel hareketlerle şiddetlenme (yürümek, merdiven çıkmak gibi)
- D.** Baş ağrısı sırasında aşağıdakilerden en az birisi bulunmalıdır:
1. Bulantı ve /veya kusma
  2. Fotofobi ve fonofobi
- E.** Başka bir organik hastalık işareti olmamalı

### **AURALI MİGREN TANI ÖLÇÜTLERİ**

**A.** B-D kriterlerini dolduran en az iki atak

**B.** Bir veya daha fazla tam düzelen aura semptomu

1. Görsel
2. Duysal
3. Konuşma ve/veya dil
4. Motor
5. Beyinsapı
6. Retinal

**C.** Aşağıdakilerden en az ikisi

1. Homonim görsel belirtiler ve/veya tek yanlı duysal belirtiler
2. En az bir aura semptomu 5 dakika veya daha uzun sürede yavaş yavaş gelişir ve/veya farklı aura belirtileri 5 dakika veya üzerindeki sürede ardı ardına oluşur
3. Her bir belirti 5 dakika veya üzerinde ve 60 dakika veya altında devam eder
4. Baş ağrısının aurayı takiben 60 dakika içerisinde ortaya çıkması

**D.** Başka bir bozukluğa bağlanamaması

### **İyileşme;**

Bu dönemde ağrı azalır ve zamanla kaybolur. Hasta kendini yorgun, tükenmiş, huzursuz ve kayıtsız hisseder. Konsantrasyon güçlüğü, kafa derisinde hassasiyet, duygu durum değişiklikleri görülebilir. Bazı hastalarda ataktan sonra öfori , bazılarında ise depresif duygu görülebilir (15,34).

## 2.5. MİGREN KOMPLİKASYONLARI

ICD 2013 beta versiyon sınıflaması ile migren komplikasyonları dörde ayrılmaktadır (29).

1. Status migren
2. Infarktsız ısrarlı aura
3. Migrenöz infarkt
4. Migren aurası ile tetiklenen epilepsi

Migren statusu, tedavi edilmiş veya edilmesin 72 saatten uzun süren ve hastayı güçsüz bırakan migren ataklarıdır. Aurasız migreni olanlarda görülür. Bu hastalarda ilaç aşırı kullanımı araştırılmalıdır (15).

Infarktsız ısrarlı aura, aura semptomlarının bir haftadan uzun sürdüğü , radyolojik olarak serebral infarkt kanıtı olmayan hastalardır. Bu aura görsel, duyuşsal ya da motor olabilir (38).

Migrenöz infarkt, auralı migreni olan bir hastada, kalıcı nörolojik bulgular ve infarkt gelişimi ile karakterizedir. Önceki auralı migren atakları ile arasındaki fark aura semptomlarının 60 dakikadan uzun sürmesi ve görüntüleme ile infarktın gösterilmesidir (39).

Klasik migren aurası ile tetiklenen epileptik nöbet genelde jeneralize tonik klonik nöbettir. Nöbetten hemen önce ciddi migren atağı geçirirler. Hastaların nöbetten bağımsız klasik migren atakları vardır. Genelde çocuklarda ve adölesan çağda görülür (40).

## 2.6 MİGREN TETİKLEYİCİLERİ

Migrenli kişiler bazen nedensiz olarak baş ağrısı ataklarının ortaya çıktığını ifade ederler. Bununla birlikte atağı davet eden çoğunlukla iç (hormonal değişimler gibi) veya dış (koku, hava değişimi gibi) bir veya birkaç tetikleyici neden bulunur. Her migrenli, tetikleyicilere aynı derecede duyarlı olmayabilir (41).

## **Migrende potansiyel tetikleyici etkenler**

### · Hormonal:

- o Menarş
- o Adet görme
- o Gebelik
- o Doğum
- o Doğum kontrol ilaçları
- o Menopoz
- o Östrojen replasman tedavisi

### · Diyetle ilişkili:

- o Tiramin içeren yiyecekler
- o Nitrit içeren yiyecekler
- o Turunçgiller
- o Alkol
- o Monosodyum glutamat
- o Aspartam
- o Öğünlerin atlanması ya da geciktirilmesi
- o Çikolata

### · Psikolojik:

- o Sıkıntı üzüntü gibi psikolojik etkenler
- o Depresyon
- o Çoşku ya da beklenti

### · Fiziksel-çevresel:

- o Parlak ışıklar
- o Floresan ışığı
- o İklim değişimleri
- o Basınç değişiklikleri

### · Uyku:

- o Uykusuzluk ya da aşırı uyuma

### · İlaçlar:

- o Nitrogliserin o Histamin o Reserpin o Hidralazin o Ranitidin o Östrojen

### · Önemsiz etkenler:

- o Kafa travması
- o Ağır hareket, egzersiz
- o Yorgunluk

## 2.7 BAŞAĞRISINA NEDEN OLAN YAPILARIN ANATOMİSİ

Baş ağrısına neden olan birçok yapı bulunmaktadır ancak beyin parankimi bu yapıların arasında yer almamaktadır. Bunun yanında meninksler, meningeal kan damarları ve geniş serebral arterler ve venler büyük oranda innerve edilmektedirler .Bu yapıların uyarılması ile baş ağrısı şikâyeti ortaya çıkabilmektedir. Bunlara ilave olarak servikal yapılar ve paranazal sinüsler de baş ağrısına yol açabilen yapılar arasında yer almaktadırlar.

Başın duysal innervasyonu trigeminal sinir ve üst servikal spinal sinirlerle sağlanmaktadır. Beşinci kafa çifti olan trigeminal sinir trigeminal gangliyondan kaynaklanmaktadır ve yüz, oral, nazal kavite ve kafatasının büyük bir kısmının somatik duysal bilgilerini santral sinir sistemine iletmektedir.

Trigeminal sinir üç tanesi duyu, bir tanesi motor olmak üzere toplam dört adet çekirdeği bulunmaktadır. Duyu çekirdekleri birbirinin devamı şeklinde olup, yukarıda mezensefalondan aşağıda bulbusa dek devam eder.

Trigeminal sinirin duyu çekirdekleri:

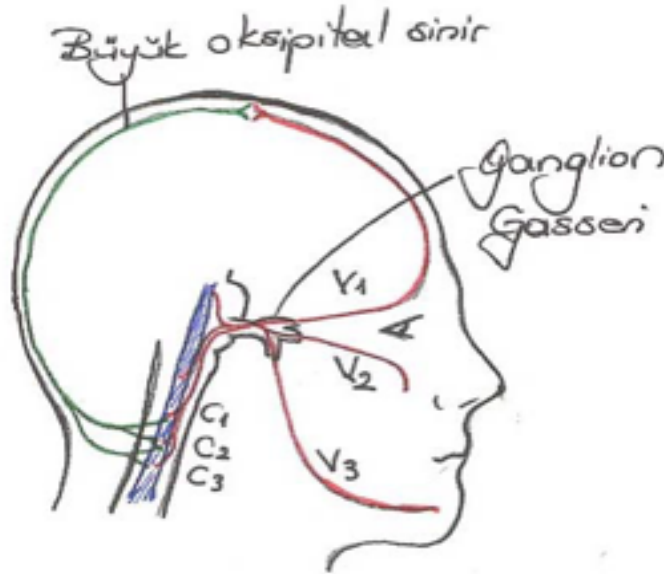
- 1. Mezensefalik çekirdek:** Çiğneme ve göz kaslarından gelen proprioseptif duyuyu alır
- 2. Esas duysal çekirdek:** Ponstadır. Baş ve boyundan gelen dokunma ve iki nokta ayırt etme (diskriminasyon) duyusunu alır.
- 3. Spinal çekirdek:** Ponstan omuriliğin üst segmentlerine kadar uzanır. Yüz, ağız, dil 2/3 ön kısmından gelen ağrı ve ısı duyusunu alır.

Trigeminal sinirin duysal ganglionu Gasser ganglionudur. Trigeminal sinirin, gasser gangliyonuna bilgi taşıyan üç ana dalı bulunmaktadır. Trigeminal gangliyon trigeminal sinirin duysal dalları ile bilgileri trigeminal sistemin ana duysal çekirdeği olan trigeminal kaudal çekirdeğe aktarır. Kaudal çekirdek alt medulla ve üst servikal spinal bölgede yer alır. Oftalmik dalı (V1) üst göz ka-

pağının, gözün, burun kemerinin ve kafatasının bir kısmının duyuşal bilgilerini almaktadır.

Maksiler dalı (V2) alt göz kapağının, burnun alt kısmının, yanakların üst bölümü, üst dudaklar ile çene ve damağın bir kısmının; mandibuler dalı (V3) ise alt dudakların, çenenin alt kısmı ile yüzün ve yanakların alt bölgesinin, dilin ve kulakların ön kısmının duyuşal innervasyonunu sağlamaktadır (42). Trigeminal duyuşal sistem ayrıca sinüs kavitelerinin, meninksin ve serebral venler ile arterlerin de innervasyonundan sorumludur.

Beyin parankiminde duyuşal innervasyon bulunmadığı için hissizdir. Başın arka kısmı duyuşal innervasyonunu büyük oksipital (2. servikal sinir arka dalı), küçük oksipital (2. servikal sinir ön dalı), büyük aurikuler (2. ve 3. servikal sinir ön dalı) sinirden ve üst servikal spinal köklerden almaktadır. Trigeminal kaudal çekirdekte trigeminal ve servikal afferentlerin duyuşal bilgileri arasında çift taraflı konverjans bulunması nedeniyle, trigeminal aktivasyon klinik olarak hem baş hem de boyun ağrısı şeklinde görülebilmektedir, servikal sinir-kök aktivasyonu da hem boyun hem de frontal baş ağrısı şeklinde ortaya çıkabilmektedir (43) (Şekil 1).



**Şekil 1.** Trigemino servikal sistem

Bu anatomik bilgiye göre servikal kaynaklı baş ağrılarında sorumlu olabilecek yapılar üst 3 servikal spinal sinir tarafından innerve olan yapılardır. Bu yapılar aşağıda belirtilmiştir.

Üst Üç Servikal Spinal Sinirden İnnerve Olan Yapılar:

- Atlanto-oksipital eklem
- Median ve lateral atlantoaksiyal eklemler ve ligamanları
- C2–3 faset eklemi
- C2–3 intervertebral disk
- Vertebral arter
- Suboksipital, üst posterior boyun kasları ve üst prevertebral kaslar
- Trapezius ve sternokleidomastoid kasları
- Spinal dura mater ve posterior kraniyal fossa durası

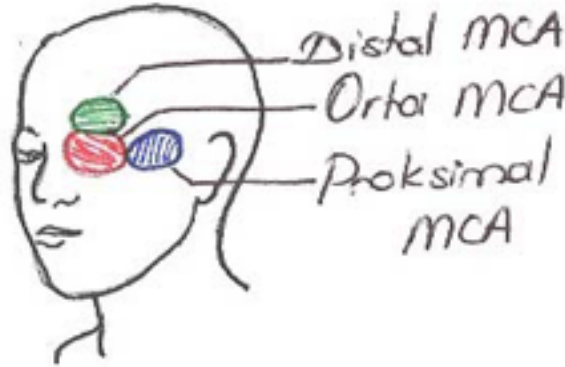
Önceleri saf motor sinir olduğu zannedilen C1 spinal sinirinin, ektojik duyusal ganglionu olduğu gösterildi. Dorsal ramusu aracılığıyla suboksipital üçgeni innerve etmektedir. C2 spinal siniri median ve lateral atlantoaksiyal eklemlere ve çeşitli boyun kaslarına (prevertebral, sternokleidomastoideus, trapezius, semispinalis ve splenius kaslarına), posterior kraniyal fossa durasına ve üst spinal kanala duyusal innervasyon verir. C2 ve C3 birlikte faset eklemler ve komşu segmentlerdeki duyusal innervasyondan sorumludur. Semispinal kası C3 spinal sinir tarafından innerve edilir. Atlantoaksiyal ligament ve spinal kanalın dura materini C1-C3 spinal sinirinden kaynaklanan sinuvertebral sinirlerce innerve edilir. Servikal kaslar ve onların kemiğe yapışma yerleri, intervertebral eklemleri ve diskleri, ligamanları, sinirleri ve sinir kökleri servikojenik baş ağrısının muhtemel ağrı kaynaklarıdır.

### **2.8.1. Kan Damarları**

Migren, yıllar boyunca vasküler baş ağrısı olarak adlandırılmıştır. Migren patogenezinde kan damarları bir miktar rol oynamaktadır ancak şu anda bilinmemektedir ki serebral vasküler değişiklikler nöronal aktivasyona ikincil olarak gelişmektedir. Beynin kanlanmasını sağlayan vasküler yapıların büyük bir kısmı trigeminal sinir tarafından innerve olmaktadır ve bu nedenle kraniyal arterial manipülasyon baş ağrısına neden olabilmektedir. İnternal karotis arterin intrakraniyal segmenti ile orta ve ön serebral arterin proksimal 2 santimetresi, stimüle edilen arterial segment tarafında göz ağrısı, alın ve şakak rahatsızlığına yol açmaktadır. Orta meningeal arter distansiyonu aynı taraf retro-orbital ve şakak bölgesinde ağrı oluşturmaktadır. Vertebral arter irritasyonu oksipital bölgede ağrıya neden olabilmektedir. Son zamanlarda arteriovenöz malformasyon embolizasyon işlemi esnasında serebral

arter ağrı yayılım paternleri gösterilebilmektedir. Nichols ve arkadaşları (44), distal internal karotis arterin ve proksimal orta serebral arterin (MCA) balon distansiyonu ile ağrının aynı taraf lateral kantusun komşuluğunda ve zigomatik kavsin hemen yukarısındaki 3–5 cm.lik bölgede; MCA'nın orta bölümünün distansiyonu ile ağrının retro-orbital bölgede hissedildiğini bildirmişlerdir. Gözün üst kısmındaki 2–3 cm.lik alandaki ağrı ise aynı taraf MCA'nın distal üçte birinin dilate edilmesi ile gelişmiştir (Şekil 2).

Nichols ve arkadaşları (45) ayrıca vertebral arter ve baziler arter balon distansiyonu esnasında ağrı yayılım paternlerini de kaydetmişlerdir. Vertebral arterin foramen magnum seviyesinde distansiyonu ile aynı taraf oksipital bölgeden omuza doğru yayılan; foramen magnum ile vertebral baziler bileşke arasındaki seviyedeki distansiyonu ile aynı taraf kulak arkasında, mastoid hizasında ve boynun üst kısmında ağrı gelişmiş. Üst vertebral arter distansiyonu ise boynun posterolateralinde ve posterior aurikuler bölgede ve hatta yanak, alın ve gözün lateral ve inferior kısmında ağrıya neden olmuştur. İnférieur baziler arter distansiyonundan sonra vertekste, boyunda, posterior aurikuler bölgede ve oksiputta rahatsızlık hissedilmiştir.



**Şekil 2.** MCA ağrı yayılım paternleri

Martins ve arkadaşları, endovasküler girişimler (embolizasyon veya balon dilatasyonu) sırasındaki ağrı yayılımlarını bildirmişlerdir (46). Buna göre tüm hastalarda ağrı, işlemin yapıldığı damar ile aynı taraflı ve fokal olarak izlenmiş. MCA ve subkortikal arter stimülasyonu şakaklarda veya supraorbital bölgede ağrı oluşturmuş.

Vertebro-baziler dolaşımdan kaynaklanan ağrı gözde ve medial frontal ve medial suprasilier bölgede hissedilmiş. Bu durum, ağrının vertebro-baziler arteriel sistem distansiyonu ile boyunda ve oksipital bölgede hissedildiğini bildiren daha önce yapılmış olan çalışmalarla uyumsuzdur. Perikallosal arter manipülasyonu parietal bölgede rahatsızlık oluşturmuştur. Fisher, klinik olarak arteryel oklüziv sendromları olan hastalardaki ağrı yayılım paternlerini bildirmişlerdir (47). İnternal karotis arter tıkanıklığı aynı taraf alın bölgesinde, MCA tıkanıklığı altında ve retro-orbital bölgede, vertebral veya baziler arter oklüzyonu oksipital yayılan ağrıya neden olmaktadır (48). Arteria karotis interna disseksiyonları sıklıkla yüz, boyun veya baş bölgesinde ağrı ile prezante olmaktadır. İnternal karotis arter disseksiyonlarının en sık bulgusu olan baş ağrısı hastaların yaklaşık %84'ünde gözlenmektedir. Baş ağrısı; sıklıkla tek taraflı ve fokaldır, en sık olarak başın ön kısmında, orbitada veya periorbital bölgede gelişmektedir. İnternal karotis arter disseksiyonlarının yaklaşık %30' unda yüz ağrısı ortaya çıkmaktadır. Vertebral arter disseksiyonunun en sık bulgusu ise boyun ve baş ağrısıdır. Baş ağrısı sıklıkla oksipital bölgede ve çoğunlukla boyun ağrısı ile birlikte gelişmektedir.

### **2.8.2. Serebral Venler ve Sinüsler**

Wolf, serebral arterlerde olduğu gibi serebral venlerin de ağrı yayılım paternlerini tanımlamıştır (49). Superior sagittal sinüs stimülasyonu ilginç olarak arterial kaynaklı ağrıya göre daha az şiddette ve frontal-temporal bölgelerde daha yaygın ağrıya yol açmaktadır. Daugaard ve arkadaşları, sefalik venlerin migren patogenezinde oynadıkları rolü araştırmışlardır (50). Daugaard'a göre eğer migren patogenezinde venöz sistemin etkisi söz konusu ise migren atağı sırasında venöz dilatasyon ağrılı olmalıdır. Queckenstedt manevrası (juguler vene kompresyon) hem intra- hem de ekstrakraniyal venlerde dilatasyona neden olmaktadır. Hastalara baş ağrısı sırasında 10 saniye süre ile Queckenstedt manevrası veya plasebo bir manevra (sternokleidomastoid kası üzerine kompresyon) uygulanmış. Baş ağrısının şiddetlenmesi açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamış. Buna göre araştırmacılar, migren patogenezi üzerinde kranial venöz sistemin önemli bir rol oynamadığı sonucuna varmışlardır. Ancak yüksek oranda trigeminal sistem tarafından innerve olan venöz yapılar uyarıldığında baş ağrısına neden olabilmektedirler. Günümüzde venöz sistemden kaynaklanan ağrı yayılım paternleri arterial sistem kadar net olarak aydınlatılamamıştır.

### 2.8.3. Meninksler

Meninksler büyük oranda trigeminal afferentlerce innerve edilmektedirler. Nörovasküler ekstrasvazasyona bağlı olarak gelişen meningeal irritasyonun, migren ağrısının gelişiminde belirgin rol oynadığına inanılmaktadır. Örneğin enfeksiyöz menenjit gibi bir nedenle gelişen diffüz meningeal irritasyon yaygın, başın tümünde ağrıya yol açmaktadır. Meningeal sistemin belli bölgelerinin stimülasyonu ile gelişebilecek ağrı yayılım paternleri hakkında çok az literatür bilgisi bulunmaktadır. Primer beyin tümörü bulunan hastaların yaklaşık %30' unda baş ağrısı yakınması bulunurken, leptomeningeal metastaz saptanan hastalarda ise baş ağrısı oranları %75' lere kadar çıkabilmektedir (51).

### 2.8.4. Servikal Omurga

Baş ağrısı patogeneğinde servikal omurganın etkileri, her geçen gün daha büyük önem kazanmaktadır. Servikal kökler ve büyük oksipital sinir tarafından innerve edilen deri dokusu gibi boyun yapılarının uyarılması ile frontal bölgede baş ağrısı ortaya çıkabilmektedir. Boyun paraspinal kaslar ve servikal ligamanlar ve eklemler üst servikal spinal köklerinden innerve olmaktadır. Servikal kökler, trigeminal kaudal çekirdek ve üst C2–3 servikal segmentlerini kapsayan trigeminoservikal komplekse ulaşırlar. Spinal C2 kökü bu sistemin primer afferentidir ve periferde büyük oksipital sinir ile temsil edilmektedir. Dural ve servikal afferentlerin her ikisi de trigeminal kaudal çekirdekte birleştikleri için, klinik olarak boyun patolojileri baş ağrısı olarak hissedilebilirken, dural patolojiler veya irritasyon boyunda ve suboksipital bölgede ağrıya (tipik migren ağrısı lokalizasyonu göz veya göz çevresi ve oksipito nuchal bileşke bölgesidir) neden olabilmektedirler (52). Bogduk, başa yayılan servikal spinal ağrı kaynaklarını belirtmiştir ki, bu spinal yapılar üst üç servikal spinal sinir tarafından innerve olmaktadır (53). Bu yapılar median ve lateral atlantoaksiyal eklem,atlanto-oksipital eklem, C2–3 faset eklemi ve suboksipital ve üst posterior boyun kasları, üst prevertebral kaslar, C2–3 diski ve trapezius ve sternokleidomastoid kaslarından oluşmaktadır .

Kronik günlük baş ağrısı olan ve standart tedavi yöntemlerine yanıtız olan hastalarda sıklıkla altta servikojenik sendromlar bulunmaktadır. Servikal irritasyon bir kez tedavi edildiğinde (oksipital sinir bloğu ve servikal faset enjeksiyonu) kronik günlük baş ağrısı ortadan kaldırılabilmektedir.

mektedir. Bazı hekimler C3 seviyesi atındaki irritasyonların baş ağrısına yol açamayacağına inanırlarken, bazıları ise C5 disk herniasyonunun dahi baş ağrısına yol açabileceğini savunmaktadırlar.

### **2.8.5. Nazal ve Paranasal Yapılar**

Migrene bağlı gelişen baş ağrısı hastalar tarafından birçok kez sinüs ağrısı olarak yorumlanmıştır.

Bunun sebebi hem migrende, hem de sinüs kavitesi enflamasyonunda ağrı yerleşimlerinin aynı olmasıdır ve bunun nedeni ise migren ağrı sistemi ile sinüs kavitesinin innervasyonunun trigeminal sinir tarafından gerçekleşmesidir. Sinüs kaviteleri; frontal, etmoid, maksiler ve sfenoid sinüslerden oluşmaktadır. Innervasyonları açısından bakıldığında; frontal sinüs V1 (supraorbital ve supratrokleer dalları), maksiler sinüs V2 (büyük palatin sinir ve infraorbital sinir dalları), etmoid sinüs V1 (sinüs kavitesinin üst kısmı) ve V2 (sinüs kavitesinin alt kısmı) ve sfenoid sinüs V1 ve V2 sinirlerinden innerve olmaktadır. Nazal septumun üst kısmı V1, alt ve orta bölümü V2 tarafından innerve edilmektedir (54). Paranasal kavitede enflamasyona neden olan herhangi bir patoloji ki bunlar arasında enfeksiyon, polipler, tümörler ve nazal deviasyon ve septum arasındaki anormal temas sayılabilir ve bu patolojiler teorik olarak başa yayılan ağrıya neden olabilmektedirler.

## **2.8. MİGREN GENETİĞİ VE FİZYOPATOLOJİSİ**

Migren santral sinir sisteminin değişik uyaranlara verdiği bir santral yanıttır. Hastaların bu uyaranlar için eşiği düşüktür. Bu eşik genetik olarak belirlenmektedir. Ayrıca birçok faktör bu eşik üzerinde etkilidir.

Yapılan pek çok çalışma ile migrenin ailesel geçiş özellikleri, ikizler arasında migren birlikteliği ve migrenin belli kromozom bölgelerine bağlantı gösterip göstermediği incelenmiştir. Kontrollü çalışmalar migrenli bireylerin akrabaları arasında ailesel migren riskinin artmış olduğunu göstermektedir. Aurasız migrenli kuşağın birinci dereceden akrabalarında risk 1,9 kat artmışken auralı migrenlilerde riskin 4 kat arttığının bulunması auralı migrende genetik etkinin daha güçlü olduğunu göstermektedir (55).

Familiyal hemiplejik migrenle (FHM) ilgili yapılan çalışmalarda ise iki tip FHM belirlenmiştir. FHM1’de kromozom 19q’da CACNA1A geninde anormal mutasyonlar, FHM2’de ise kromozom 1q21-23’te ATP1A2 geninde mutasyon vardır. CACNA1A gen mutasyonu P/Q tip kalsiyum kanalında işlev bozukluğuna neden olmaktadır . Gelecekte bu kanala spesifik antagonistler geliştirilebilmesi tedavi seçeneklerini arttıracaktır (56,57).

Migrenli olgularda özellikle tromboza yatkınlık yaratan gen mutasyonları olmak üzere bazı genler üzerinde incelemeler yapılmıştır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) ve metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) polimorfizminin ve mutasyonlarının, migrene yatkınlığı arttırdığı yönünde çeşitli çalışmalar bulunmaktadır .Türk popülasyonunda migrenlilerde Faktör V Leiden, protrombin G20210A, MTHFR C677T mutasyonları ile ADE insersiyon/delesyon polimorfizmi sıklığının araştırıldığı bir çalışmada, ADE D/D genotipinin migren için bir risk faktörü, ADE I/D genotipinin ise migrenlilerde beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG)’de görülen hiperintens lezyonlar açısından risk faktörü olabileceği bulunmuştur (58,59).

Migren atağı başlangıç, atak ve düzelme olmak üzere üç ana bileşenden oluşmaktadır. Birinci evrede; prodromal belirtiler tanımlamaktadır. Bu bulgular hipotalamus kaynaklı gibi görünmektedir. Hipotalamusun suprakiazmatik nükleusu sirkadiyen ritmleri düzenleyen iki ana merkezden biridir ve migrenin çok önemli bir özelliği olan periyodikliğinden sorumlu olduğu düşünülmektedir (60).

İkinci evrede; migren aurasının başlamasıyla ortaya çıkmaktadır. Klinik gözlemler, nörogörüntüleme çalışmaları ve kan akım ölçümleri migren aurasının serebral korteksten kaynaklandığını göstermektedir Migren aurası korteks boyunca yaklaşık 2–3 mm/dak hızla ilerleyen beyin kan akımı azalması (oligemi) ile ilişkilidir (61). Kan akımındaki değişiklikler genellikle oksipital bölgeden başlar, ardından beyin kan akımındaki azalma alanı genişleyerek bütün hemisferi dahi içine alabilir. Azalmış kan akımı alanı herhangi bir serebral arter dağılımına uymaz, fakat kortikal hücresel yapı-

da iskemiye gitmeyen major bir değişikliğe varana kadar (örn.santral sulkusta) belirgin bir dalga şeklinde orta ve arka serebral arterlerin suladığı alanlardan geçer (62).

Migrenlilerde özellikle oksipital loblarda olmak üzere, sistemik ve beyin magnezyum eksikliğinin varlığını destekleyen kanıtlar vardır . Normalde magnezyum mitokondri oksidatif metabolizmasını kuvvetle eşleşmiş bir durumda olmasını sağlar. Magnezyum aynı zamanda N-Metil D-Aspartat (NMDA) reseptörlerinin “gating”inde önemli bir rol oynar. Magnezyum eksikliği mitokondriyal oksidatif metabolizmada anormalliğe neden olarak NMDA fonksiyonunda artışa yol açar (63,64) Bu durum iyon dengesinde kayıp sonucu nöronal polarizasyonda kararsızlığa neden olur. Bunların sonucu nöronal hipereksitabilite gelişecek ve spontan depolarizasyon için eşik düşecektir. Böylece kortikal yayılan depresyona duyarlılıkta artışla birlikte trigeminal vasküler sistemde periferik sensitizasyon oluşacaktır (62-65).

Yayılan depresyonu, yayılan bir depresyon dalgasının izlediği yayılan bir aktivasyon olarak tanımlamak daha uygun olacaktır. Bu tanım klinikte gözlenen “pozitif” görsel “parıltılardan” sonra ortaya çıkan “negatif” görsel skotomları veya pozitif duyuşsal (parestezi) belirtilerin ilerleyişini desteklemektedir (66,67). Bu kuram fokal hipereminin neden yayılan oligemiden önce olduğunu açıklayabilir. Bütün bu bulgular birlikte ele alındığında kan damarları genişliği ve kan akımındaki değişikliklerin spontan depolarizasyona yatkınlık ve artmış nöronal eksitabilite tarafından tetiklenen bir primer nöronal olaya bağlı olabileceğini düşündürür. Bu durum mitokondri işlev bozukluğunun neden olduğu enerji metabolizmasındaki bozukluğa bağlı uzun süreli hipometabolizma ile sonlanır. Bu hipotez migrenlilerin oksipital korteksinde proton MRS incelemesinde interiktal laktat düzeylerinde artış bulunmasıyla desteklenmiştir (68).

Migren aurası ile baş ağrısı arasındaki bağlantı migren görsel aurası ile ilişkili kortikal yayılan depresyonun (CSD), trigeminovasküler afferentleri aktive ederek baş ağrısı gelişimi ile uyumlu bir seri kortikal ve meningeal olayı başlattığını ortaya koymuştur (65)

Pek çok dolaylı kanıt serotonin ve migren arasında bir ilişki bulunduğunu düşündürmektedir. Migren atağının başlangıcında trombositlerdeki 5-HT düzeyinin hızla düştüğü ve idrarda sero-

toninin balıca metaboliti olan 5-hidroksiindolasetikasit atılımının arttığı bilinmektedir (69). Ayrıca 5-HT düzeyinin azalması migren atağını başlatabilirken, intravenöz 5-HT ile akut migren atağı sonlandırılabilir. 5-HT reseptörleri en az üç değişik moleküler yapı eklinden oluşmaktadır. İnsanlarda 5-HT<sub>1</sub> reseptörünün en az beş alt tipi vardır ve çeşitli triptanlar bu reseptör alt tiplerinin bazılarında etkilidir. 5-HT<sub>1B</sub> ve 5-HT<sub>1D</sub> reseptörlerine agonist etkileri, triptanların etkileri ile en fazla ilişkili gibi görünür.

Trigeminal sinir oftalmik dalı aracılığı ile pia, araknoid ve dura materdeki damarları, intrakranial damarların proksimalini yoğun bir biçimde innerve etmektedir. Trigeminal aksonların ve ağrı duyusunu taşıyan reseptörlerin damar çevresindeki yerleşimi nedeniyle meninksler ve büyük damarlar ağrıya duyarlı iken trigeminal inervasyondan yoksun beyin parankiminde ağrı duyusu bulunmamaktadır. Küçük çaplı trigeminal sinir liflerinin bir kısmının aksonal dallanma nedeniyle hem pia-araknoid (orta serebral arter) hem de dural damarları(orta meningeal arter) innerve etmektedir. Trigeminal vasküler sistem aktive olunca, impulslar C2-C3'ün dorsal boynuzuna uzanan trigeminal sinir kaudal çekirdeğinin (TNC) lamina I ve II'sindeki birinci sinapsa doğru santral olarak iletilir. TNC'deki nöronların aktivasyonu, c-fos gen aktivitesinde artışa yol açarak klinikte daha fazla ağrıya neden olur. Beyin sapı nosiseptif çekirdeklerinin sensitizasyonu, nörojenik inflamasyon sürecinden önce veya eş zamanlı olarak oluşur (70). Ağrı duyusu TNC'den çıkarak beyin sapında orta hattı çaprazlayıp trigeminal lemniskusu oluşturarak talamus ventroposteromedial çekirdeğinde sonlanır, daha sonra birincil somatosensoriyel korteks ve singulat kortekse ulaşır. Ağrıya eşlik eden afektif ve emosyonel durumdan ise parabrakial nükleus, talamusun intralaminar nükleusu, amigdala ve insuler korteksi içine alan farklı bir yolağın aktivasyonu sorumludur (71).

Şimdiye kadar bahsedilen santral iletimin dışında, nöropeptitlerin de geniş dallanmış perivasküler trigeminal akson terminallerinden antidromik olarak salındıkları bilinmektedir. P maddesi, kalsitonin gen ilişkili polipeptit (CGRP) ve nörokinin A'da dahil olmak üzere bu nöropeptitler ağrı impulslarının santral iletimi ile sonlanan nosiseptif afferentleri aktive edebilen nörojenik bir inflamatuvar süreci başlatırlar. Nörojenik inflamasyon vazodilatasyon, mikrovilli ve vakuol oluşumu ile vasküler endotel aktivasyonu, dural damarlardan çevre dokuya plazma proteini sızmasındaki artış,

platelet agregasyonunda artış, mast hücresi degranülasyonu ve lokal hücrel immün yanıtın aktivasyonundan ibarettir (72-74).

Migren atağı sırasında eksternal juguler ven kanında CGRP miktarı artarken substance P miktarı artmamaktadır. Bu veriler auralı ve aurasız migrende trigeminovasküler nöronların aktivasyonunu açıkça göstermektedir. insanlarda baş ağrısı sırasında sumatriptan verilmesi ile ağrılarının gerilemesine paralel olarak CGRP düzeyleri azalmaktadır; deney hayvanlarında da trigeminal ganglion stimülasyonu sırasında da benzer gözlemler elde edilmiştir (65).

Migren patogenezinde beyin sapı mekanizmalarının önemi her zaman için vurgulanmaktadır. Yapılan PET çalışmalarında migren ağrısı sırasında kortikal yapılar ve beyin sapında bölgesel kan akımında artış saptanmıştır. Sumatriptan baş ağrısını ve ilişkili belirtileri giderirken beyindeki bölgesel kan akımı artışını da geriletmiş, ancak beyin sapındaki bölgesel kan akımı artışının devam ettiği gözlenmiştir. Baş ağrısının geçmesine rağmen beyin sapındaki bölgesel kan akımı artışının devam etmesi, bu aktivasyonun endojen anti-nosiseptif sistemdeki aktivite artışının dışında veya en azından ona ek olarak başka faktörlere de bağlı olabileceğini ve beyin sapındaki merkezin migren atağının bütünlüğünü salıyor olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca aktivasyonun sürmesi sumatriptan ile belirtilerin giderilmesine rağmen, neden başarısız olduğunu açıklamaktadır (75).

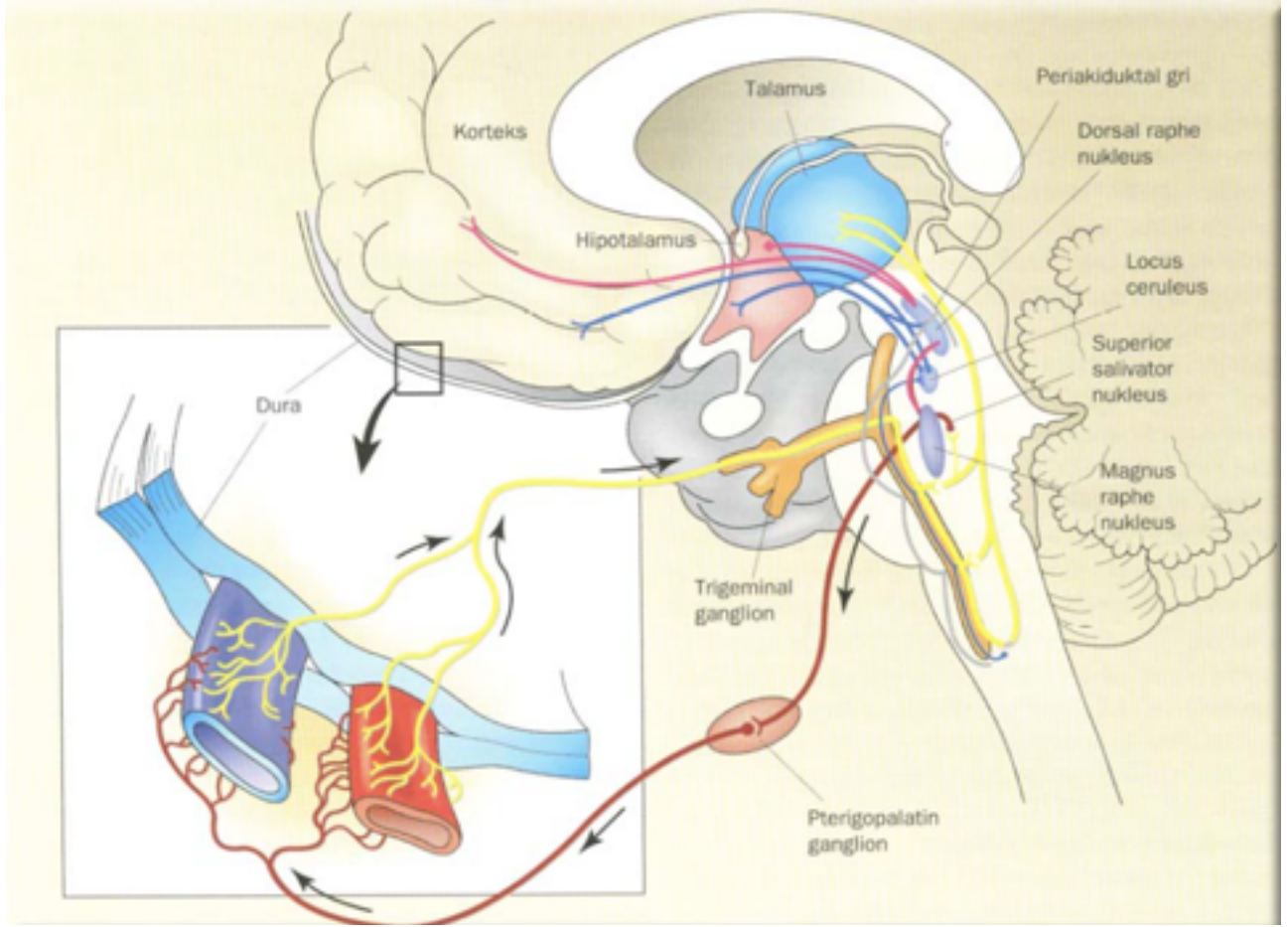
Nörojenik inflamasyonu bloke eden ve vazokonstriksiyon yapan ilaçların migren atağının sonlandırılmasında başarıyla kullanılıyor olması gerçeği, nörojenik inflamasyonun ağrı oluşumundaki önemini destekler. Nörojenik plazma ekstrasvazasyonu; ergo alkaloidleri, indometazin, asetilsalisilik asit, valproik asit ve yeni yüksek selektif serotonin (5H-T) reseptör agonistleri ile inhibe edilebilir (76). Ancak, nörojenik inflamasyonun kendisi ağrıdaki tek mekanizma değildir. Çünkü, klinikte nörojenik inflamasyonun selektif inhibitörleri ile yapılan tedaviler başarısız olmuştur. Ergotamin bileşikleri ve “triptanlar” da TNC içindeki nöronların aktivitesini santral olarak etki ederek inhibe ederler. Bu durum bir atağın sonlandırılmasında önemli olabilir. Bu ilaçların TNC’deki postsinaptik nöron üzerine etkili olup olmadıkları belirsizdir (77).

Migren patogenezi için tek bir hipotez henüz yoktur. Migrene yatkınlığın kalıtsal olduğu ve migrenlilerin beyinlerinin kalitatif ve kantitatif olarak migreni olmayanlardan farklı olduğu sanılmaktadır. Bu farklılıklar nöronal hipereksitabilite ve spontan depolarizasyona eğilime neden olan faktörler tarafından etkilenen bir yatkınlık eşiği meydana getirmektedir. Bu faktörler mitokondriyal oksidatif fosforilasyon, nöronal voltaja bağımlı kalsiyum kanal fonksiyonlarında değişiklik, intraselüler magnezyum eksikliği veya bunların kombinasyonu olabilir. Nöronal eksitabilite yayılan aktivasyon ve depresyon fenomeni ile daha sonra gelişen bölgesel kan akımındaki değişikliklerden sorumlu olabilir. Hayvan modellerinde periakuaduktal gri madde içindeki P/Q kalsiyum kanallarının işlevlerinin blokajı TNC içinde burst aktivitesine neden olur. Üstelik, yayılan kortikal depresyon trigeminal vasküler nosiseptif afferentleri direkt olarak aktive edebilir. Bu bulgular intrinsek beyin sapı disfonksiyonu veya kortikal nöroelektrik olayın nasıl trigeminal aktivasyon yaptığına ilişkin anatomik ve fizyolojik açıklama sağlayabilir (78,79).

Trigeminal nosiseptif afferentler aktive olduktan sonra, meningeal damarları innerve eden nosiseptif trigeminal liflerin akson terminallerinden salınan nöropeptitler yolu ile nörojenik inflamasyon meydana gelir. TNC, steril perivasküler nörojenik inflamasyon ile aktive olan trigeminal vasküler afferentlerden de impulslar alır. Sonuç itibarıyla özetle; meningeal damarlarda nörojenik inflamasyon ile birlikte periferik ve santral trigeminal afferentlerin duyarlılaşmasının migren ağrısının oluşumundan sorumlu esas iki mekanizma olduğu düşünülmektedir (71,72) (Şekil- 3).

Şekil-3 Migren fizyopatolojisi; Migrende normal duysal girdiyi düzenleyen beyin sapı yolları etkilenir. Ağrı için anahtar konumdaki yollar arasında, meningeal damarlardan gelen ve trigeminal gangliyonun geçerek, trigeminoservikal kompleksin ikinci sıra nöronları ile sinaps yapan trigeminovasküler girdiler yer alır. Bu nöronlar da kuintotalamik traktusa dahil olarak beyin sapında çaprazlaşır ve talamus nöronları ile sinaps yapar. Ponsta süperior salivatuvar nöronlar arasında refleks bağlantılar vardır ve bunun sonucunda da pterigopalatin, otik ve karotis ganglionlarınca yönlendirilen kranial parasempatik akım ortaya çıkar. Bu trigeminootonom refleks normal kişilerde mevcuttur, küme baş ağrısında en güçlü şekliyle gözlenir; migrende de aktif olabilir. Beyin görüntüleme çalışmaları trigeminovasküler ağrı girdisinin kontrolünün önemli bir kısmının; dorsal raphe

nukleusundan, lokus seruleustan ve nukleus raphe magnustan kaynaklandığını düşündürmektedir



(72).

Şekil-3 Migren Fizyopatolojisi

## 2.9 MİGREN BAŞAĞRISI TEDAVİSİ

Migren tedavisi hastanın en çok rahatsız edici bulduğu semptomların bilinmesi ve doğru bir tanı konulmasıyla başlar. Migrenin farmakolojik tedavisi akut (atak tedavisi, semptomatik tedavi) yada önleyici (proflaktik) olabilir. Akut tedavi baş ağrısı başladıktan sonra geri çevirmeyi veya baş ağrısının ilerlemesini durdurmayı amaçlar. Önleyici tedavi ise, o anda baş ağrısı olmasa bile beklenen atakların sıklığını ve şiddetini azaltmayı amaçlamaktadır. Hastaların çoğunda, önleyici tedavi almakta bile olsalar atakların çoğunda akut tedavi verilmesi uygundur. Tepki (rebound) baş ağrılarının ortaya çıkmasına izin vermemek için akut tedavinin haftada iki, en fazla üç kezden sık verilmesi gerekir. (80)

### **a. Atak tedavisi ( akut tedavi)**

Migren atak tedavisinde ilk basamak antiemetik bir ilaç ve ardından basit bir analjezik ilaçtır.

Antiemetik ilaçlar migren atağının tedavisinde gastrik motiliteyi düzenleyerek ve böylece oral verilen ilaçların emilimini arttırarak fayda göstermektedir. Antiemetik ilaç olarak domperidon veya metoklopramid tercih edilebilir.

Antiemetik ilaçların alınmasından 20-30 dakika sonrasında analjezik etkili bir ilaç alınmalıdır. Parasetamol hafif ve orta şiddetli ataklarda, çocuklarda ve hamilelerde seçilebilir. Daha önce denenmemişse aspirin ilk seçeneklerden biri olarak düşünülebilir. Metamizol ilk tercih edilebilecek ilaçlardan biridir. Bu ilaçlara yeterli yanıt alınmadığında non-steroid antiinflamatuvar ilaçlardan biri (örnek; ibuprofen, naproksen sodyum, diklofenak sodyum, diklofenak potasyum) tercih edilebilir (81).

Spesifik ajanlardan ergot ve ergot derivesi olan dihidroergotamin (DHE) orta ve şiddetli migren ataklarında kullanılmaktadır. Ekonomik olması ve klinik deneyimin çok uzun yıllara dayanması avantajdır. Dezavantajı ise sistemik etkilerinin olması ve doz hakkında kesin bir bilginin olmamasıdır. Rektal uygulama oral uygulamadan daha etkili olmaktadır. Ergotamin rektal ve oral formları DHE'in ise oral, sublingual, nasal, subkutan ve intravenöz formları vardır. Ergotamin 2 mg/gün, DHE im ve ya da iv formları maksimum 3 mg/gün, intranasal formları ise 4 mg/ gün olarak uygulanmaktadır (82).

Triptanlar migren baş ağrısında güvenli ve etkin ajanlardır (83). Kontrendikasyon göstermeyen olgularda orta şiddetli migren ataklarında kullanılmaktadır. İyi planlanmış kontrollü çalışmalarla etkinlikleri gösterilmiştir. Ancak fiyatları yüksek ve kardiyovasküler hastalık durumunda kullanımları sınırlıdır. Rutin klinik kullanımda sumatriptan, naratriptan, eletriptan, rizatriptan, eletriptan, zolmitriptan, ve almotriptan olmak üzere 6 triptan vardır. Sumatriptan bu grupta ilk piyasa sürülen ajan olarak bilinmektedir. Oral, nazal ve enjektabl (sc) formları vardır. Subkutan formu 6 mg, nazal sprey formu 20 mg, tablet formu 25, 50,100 mg mevcuttur. Hastaların % 80'inde, ilk sc dozundan sonra % 60'ında ise ilk oral dozdan sonra rahatlama olur ve üçte bir olguda başağrısı tekrar başlar. Bu tekrarlar ikinci bir sumatriptan dozuna ya da basit ya da kombine analjeziğe yanıt verir. Zolmitriptan 2.5 ve 5 mg lık oral tablet ve ağızda eriyen tabletler halinde bulunur. Zolmitriptanın baş ağrısının giderilmesinde 2–4 saatlerde tam rahatlama sağlaması pleseboya göre anlamlı derecede daha

etkin olduğu gösterilmiştir. Eletriptan 40 mg tabletleri vardır, birinci saatte baş ağrısında düzelmeyi sağlamaktadır. Baş ağrısında tekrar oranı sumatriptana göre daha düşük olarak tanımlanmaktadır. Naratriptan 2.5 mg tablet formu ile naratriptanın en büyük avantajı yarı ömrünün diğerlerine oranla uzun olmasıdır. Bu özellik baş ağrısında tekrar oranının düşük olmasını sağlamaktadır. Yan etki görülme sıklığı pleseboya eşittir. Rizatriptan oral emilimi çok hızlıdır. 10 mg lık dozlarda 2 saatte rahatlama oranı pleseboya göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Ağızda eriyen formu bulunmaktadır. Almotriptan 6.25 ve 12.5 mg lık dozlarda, Flavotriptan ise 2.5 mg tabletler halinde piyasaya verilmiştir (76,77,83).

Barbiturat kullanımı yan etkileri göz önüne alınarak sınırlı tutulmalı ve yakından izlenmelidir. Diğer migren ilaçları yetersiz kaldığı durumlarda kullanılabilen ilaçlardır. En sık görülen yan etki sedasyon ve baş dönmesidir (84).

Diğer ilaçlar baş ağrısında yeterli değil ise basit analjeziklerle kombine olarak kodein kullanılabilir. Ayrıca sınırlıda olsa propoksifen, botorfanol, meperidin, morfin, hidromorfin, oksikodon gibi güçlü narkotik analjezikler sınırlı olarak kullanılabilir. Haftada ortalama 2 kezden fazla kullanılmamalıdır (84).

### **b. Önleyici tedavi (profilaktik tedavi)**

Profilaksinin amacı atakları önlemek, atak sıklığını, şiddetini ve süresini azaltmak; akut atak tedavilerini en aza indirmek, özürülük yaratan durumun ortadan kalkması ile yaşam kalitesini yükseltmek ve hastanın en az yan etkiye maruz kalmasını sağlamaktır.

### **Profilaktik tedavi gerektiren durumlar**

- Ayda  $\geq 2$  atak, ayda 4 ya da daha çok ağrılı gün
- Seyrek, ama uzun süreli ve/veya özürülüğe yol açan veya “günlük yaşam aktivitelerini ciddi boyutta olumsuz yönde etkileyerek yaşam kalitesini bozan ataklar,
- 2-3 gün süren ve kayıp oluşturan, daha seyrek fakat ciddi kayıp oluşturan ataklar
- Atak tedavisine rağmen günlük aktiviteleri engelleyen ataklar
- Atak ilaçlarına kontrendikasyon, ciddi yan etki ya da atak ilaçlarının aşırı kullanımında
- Giderek sıklaşan ataklar ve ilaç aşırı kullanım baş ağrısı gelişme riskinde

- Hastanın profilaksi isteğinde
- Baziler migren, komplike migren gibi özel durumlarda profilaktik tedavi gerekir.

Hasta migren koruyucu tedavisine alındığında, tedavinin başarılı olup olmadığına 4-6 hafta içinde karar verilmelidir. Tek ilacın yeterli dozda kullanılmasına dikkat edilmelidir. Etkinlik için genellikle kabul edilen kriter, nöbetlerin sıklığında en az %50 azalma olmasıdır. Eğer koruyucu tedavi etkili olursa, bu tedaviye en az altı ay süre ile devam edilmelidir. Altı ayın sonunda ilaç yavaş olarak azaltılarak kesilmelidir (80).

**Betaadrenerjik bloke edici ilaçlar**, bu grup baş ağrılarında sıkça kullanılmaktadır. Propranolol, timolol, atenolol, metoprol, nadolol başağrısı koruyucu tedavisinde kullanılan başlıca beta blokerler içerisinde yer almaktadır. Propranolol ile tedavi 80–240 mg dozunda tolere edilebiliyorsa en az 2 ay sürdürmelidir. Başlıca yan etkileri bulantı, baş dönmesi, uykusuzluk, depresyon, yorgunluk olarak bildirilmektedir. Hipertansiyon, taşikardi, esansiyel tremoru ve koroner arter hastalığı varlığında monoterapi ile hem baş ağrısı hemde komorbid hastalık üzerine etkili olunabilir. A-V blok, astım ve diabetes mellitusta kullanılmamalıdır.

**Amitriptilin ve diğer antidepresanlar** migren profilaksisinde, çok yaygın kullanılan bu grup etkinliğini pek çok karşılaştırmalı çalışmada kanıtlanmıştır. Akşamları alınan 10–150 mg dozunda amitriptilin, imipramin veya desipramin sık migren ataklarında yarar sağlayabilmektedir. Sersemlik, ağız kuruluğu, görmede bulanıklık aşırı terleme, gibi yan etkilere yol açabilir. Venlafaksin, sertralin, paroksetin, trazodon, doksepin kullanılabilen diğer antidepresanlardır.

**Kalsiyum Kanal Blokerleri** migrende kısmi yanıtları vardır. Verapamil 80-120 mg gün 3 defa olmak üzere auralı migren frekansını azaltır, ancak aurasız migrende benzer etki göstermez. Flunarizin 5–10 mg/ gün dozlarında kullanılmaktadır. Uzun süre kullanımda ekstrapiramidal sistem yan etkilerine yol açabilir.

**Antiepileptik ilaçlar** valproat, topiramet ve gabapentin migren profilaksisinde kullanılmaktadır. Sodyum valproat 250–500 mg/gün dozunda sedasyon, bulantı, kusma, alopesi, kilo alımına yol açmaktadır. Karaciğer toksisitesi, teratojenite ve ilaç intoksikasyonu açısından dikkatli olunmalıdır.

lıdır. Topiramet 50–100 mg gün dozlarında, son alımlar ile migren baş ağrılarında etkin olduğu gözlenmiş bir nromodlatrdr.

### **Diğer ilaçlar**

Migren tedavisinde etkinlikleri kesin gösterilmemiş olmakla birlikte, klinikte pratikte kullanılabilen ve halen araştırılmakta olan ilaçlar:

- Intranasal ve IV lidokain
- Isomepten vukuat
- Botulinum Toksin Tip A
- Riboflavin
- Magnezyum
- Co-Q enzimi
- Herbal ilaçlar (petasides hybridus ve Tanacetum parthneium)
- Anjiotensin konverting enzim inhibitorleri
- Cox-2 İnhibitörleri

### **İlaç dışı tedavi**

- Hastanın hastalık hakkında bilgilendirilmesi
- Yaşam seklinin düzenlenmesi
- Düzenli uyku ve beslenme
- Egzersiz
- Relaksasyon teknikleri
- Tetikleyicilerin farkında olma ve kaçınma
- Kognitif-davranışsal tedaviler

## **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

Çalışma İstanbul Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı.

Çalışma prospektif, randomize placebo kontrollü bir çalışma olarak planlandı. Çalışmaya katılacak hastalar prospektif olarak nöroloji başağrısı polikliniğine Ocak 2017- Haziran 2017 tarihleri arasında başvuran hastalardan seçilmiştir. Çalışmaya katılan hastalar Uluslararası Baş Ağrısı Derneği'nin 2013 Beta Başağrısı Sınıflamasındaki kriterlere göre aurasız kronik migren tanısı konulan hastalardır.

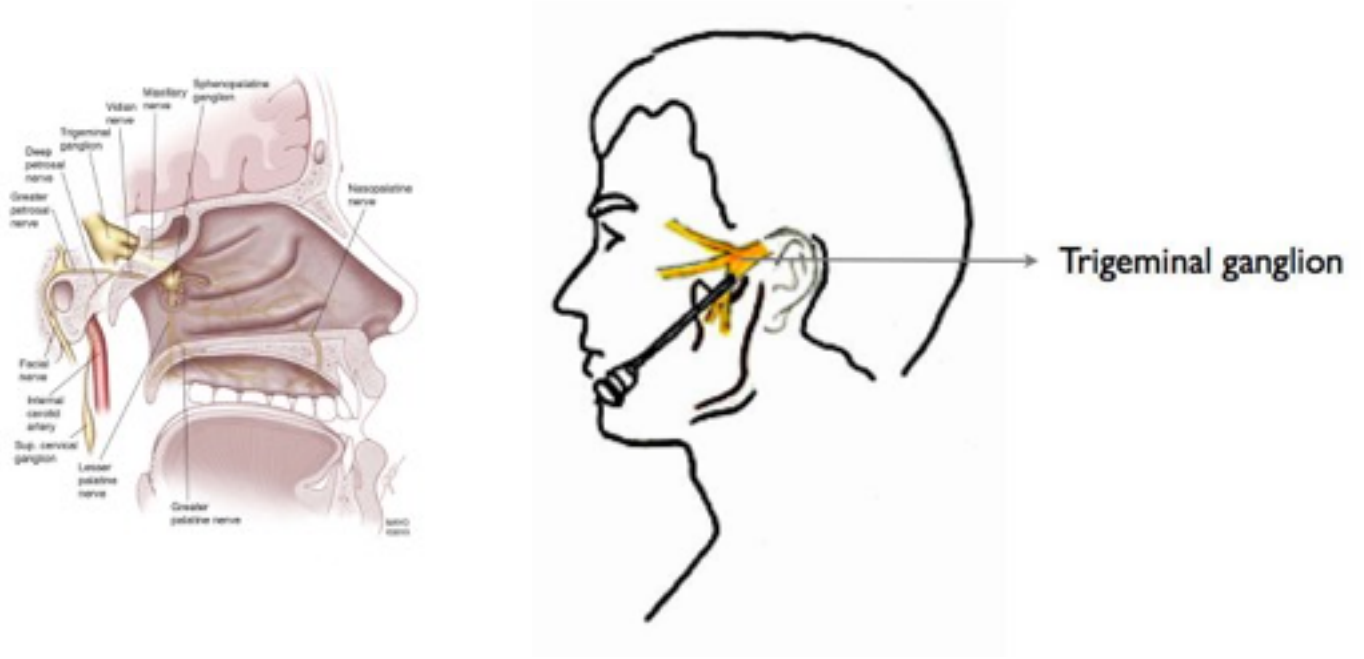
International Headache Society (IHS) tanı ölçütlerine göre bir yıldan uzun süredir aurasız kronik migreni olan , 18-60 yaş arası, nöroloji hekimi tarafından profilaksi önerilen, bilinen sistemik hastalığı olmayan, profilaksi tedavisi almış ancak fayda görmemiş, çeşitli nedenlerle profilaktik tedavi almak istemeyen 76 migren hastası çalışmaya dahil edildi. Bu hastalardan 41 hastaya trigeminal ganglion blokajı uygulanırken 35 hasta placebo grubuna dahil edildi. Hastaların mevcut profilaktik ilaçları çalışma boyunca değiştirilmeden devam edildi.

Her iki grubun nörolojik ve sistemik muayeneleri yapıldı. Yaş, cinsiyet, hastalık süresi, başağrısına eşlik eden yakınmaları da içeren ayrıntılı öyküleri alındı. Hastaların son 1 ay içindeki atak sayısı ve görsel analog skala kullanarak (VAS) ağrı şiddetleri ve atak sıklıkları kayıt edildi ve hastalardan çalışma boyunca ağrı günlüğü tutmaları istenerek ağrılı günleri ve ağrı şiddeti kaydedildi.

Çalışmadan dışlama ölçütleri;

1. Başağrısına neden olacak başka tıbbi hastalık öykü olması
2. Kontrollere düzenli gelmemek
3. Enjeksiyon yapılacak bölgelerden daha önceden geçirilmiş cerrahi öyküsü
4. Uygulanacak lokal anestezi maddeye karşı alerjik reaksiyon öyküsü

5. Enjeksiyona neden olabilecek antikoagülan kullanımı olarak alınmıştır.



Şekil-4 Trigeminal ganglion blokaj yöntemi

Trigeminal ganglion blokajını kabul eden 41 hastaya 1 hafta arayla 4 kez iki taraflı trigeminal ganglion blokajı %1'lik 1,5ml lidokain enjeksiyonu ile yapıldı.

Yöntem olarak anatomik belirleyicilerin kullanıldığı klasik yaklaşım uygulandı. Bu yaklaşımda hasta supin pozisyonunda yatırılır. Baş nötral pozisyonda ve gözler dümdüz ileriye bakmaktadır. Blokaj yapılacak taraftaki ağız köşesinden 2-3 cm laterali anatomik anahtar noktasıdır ,burası işaretlenir. Söz konusu bölgedeki cilt iyodofor veya povidon iyot ile silinir. Lokal anestezi uygulandıktan sonra 22 G( gauge) 10 cm'lik iğne ile mandibular kondilin içine, yukarı doğru ilerletilir . Düzlemi hastanın gözleri ileriye doğru bakarken pupil ile aynı düzlemde olmalıdır. Yönü ise external auditory meatusa doğru devam etmelidir. (Şekil:4) (85).

Uygulamadan sonra gelişebilecek yan etkiler açısından hastalar yarım saat gözlem altında tutuldu. Hastaların 3 ay boyunca baş ağrılı gün ve şiddetlerini kaydetmeleri istendi. Hastalar enjeksiyon sonrasında 1.ay ve 2.ayda kontrole çağırıldı.

Placebo grubundaki 35 hastaya 2ml 0.9 % salin solüsyonu aynı yöntemle placebo olarak verildi. Hastaların 3 ay süreyle baş ağrılı gün sayıları ve şiddetlerini not etmeleri istendi. Aylık kontrollere çağrılarak atak sıklığı, ağrı şiddetleri sorgulandı.

Tüm olgular 0'dan 10'a kadar numaralandırılmış ölçek (VAS) hakkında bilgilendirildi. Sıfır değerinin hiç ağrı olmaması durumunu, 10 değerinin ise dayanılmaz ağrıyı ifade ettiği açıklanarak ağrı düzeyleri değerlendirildi. Ağrının geliş sıklığı değerlendirildi.

Trigeminal ganglion blokajı yapılan hastaların tedavi öncesi, 2. hafta, 1.ay ve 3.ayda atak sıklığı ile ağrı şiddeti, placebo grubundaki hastaların gelişlerinde, 2. hafta, 1.ay ve 3.ayda atak sıklığı ile ağrı şiddetinin; ayrıca bu iki grubun 3.ayda atak sıklığı ile ağrı şiddetinin karşılaştırılması amaçlandı.

VAS ve ağrı frekansı değerlendirilmelerinde %50 ve üzerinde azalma tedaviye yanıt olarak kabul edilmiştir.

### **İstatistiksel değerlendirme:**

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 21 kullanılarak yapıldı. Bu çalışmada ölçüm değerleri için standart sapma (SS ), ortanca ve ortalama değerler verildi. Parametrik koşullar sağlanmadığında değişkenler arası farkı saptamak için bağımsız gruplarda Mann-whitney U testi, bağımlı gruplarda Wilcoxon testi yapıldı. Çoklu karşılaştırma yapıldığında teste bonferroni düzeltmesi uygulandı. Parametrik koşullar sağlandığında T testi yapıldı. Yaş için normal dağılımı görsel ve analitik testlerle incelendi. Tanımlayıcı analizler için normal dağılıma uyan değişkenler için ortalama değer alındı. Vas değerleri için %50 ve daha fazla azalma göstermesi tedaviye yanıt olarak ele alındı.

## 4.SONUÇLAR

İstanbul Kartal Dr. Lütü Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi nöroloji ve başağrısı polikliniğine başvuran migren tanılı profilaksi endikasyonu alan hastalar Ocak 2017 –Mayıs 2017 tarihleri arasında değerlendirildi.

Çalışmaya trigeminal ganglion blokajı yapılacak olan 65 hasta dahil edilmiştir. Dahil edilen hastalardan 24 kişi tedaviye uyumsuzluk ve yan etkiler sebebiyle araştırma dışı bırakıldı. 8 hasta çalışmamıza katılmayı kabul etmedi. 5 hasta ilk enjeksiyondan sonra kontrollere gelemeceklerini belirterek çalışma dışında kalmayı tercih etti. Bir hasta enjeksiyon sırasında senkop geçirmesi nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Bir hasta yüz bölgesinde uyuşma ve geçici minimal fasial paralizi olması nedeniyle çalışmadan ayrıldı. 9 hasta ise takipler sırasında hiçbir mazeret belirtmeden kontrollere gelmemeleri ve verdikleri telefon numaralarından ulaşılamamaları nedeni ile çalışmadan çıkarıldı. Sonuçta IHS'ye göre migren tanısı alan ve uygun kriterleri karşılayan 41 hasta periferik sinir blokajı yapılmak üzere çalışmaya alındı. Kontrol grubu olarak ise 35 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalar en az 6 ay süre ile düzenli profilaktik tedavi almışlardır. Bu tedaviler beta blokör, karbamazepin, valproik asit, topiramet ve antidepresanlardır. Tedavi süresince hastaların kullandığı ilaçlar kesilmedi. Hazırlanan bir formda yaş, cinsiyet, hastalık süresi, kullanılan ilaçlar, atak sıklığı gün/ay olarak, atak şiddeti VAS ile ölçüldü ve forma kayıt edildi. Tedavi öncesi -1.ay- 2.ay ve 3.ay sonuçları kayıt edildi.

Çalışmanın tamamında yer alan toplam 76 hastanın 14'ü erkek (%19) 62'i kadın (% 81) idi. Lidokain blokajı yapılan grupta 8 erkek (%19), 33 kadın (81%), placebo grubunda ise 6 erkek (% 17) 29 kadın (% 83) bulunmakta idi. Cinsiyet açısından her iki grupta anlamlı fark olmadığı istatistiksel olarak benzerliği bulundu ( $p=0,837$ ). (Tablo-1)

Yaş dağılımı incelendiğinde; Lidokain blokajı yapılan grupta yaş ortalaması  $37,9 \pm 10,1$  placebo grubunda yaş ortalaması  $38,9 \pm 10,5$  olarak bulundu. Hastaların yaşlarının ortanca değeri 38 olarak bulundu. İki grup arasında yaş dağılımı açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ( $p= 0.892$ ). (Tablo-1)

Hastalık süresi incelendiğinde, lidokain blokaj grubunda hastaların tedavi öncesi hastalık süresi  $20.9 \pm 5.7$  ay idi. Placebo grubundaki hastaların tedavi öncesi hastalık süresi  $18,8 \pm 5,7$  ay

olarak bulundu. İki grup arasında hastalık süresi açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ( $p= 0.05$ ). (Şekil-5)

	LİDOKAİN BLOKAJ GRUBU	PLACEBO GRUBU
TOPLAM HASTA	41	35
YAŞ	37,9 ±10 ,1	38, 9 ±10,5
KADIN	33 (% 81)	29 (% 83)
ERKEK	8 (% 19)	6 (% 17)
Ortalama Hastalık Süresi ( ay )	20,9 ± 5,7	18,8 ± 5,7

Şekil-5 Lidokain blokaj ve placebo grubundaki hastaların demografik verileri.

Tedavi öncesi ağrı frekansı lidokain blokaj grubunda  $20,9 \pm 5,7$  gün/ay , placebo grubunda ise  $18,8 \pm 5,1$  gün/ ay olarak bulundu. Tedavi öncesi VAS ortalaması blokaj yapılan grupta  $9,2 \pm 0,2$ , kontrol grubunda  $8,1 \pm 0,26$  olarak bulundu ( $p =0,001$  ).

Lidokain blokaj grubunda başlangıç ortalama VAS değeri kendi içinde, birinci ay, ikinci ay ve üçüncü ay ortalama VAS değerleri ile ayrı ayrı karşılaştırıldığında anlamlı azalma görüldü ( 1. ay  $3,0 \pm 0,29$  ( $p= 0.001$ ), 2 .ay  $1,4 \pm 0,23$  ( $p = 0.001$ ), 3 .ay  $1,2 \pm 0,28$  ( $p= 0.001$ ). Lidokain blokaj grubunda başlangıç ortalama ağrı frekansı kendi içinde, 1. ay , 2. ay ve 3. ay ortalama ağrı ile ayrı ayrı karşılaştırıldığında anlamlı azalma görüldü ( 1. ay  $4.3 \pm 0,53$  gün / ay  $p= 0.001$ , 2 .ay  $1.7 \pm 0,35$  gün/ ay  $p = 0.001$ , 3 .ay  $1 \pm 0,26$  gün/ ay  $p= 0.0001$ ).

Placebo grubunda başlangıç ortalama VAS değeri kendi içinde, 1. ay , 2. ay ve 3. ay ortalama VAS değerleri ile ayrı ayrı karşılaştırıldığında anlamlı azalma saptanmıştır ( 1. ay  $6,6 \pm 0,2$   $p= 0.001$ , 2 .ay  $6,5 \pm 0,24$   $p = 0.001$ , 3 .ay  $6,5 \pm 0,23$   $p= 0.001$ ). Placebo grubunda başlangıç ortalama ağrı frekansı kendi içinde, 1. ay, 2. ay ve 3. ay ile ayrı ayrı karşılaştırıldığında anlamlı azalma görülmüştür ( 1. ay  $16.00 \pm 0,86$  gün/ ay  $p= 0.001$ , 2 .ay  $14,4 \pm 1,01$  gün/ ay  $p = 0.001$ , 3 .ay  $13,7 \pm 1,04$  gün/ ay  $p= 0.001$ ).

Tedavinin birinci ayında lidokain blokaj grubunda ağrı sıklığının ortalaması  $4.3 \pm 0,53$  gün / ay placebo grubunda ise  $16.00 \pm 0,86$  gün/ ay bulunmuştur. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (  $p= 0,001$  ). Tedavinin ikinci ayında lidokain blokaj grubunda ağrı sıklığının ortalaması  $1.7 \pm 0,35$  placebo grubunda ise  $14,4 \pm 1,01$  bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (  $p=0,001$  ). Tedavinin üçüncü ayında lidokain blokaj grubunda ağrı sıklığının ortalaması  $1 \pm 0,267$ ; placebo grubu  $13,7 \pm 1,04$  bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (  $p=0,001$  ).

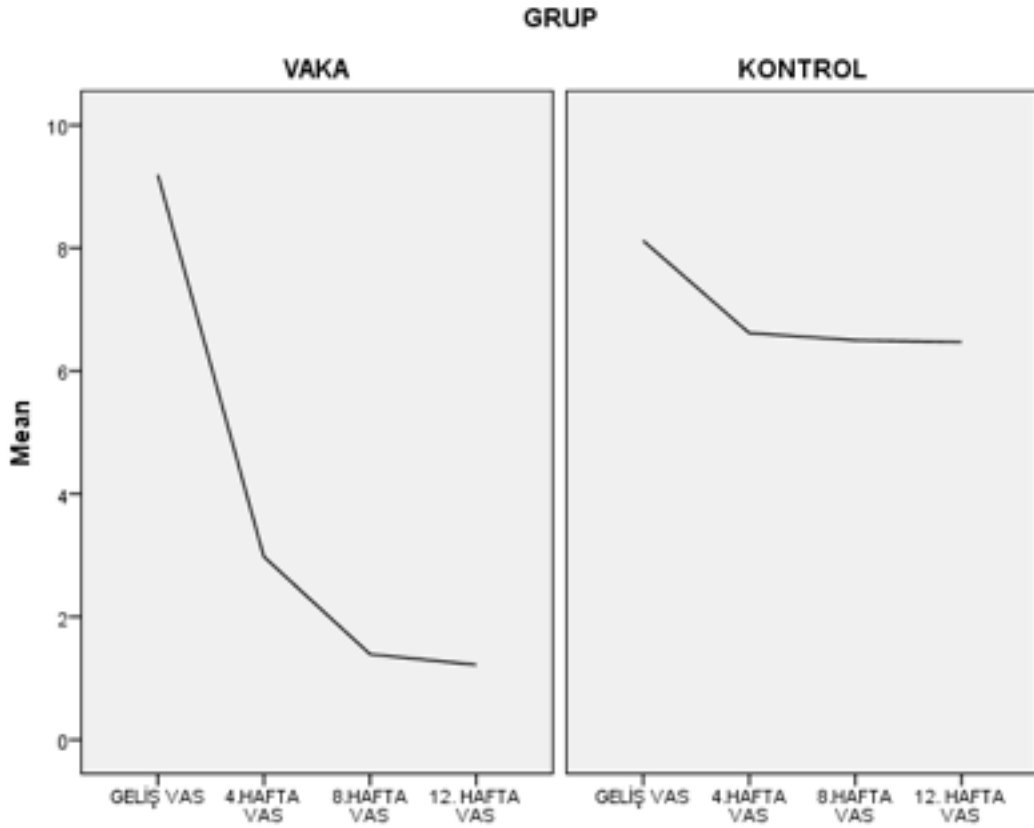
Tedavinin birinci ayında VAS ortalaması lidokain blokaj grubunda  $3,0 \pm 0,29$  , placebo grubunda  $6,6 \pm 0,2$  olarak bulundu. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (  $p=0.001$  ). Tedavinin ikinci ayında VAS ortalaması vaka grubunda  $1,4 \pm 0,23$ , kontrol grubunda  $6,5 \pm 0,24$  istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (  $p=0.001$  ). Tedavinin üçüncü ayında VAS ortalaması vaka grubunda  $1,2 \pm 0,28$  kontrol grubunda  $6,5 \pm 0,23$  istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. (  $p=0,001$  ) (Şekil-6)

SÜRE	ORTALAMA VAS		ORTALAMA AĞRI FREKANSI ( GÜN / AY)	
	VAKA	KONTROL	VAKA	KONTROL
<b>TEDAVİ ÖNCESİ</b>	$9.2 \pm 0.2$	$8.1 \pm 0.26$	$20.9 \pm 5.7$	$18.8 \pm 5.1$
<b>1.AY</b>	$3.0 \pm 0.28$	$6.6 \pm 0.2$	$4.3 \pm 0.53$	$16 \pm 0.86$
<b>2.AY</b>	$1.4 \pm 0.23$	$6.5 \pm 0.24$	$1.7 \pm 0.35$	$14.4 \pm 1.01$
<b>3.AY</b>	$1.2 \pm 0.28$	$6.5 \pm 0.23$	$1.0 \pm 0.26$	$13.7 \pm 1.04$

Şekil-6 Lidokain Blokaj ve Placebo Grubunda Aylara Göre Ortalama VAS ve Ağrı Frekansı

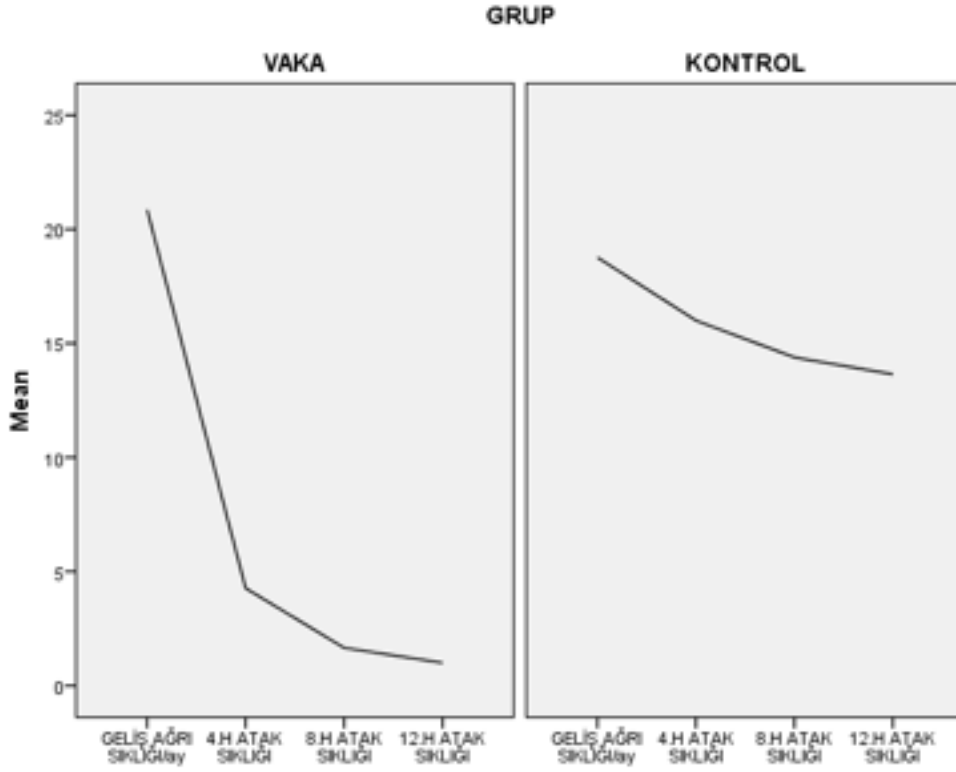
#### **Tedaviye cevap değerlendirildiğinde;**

Lidokain blokaj grubunda VAS değerleri açısından 37 si (%90,2) 1.ayda tedaviye cevap vermiştir, 4 kişide (%9,8) ise tedaviye yanıt alınmamıştır. 2.ayda geliş VAS 'larına göre hastaların tamamı tedaviye cevap vermiştir. 3.ayda geliş VAS larına göre tedaviye cevap veren hasta sayısı 40 (%97.6) olup, tedaviye cevap alınmayan hasta sayısı 1 dir. (%2.4). Geliş VAS 'larına göre her bir ayın VAS değerleri %50 ve daha fazla azalma gösteren bireyler açısından değerlendirildiğinde ; lidokain blokaj grubunda anlamlı bulundu ( 1. ay  $p=0.00$ , 2. ay  $p= 0.001$ , 3. ay  $p= 0.001$  ). (Şekil-7)



Şekil-7 Grupların tedavi öncesi ve sonrasında ağrı şiddetinde değişim grafiği

Lidokain blokaj grubunda ağrı frekans değerleri açısından , 1. ayda 7 ( %17 ) hastada tam yanıt elde edilmiştir. 1 ( %2.4) hastanın frekans değerleri ilk gelişine frekansına göre tedaviye yanıt alınamamıştır. 33 ( %80.5 ) hastanın ağrı frekans değerleri ilk geliş frekansına göre tedaviye yanıt alınmıştır. 2. ayda 19 ( %46.3) hastada tam kür elde edilmiştir. 22 ( % 53.7) hastanın ağrı frekanslarında tedaviye yanıt alınmıştır. 3. ayda 25 ( %60.9) hastada tam kür elde edilmiştir. 15 ( %36.6) hastanın ağrı frekans değerlerinde ilk gelişlerine göre tedaviye cevap alınmıştır. 1 (%2.4) hastada 3. ay kontrolünde atak meydana gelmiştir. Geliş ağrı frekanslarına göre her bir ayın ağrı frekans değerleri % 50 ve daha fazla azalma gösteren bireyler açısından değerlendirildiğinde; vaka grubunda tüm aylar için anlamlı olarak bulundu ( 1. ay  $p= 0.001$ , 2 .ay  $p = 0.001$ , 3 .ay  $p= 0.001$ ). (Şekil-8)



Şekil-8 Grupların tedavi öncesi ve sonrasında atak sıklığında değişim grafiği

Placebo grubunda ise geliş VAS değerlerine göre 1. Ayda tedaviye yanıt gösteren 2 hasta bulunmaktadır (%5.9). 2. ayda geliş VAS 'larına göre , tedaviye yanıt gösteren sadece 1 hasta bulunmaktadır. (%2.9) Geliş VAS ile 3.ay arasında ise 1 hasta vardır. (%2.9). Placebo grubunda geliş VAS değerleri, her bir ay için % 50 ve üstü azalma gösteren bireyler açısından değerlendirildiğinde anlamsız olarak değerlendirildi ( 1. ay p = 0.51 , 2 .ay p= 0.47 , 3 .ay p = 0.47 ).

Placebo grubunda ağrı frekans değerleri açısından , 1. ayda hastaların tamamında % 50 nin altında azalma görüldü, 2. ayda 5 ( % 14.2) hastada ağrı frekans değerlerinde % 50 nin üzerinde değişim olmuştur. 30 (%85.8 ) hastada ağrı frekans değerleri % 50 nin altında azalmıştır. 3. ayda 5 (%14.2) hastada ağrı frekans değerleri ilk gelişine göre % 50 ve daha fazla azalma göstermiştir. 30 ( %85.8 ) hastada ağrı frekansını ilk gelişlerine göre % 50 den az azalma göstermiştir. Placebo grubunda geliş ağrı frekans değeri, her bir ay için % 50 ve üstü azalma gösteren bireyler açısından değerlendirildiğinde anlamsız olarak görüldü ( 1. ay p = 0.006 , 2 .ay p = 0.006 , 3 ay p = 0.63).

Yan etki;

Çalışmamız sırasında bazı hastalarda izlenen, dinlenmeyle geçen vazovagal atak ve enjeksiyon bölgesinde bir kaç saat içinde geçen rahatsızlık hissi dışında advers etki görülmemiştir.

## 5.TARTIŞMA

Bu çalışmanın sonuçları trigeminal ganglion blokajının kronik migrende çok etkili olduğunu ve placebo grubuna göre anlamlı derecede iyileşme olduğunu göstermektedir. Placebonun da kendi arasında karşılaştırıldığında placebo etkisinin ortaya çıktığı ve başlangıç ile 3. ay arasında VAS'da %19.7 azalma ,ağrı frekansında % 27.1 azalma yaptığı gösterilmiştir.

Son yıllarda migren profilaksisinde değişik bölgelere sinir blokajları yapılmaya başlanmıştır. Bugüne kadar migren profilaksisinde lokal anestezi ile yapılan sinir bloğu çalışmaları çoğunlukla oksipital- supraorbital sinir trigger noktalarına ve bir kısmı sfenopalatin ganglionuna uygulanmıştır. (86-89) Fakat bildiğimiz kadarıyla bugüne kadar trigeminal ganglion blokajı ile migren tedavisi çalışması yoktur. Ancak Andrew Blumenfeld ve arkadaşlarının yayınladığı 2 adet olgu vakasında denenmiştir ve iyi sonuçlar elde edilmiştir (5).

M.Ruiz Pinero ve arkadaşlarının yaptığı 60 kişilik hasta grubunda 1:1 oranında bupivakain %0.5 ve mepivakain %2 karışımı verilerek GON VE SON blokajı yapılmıştır. 3 ay boyunca yapılan takip sonrasında en az 2 hafta ağrısız dönemi olan tam yanıtli grup hastaların %38,3üdür. %40ından parsiyel yanıt alınmıştır. ,%21,7sinden ise yanıt alınamamıştır (86).

Tepper ve arkadaşları dirençli migreni olan 11 hasta üzerinde sphenopalatin ganglion blokajı yapmıştır. 11 hastanın 2'sinde tam kür , 3 tanesinde ağrıda azalma olmuştur. 5 hastada yanıt alınamamıştır. 1 hastada ise girişim başarısız olmuştur (87).

Young ve arkadaşları 2008 yılında 24 hasta üzerinde yaptıkları %2 lik lidokainle GON blokajından sonrasında Bupivakain 0.5% uygulamıştır. İlk 5 dakikalık dönem ölçülmüştür. Hastaların

%64ünde ağrıda düzelme, % 75 inde allodonide % 67 sinde fotofobide düzelme görülmüş ve bu etki hastaların %23.5 unde 4 güne kadar devam etmiştir (88).

Ashkenazi ve arkadaşlarının migren ve allodinisi bulunan 19 hasta üzerinde %2 lidokain ve 5 mg triamcinolone ile yaptıkları GON blokajında hastaların ilk 20 dakikada %89,5 unde ağrılarda düzelme ,% 100 allodini düzelmesi görülmüştür (89).

Kronik migreni olan hasta gruplarında bupivakain enjeksiyonu yapılan çalışmalarda da bizim çalışmamıza paralel sonuçlar görülmüştür.

Inan ve arkadaşlarının kronik migrende bupivakain etkisiyle ilgili randomize çok merkezli çift kör placebo kontrollü çalışmada bupivakain ile yapılan GON blokajının placeboya göre daha etkili ,güvenli ve migren tedavisinde düşük maliyetli olduğu gösterilmiştir (10).

Gül H.L ve arkadaşlarının yaptığı kronik migrende bupivakain etkisi üzerine yaptıkları çalışmada 44 hasta placebo- bupivakain olarak ayrılarak çalışmaya katılmışlardır. Sonuç olarak takipleri sırasında bupivakain ile yapılan GON blokajının placeboya göre üstün olduğu gösterilmiş ve kronik migren tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (12).

Cuadrado ve arkadaşlarının 36 kadın üzerinde yaptıkları randomize çift kör placebo kontrollü klinik çalışmada hastaların 18 tanesine bupivakain %0.5 diğer 18 inde serum fizyolojik uygulanmıştır. Takiplerinde bupivakain alanlarda ağrılı gün sayısında belirgin azalma ,ağrı şiddetinde belirgin azalma saptanmıştır (90).

Kashipazha ve arkadaşlarının 48 hasta üzerinde yaptığı çift kör randomize kontrollü çalışmada 24 ü %2 lidokain 24 üne serum fizyolojik yapılmıştır. Hastalar enjeksiyon öncesi -2 hafta- 1 ay - 2 ay sonra değerlendirilmiştir. Yapılan takiplerde enjeksiyon sonrası 2-4-8. haftalarda ölçümlerde çalışma grubundaki hastaların ağrı şiddeti-ağrı sıklığı ve analjezik kullanımında belirgin oranda azalma görülmüştür. Bizim çalışmamızda çift kör olarak değerlendirilen hastalardan elde ettiğimiz sonuçlar bu çalışma ile paralellik göstermektedir (91).

Yukarıdaki çalışmalara göre GON ve SON blokajlarında tama yakın yanıt görülmemektedir. Fakat bizim çalışmamızda kronik migrende cevap neredeyse tama yakındır. Çalışmamızın sonuçlarına göre trigeminal ganglion blokajı diğer blokaj yöntemlerine göre çok daha etkili görünmektedir.

Bizim çalışmamızın üstün tarafı açık etiketli ve vaka kontrol çalışması olarak yapılmış ve placebo kontrollü grupların kullanılmış olmasıdır. Çalışmamızın limitasyonu ise 3 ay süreli takip ve sınırlı hasta sayısı kullanılmış olmasıdır.

Busch ve arkadaşlarının oksipital sinirler ve trigeminal sinir arasındaki bağlantının oksipital sinir blokajı ve nosiseptif göz kırpma refleski ile değerlendirdiği çalışmada oksipital sinir duyusal dalıyla trigeminal oftalmik dalının birbiriyle fonksiyonel bağlantısı olduğu ve oksipital sinirin trigeminal sinir devreleri üzerinde etkisi olduğu ve bunun anestezik blokaj ile azaltılabildiği gösterilmiştir. Buradan yola çıkarak GON blokajı ile elde edilebilen sonuçları trigeminal ganglion blokajı ile de elde edilebileceği sonucuna varılmaktadır (92)

Ayrıca migrenin trigeminal ganglion ile ilişkisini de kanıtlayan birçok çalışma mevcuttur.

Nosedo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada migren ağrısının trigeminovasküler yolak, periferik intrakranial nosiseptörler ve nöronal eksitabilitenin ve ağrının modülasyonunda yer alan MSS yapılarının işlev bozukluğuna bağlı olduğunu göstermiştir (62).

Thalakoti ve arkadaşlarının hayvan kontrollü çalışmasında trigeminal nöronların aktivasyonunun, gap junction ve parakrin sinyalleme yoluyla iletişim içeren bitişik gliada değişikliklere neden olduğunu gösterilmiştir. Bu nöroglial iletişim migren başlangıcından sorumlu trigeminal gangliyonda periferik duyarlılığın gelişiminde rol oynamaktadır. (93)

Sonuç olarak trigeminal ganglion blokajı da çok etkili ve yan etkisi çok az olan bir yöntem olarak kronik migrende kullanılabilecek bir tedavi seçeneğidir.

## KAYNAKLAR

1. Silberstein S, Migraine. Lancet 2004; 31: 381–391.
2. Stewart, Walter F., Jason Roy, Richard B. Lipton. Migraine Prevalence, Socioeconomic Status, and Social Causation. Neurology. 2013;81(11):948-955
3. Ducros,A, Arnold, M, Dichgans M, Houdart E, Ferro J, Leroux J. Li Y.S, Singhal A, Tietjen J. The International Classification of Headache Disorders. Cephalalgia. 2013;33(9):629-808.
4. Diener, Hans-Christoph, David W. Dodick. Headache Research in 2015: Progress in Migraine Treatment. The Lancet Neurology. 2016;15(1): 4.
5. Blumenfeld, Andrew, Avi Ashkenazi, Randolph W. Evans. Occipital and Trigeminal Nerve Blocks for Migraine Headache. The Journal of Head and Face Pain. 2015;55(5):682-689.
6. Ropper AH, Samuels MA. Adam’s and Victor’s Principles of Neurology. Çeviri editörü: Murat Emre 2009:162-174.
7. Goadsby PJ, Holland PR, Martins - Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. Physiological Reviews. 2017;97(2):553-622.
8. Selekler MH. Büyük Oksipital Sinir Blokajı: Trigeminoservikal Sistem ve Primer Baş ağrılarında ki Klinik Uygulamalar. Ağrı. 2008;20:6-13.
9. İnan N, İnan LE, Coşkun Ö, Tunç T, İlhan M. Effectiveness of Greater Occipital Nerve Blocks in Migraine Prophylaxis Büyük Oksipital Sinir Blokajının Migren Profilaksisindeki Etkinliği. Noro Psikiyatırs. 2016; 53(1): 45–48.
10. Inan LE, Inan N, Karadaş Ö, Gül HL, Erdemoğlu AK, Türkel Y, Akyol A. Greater Occipital Nerve Blockade for the Treatment of Chronic Migraine: a Randomized, Multicenter, Double-Blind, and Placebo-Controlled Study. Acta Neurologica Scandinavica. 2015;132(4):270-7.
11. Cuadrado ML, Aledo-Serrano Á, Navarro P, López-Ruiz P, Fernández-de-las-Peñas C, González-Suárez I, Orviz A, Fernández-Pérez C. Short-term Effects of Greater Occipital Nerve Blocks in

Chronic Migraine: A double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Cephalalgia*. 2016;0333102416655159.

12. Gul HL, Ozon AO, Karadas O, Koc G, Inan LE. The Efficacy of Greater Occipital Nerve Blockade in Chronic Migraine: A placebo-controlled study. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2016.

13. Öge AE. *Nöroloji*. Nobel Tıp Kitabevi. 2004:309-321.

14. Evans RW, Mathew MT. *Handbook of Headache*. Lippincott Williams & Wilkins. Second Edition. Çeviri Editörü: Mustafa Ertas. 1999: 28-60.

15. Magiorkinis E, Diamantis A, Mitsikostas DD, Androutsos G. Headaches in Antiquity And During The Early Scientific Era. *Journal of neurology*. 2009;256(8):1215.

16. Critchley M. *Migraine: From Cappadocia to Queen Square*. In: Smith R, ed. *Background to Migraine*, Volume 1. London: Heinemann, 1967.

17. Edmeads J. Editorial Review: Migraine: New Views on an Old Theory. *Canadian Journal of Neurological Sciences/ Journal Canadien des Sciences Neurologiques* .1984;11(03): 363-364.

18. Eadie MI. A History of Migraine. *The Migraine Brain: Imaging Structure and Function*. 2012;26:3-16.

19. Goodell H. Thirty Years of Headache Research in the Laboratory of The Late Dr. Harold G. Wolff. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 1967;6(4):158-171.

20. Lauritzen, M. Pathophysiology of The Migraine Aura. *Brain* .1994;117(1):199-210.

21. Isler H. Thomas Willis', Two Chapters on Headache of 1672: A First Attempt to Apply the "New Science" to this Topic. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 1986;26(2): 95-98.

22. Humphrey Patrick PA, Wasyl F. Mode of Action of The Anti-Migraine Drug Sumatriptan." *Trends in Pharmacological Sciences* 1991;12: 444-446.

23. Ropper AH, Brown RH. *Adam's and Victor's Principles of Neurology*. Eight Edition. Çeviri editörü: Murat Emre: 2006:144-167.

24. Stewart WF, Shechter A, Rasmussen BK. Migraine prevalence. A review of population-based studies. *Neurology* 1994;44(6-4):17-23.

25. Baykan B, Ertas M, Karli N, Akat-Aktas S, Uzunkaya O, Zarifoglu M, Siva A, Saip S; MIRA-Neurology Study Group. The Burden of Headache in Neurology Outpatient Clinics in Turkey. *Pain Pract* 2007;7(4):313-23.
26. Özge A, Kurt Ö, Karakelle A, Tezcan H, Siva A. The Sensitivity And Specificity of the Case Definition Criteria in Diagnosis of Headache: A School-Based Epidemiological Study of 5562 Children in Mersin. *Cephalalgia*. 2003;23(2):138-45.
27. Olesen J, Lekander I, Andlin-Sobocki P, Jönsson B. Funding of Headache Research in Europe. *Cephalalgia*. 2007;27(9):995-9.
28. Ad Hoc Committee on Classification of Headache of NINDB. *JAMA* 1962; 179:127-128.
29. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The international classification of headache disorders, (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33(9): 629-808.
30. Jensen K, Tfelt-Hansen P, Lauritzen M, Olesen J. Classic Migraine, a Prospective Recording of Symptoms. *Acta Neurol Scand*. 1986;73: 359-362.
31. Kelman, L. The premonitory symptoms (prodrome): a tertiary care study of 893 migraineurs. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2004;44(9): 865-872.
32. Viana M, Linde M, Sances G, Ghiotto N, Guaschino E, Allena M, Terrazzino S, Nappi G, Goadsby PJ, Tassorelli C. Migraine Aura Symptoms: Duration, Succession and Temporal Relationship to Headache. *Cephalalgia*. 2016;36(5):413-21.
33. Henry P, Michel P, Brochet B, Dartigues JF, Tison S, Salamon R. A Nationwide Survey of Migraine in France: Prevalence and Clinical Features in Adults. *GRIM*. *Cephalalgia*. 1992;2(4):229-37.
34. Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. *Headache in Clinical Practice*. Second edition. ISIS Medical Media. Oxford. 1998;11-91.
35. Stewart WF, Schechter A, Lipton RB. Migraine Heterogeneity: Disability, Pain Intensity, Attack Frequency, and Duration. *Neurology*. 1994;44:24-39.
36. Silberstein SD. Migraine Symptoms: Result of a Survey of Self-Reported Migraineurs. *Headache*. 1995;35:387-396.

37. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J. Neurology in Clinical Practice. Fifth Edition. Volume 2: 2011-2062. Elsevier 2008.
38. Lim J, Jo KD, Lee MK, Jang W. Persistent Negative Visual Aura in Migraine Without Headache: A Case Report. *Journal of medical case reports*. 2014;19.8(1):61.
39. Mawet J, Kurth T, Ayata C. Migraine and Stroke: In Search of Shared Mechanisms. *Cephalalgia*. 2015;35(2):165-81.
40. Gupta SN, Gupta VS, Fields DM. Spectrum of Complicated Migraine in Children: A Common Profile in Aid to Clinical Diagnosis. *World Journal of Clinical Pediatrics*. 2015;8;4(1):1.
41. *Turkiye Klinikleri Noroloji* 2003;1(2)
42. Edvinsson L, Dahl E. Anatomy of Muscles, Tendons, Joints, Blood Vessels, and Meninges. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headaches*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 55-76.
43. Piovesan EJ, Kowacs PA, Tatsui CE, Lange MC, Ribas LC, Werneck LC. Referred Pain After Painful Stimulation of the Greater Occipital Nerve in Humans: Evidence of Convergence of Cervical Afferents on Trigeminal Nuclei. *Cephalalgia*. 2001;21:107-109.
44. Nichols FT, Mawad M, Mohr JP, Stein B, Hilal S, Michelsen WJ. Focal Headache During Balloon Inflation in The Internal Carotid and Middle Cerebral Arteries. *Stroke*. 1990; 21: 555-559.
45. Nichols FT, Mawad M, Mohr JP, Hilal S, Adams RJ. Focal Headache During Balloon Inflation in the Vertebral and Basilar Arteries. *Headache*. 1993; 33:87-89.
46. Martins IP, Baeta E, Paiva T, Campos J, Gomes L. Headaches During Intracranial Endovascular Procedures: A Possible Model of Vascular Headache. *Headache*. 1993;33:227-233.
47. Fisher CM. Headaches in Cerebrovascular Disease. In: Vinken PJ, Bruyn GW, eds. *Handbook of Clinical Neurology*. Amsterdam: North Holland, 1968; 5:124-151.

48. Mokri B. Headache in Spontaneous Carotid and Vertebral Artery Dissections. In: Goadsby PJ, Silberstein SD, eds. Headache. Boston: Butterworth-Heinemann, 1997: 327-354.
49. Wolff HG. Headache and Other Head Pain. New York: Oxford University press, 1963.
50. Daugaard D, Thomsen LL, Olsen J. No Relation Between Cephalic Venous Dilatation and Pain in Migraine. J Neurol Neurosurg Psychiatr. 1998; 65: 260-262.
51. Balm M, Hammack J. Leptomeningeal-Presenting Features and Prognostic Factors. Arch Neurol. 1996; 53: 626-632.
52. Bartsch T, Goadsby PJ. The trigeminocervical complex and migraine: current concepts and synthesis. Curr Headache Rep 2003; 7: 371-376.
53. Bogduk N. The Neck and Headaches. In: Evans RW, ed. Neurologic Clinic: Secondary Headache Disorders. Philadelphia: Saunders, 2004: 151-172.
54. Behin F, Behin B, Behin D, Baredes S. Surgical Management of Contact Point Headache. Headache. 2005; 45:204-210.
55. Russell MB, Olesen J. Increased Familial Risk and Evidence of Genetic Factor in Migraine. Bmj. 1995;311(7004):541-4.
56. Hullugundi SK, Ansuini A, Ferrari MD, Van Den Maagdenberg AM, Nistri A. A Hyperexcitability Phenotype in Mouse Trigeminal Sensory Neurons Expressing the R192Q Cacna1a Missense Mutation of Familial Hemiplegic Migraine Type-1. Neuroscience. 2014;266:244-54.
57. Jen, Joanna C. "Familial hemiplegic migraine." (2015).
58. Lippi G, Mattiuzzi C, Cervellin G. Meta-analysis of Factor V Leiden and Prothrombin G20210A Polymorphism in Migraine. Blood Coagulation & Fibrinolysis. 2015;26(1):7-12.
- 59 Tietjen GE, Collins SA. Hypercoagulability and Migraine. Headache: The Journal of Head and Face Pain. 2017 Feb 1.
- 60 Burstein R, Nosedà R, Borsook D. Migraine: multiple processes, complex pathophysiology. Journal of Neuroscience. 2015;35(17):6619-29.

- 61 Olesen J, Lauritzen M, Tfelt-Hansen P, Henriksen L, Larsen B. Spreading Cerebral Oligemia in Classical-and Normal Cerebral Blood Flow in Common Migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 1982;22(6):242-8.
- 62 Nosedá R, Burstein R. Migraine Pathophysiology: Anatomy of the Trigeminovascular Pathway and Associated Neurological Symptoms, Cortical Spreading Depression, Sensitization, and Modulation of Pain. *Pain*. 2013;154:S44-53.
- 63 Van der Auwera S, Teumer A, Hertel J, Homuth G, Völker U, Lucht MJ, Degenhardt F, Schulze T, Rietschel M, Nöthen MM, John U. The Inverse Link Between Genetic Risk for Schizophrenia and Migraine Through NMDA (N-methyl-D-aspartate) Receptor Activation Via D-serine. *European Neuropsychopharmacology*. 2016;26(9):1507-15.
- 64 Nicolodi M, Sicuteri F. Exploration of NMDA Receptors in Migraine: Therapeutic and Theoretic Implications." *International journal of clinical pharmacology research*. 1994;15(5-6):181-189.
- 65 Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA. Intrinsic Brain Activity Triggers Trigeminal Meningeal Afferents in a Migraine Model. *Nature medicine*. 2002;8(2):136-42.
- 66 Shyti R, Eikermann-Haerter K, van Heiningen SH, Meijer OC, Ayata C, Joëls M, Ferrari MD, van den Maagdenberg AM, Tolner EA. Stress Hormone Corticosterone Enhances Susceptibility to Cortical Spreading Depression in Familial Hemiplegic Migraine Type 1 Mutant Mice. *Experimental neurology*. 2015;263:214-20.
67. Costa C, Tozzi A, Rainero I, Cupini LM, Calabresi P, Ayata C, Sarchielli P. Cortical Spreading Depression as a Target for Anti-Migraine Agents. *The journal of headache and pain*. 2013;14(1): 62.
68. Watanabe H, Kuwabara T, Ohkubo M, Tsuji S, Yuasa T. Elevation of Cerebral Lactate Detected by Localized Sup 1 H-magnetic Resonance Spectroscopy in Migraine During the Interictal Period. *Neurology*. 1996;47(4):1093-5.
69. Di Clemente L, Coppola G, Magis D, Fumal A, De Pasqua V, Schoenen J. Nociceptive Blink Reflex and Visual Evoked Potential Habituations are Correlated in Migraine. *Headache*. 2005;45:1388-93.
70. Silberstein SD. Migraine pathophysiology and its clinical implications. *Cephalalgia* . 2004;24(2):2-7

71. Baş ağrısı Özel Sayısı Editör: Prof.Dr.Okay Vural. Türkiye Klinikleri 2003;1(2)
72. Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. Historical Introduction , Pathophysiology and Epidemiology of Headache , Migraine Diagnosis and Treatment in Headache in Clinical Practice. Second Edition Martin Dunitz Ltd, 2002:1-30.
73. Goadsby PJ, Edvinsson L. The Trigeminovascular System and Migraine: Studies Characterizing Cerebrovascular and Neuropeptide Changes Seen in Humans and Cats Ann.Neurol.1993;33:48-56.
74. Levy D, Burstein R, Strassman AM. Calcitonin Gene-Related Peptide does not Excite or Sensitize Meningeal Nociceptors: Implications for the Pathophysiology of Migraine. Ann Neurol. 2005;58(5):698-705.
75. Cui Y, Kataoka Y, Watanabe Y. Role of Cortical Spreading Depression in the Pathophysiology of Migraine. Neuroscience Bulletin. 2014;30(5):812-22.
76. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT 1B/1D agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. The Lancet. 2001;358(9294):1668-75.
77. Kimball RW, Friedman AP, Vallejo E. Effect of Serotonin in Migraine Patients. Neurology. 1960;10(2):107.
78. A.McGregor. Acute Migraine Attacks in editorial .Candilise L. Editor in Evidence based neurology: management of neurological disorders. BMJ Books. 2007: 29-30.
79. Boes CJ, Capobianco DJ , Cutrer FM, Dodick DW, Garza I, Swanson JW. Headache and Other Craniofacial Pains in editorial Neurology in Clinical Practice. Volume II, The Neurological Disorders. W.G Bradley, R.B Daroff, G.M.Fenichel, D.C Marsden. Elsevier, 2007: 2026-2034
80. Antonaci F, Dumitrache C, Cillis I, Allena M. A Review of Current European Treatment Guidelines for Migraine. The journal of headache and pain. 2009;11(1):13.
81. Dikmen, Pınar Yalınay. The Acute Treatment of Migraine Attack in Adults and American Headache Society Evidence Assessment of Migraine Pharmacotherapies. Turkish Journal of Neurol. 2016;22(1): 3-7.
82. Becker, Werner J. Acute Migraine Treatment in Adults." Headache: The Journal of Head and Face Pain 2015;55(6):778-793.

83. Barbanti P, Aurilia C, Egeo G, Fofi L, Palmirotta R. Serotonin Receptor Targeted Therapy for Migraine Treatment: an Overview of Drugs in Phase I and II Clinical Development. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2017;26(3):269-77.
84. Ahmed ZA, Nacopoulos DA, John S, Papesh N, Levine D, Bamford CC. An Algorithm for Opioid and Barbiturate Reduction in the Acute Management of Headache in the Emergency Department. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2017;57(1):71-9.
85. Peters G, Nurmikko TJ. Peripheral and gasserian ganglion-level procedures for the treatment of trigeminal neuralgia. *Clin J Pain*. 2002;18(1):28-34
86. Piñero MR, Carrillo PM, Hueso MP, de la Cruz Rodríguez C, Mesonero LL, Peral AG. Pericranial Nerve Blockade as a Preventive Treatment for Migraine: Experience in 60 patients. *Neurología*. 2016;31(7):445-51.
87. Tepper SJ, Rezai A, Narouze S, et al. Acute treatment of intractable migraine with sphenopalatine ganglion electrical stimulation. *Headache*. 2009;49:983-989.
88. Young William, et al. The first 5 minutes after greater occipital nerve block. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 2008;48(7): 1126-1128.
89. Ashkenazi A, Young WB. The Effects of Greater Occipital Nerve Block and Trigger Point Injection on Brush Allodynia and Pain in Migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2005;45(4):350-4.
90. Cuadrado ML, Aledo-Serrano Á, Navarro P, López-Ruiz P, Fernández-de-las-Peñas C, González-Suárez I, Orviz A, Fernández-Pérez C. Short-term Effects of Greater Occipital Nerve Blocks in Chronic Migraine: A Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Cephalalgia*. 2016:0333102416655159.
91. Kashipazha D, Nakhostin-Mortazavi A, Mohammadianinejad SE, Bahadoram M, Zandifar S, Tarahomi S. Preventive Effect of Greater Occipital Nerve Block on Severity and Frequency of Migraine Headache. *Global journal of health science*. 2014;6(6):209.
92. Busch V, Jakob W, Juergens T, Schulte-Mattler W, Kaube H, May A. Functional Connectivity Between Trigeminal and Occipital Nerves Revealed by Occipital Nerve Blockade and Nociceptive Blink Reflexes. *Cephalalgia*. 2006;26(1):50-5.

93. Thalakoti S, Patil VV, Damodaram S, Vause CV, Langford LE, Freeman SE, Durham PL. Neuron-Glia Signaling in Trigeminal Ganglion: Implications for Migraine Pathology. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2007;47(7):1008-23.