



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA

CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI



KALSİTONİN GEN İLİŞKİLİ PEPTİD (CGRP) ANTAGONİSTİ KULLANILAN, BÜYÜK OKSİPİTAL
SİNİR (GON) BLOKAJİ, BOTULİNUM TOKSİN TEDAVİSİ

UYGULANAN MİGRENLİ HASTALARDA VE İDYOPATİK İNTRAKRANİYAL HİPERTANSİYON
(PSÖDOTÜMÖR SEREBRİ) HASTALARINDA TEDAVİLERİN NOSİSEPTİF FLEKSÖR REFLEKS
(NFR) VE SEMPATİK DERİ YANITI (SSR) PARAMETRELERİ ÜZERİNE ERKEN VE GEÇ DÖNEM
ETKİLERİ

NÖROLOJİ UZMANLIK TEZİ

Dr. Hıkmət ABBASZADE

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Feray KARAAİLİ SAVRUN

İSTANBUL – 2024

T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA

CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

KALSİTONİN GEN İLİŞKİLİ PEPTİD (CGRP) ANTAGONİSTİ KULLANILAN, BÜYÜK OKSİPİTAL
SİNİR (GON) BLOKAJİ, BOTULİNUM TOKSİN TEDAVİSİ

UYGULANAN MİGRENLİ HASTALARDA VE İDYOPATİK İNTRAKRANİAL HİPERTANSİYON
(PSÖDOTÜMÖR SEREBRİ) HASTALARINDA TEDAVİLERİN NOSİSEPTİF FLEKSÖR REFLEKS
(NFR) VE SEMPATİK DERİ YANITI (SSR) PARAMETRELERİ ÜZERİNE ERKEN VE GEÇ DÖNEM
ETKİLERİ

NÖROLOJİ UZMANLIK TEZİ

Dr. Hıkmət ABBASZADE

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Feray KARAAİLİ SAVRUN

İSTANBUL – 2024

ÖNSÖZ

Cerrahpaşa Tıp Fakültesindeki asistanlık eğitimim boyunca Nöroloji Anabilim Dalı Başkanlıkları yapmış olan, bilgileri, duruşları, destekleri ile hayatım boyunca bana örnek olacak olan hocalarım *Prof. Dr. Sabahattin Saip, Prof. Dr. Seher Naz Yeni'ye,*

Mesleğimde pratik bilgilerle başarılı olmanın sırlarını öğrendiğim hem tüm asistanlık sürecimde hem de tez sürecimde benden hiçbir yardımını esirgemeyen hem mesleki hem de meslek dışı sorunlarımın çözümünde samimiyetiyle her zaman yanımda hissettiğim sevgili tez danışmanım *Prof. Dr. Feray Karaali Savrun'a,*

Doğru bilgilere ulaşmanın en uygun yollarını öğrendiğim, akademik açıdan söylenmiş her bir cümlesi benim için her zaman yüzlerce cümleye eşdeğer olacak kadar anlamlı olan ve tez sürecimde bana destek olan kıymetli hocam *Prof. Dr. Meral Kızıltan'a,*

Nörolojinin felsefesine dair çok geniş bilgilerinden her zaman faydalandığım, mesleki ahlakı ve tevazusu ile örnek aldığım değerli hocam *Prof. Dr. Güneş Kızıltan'a,*

Bir doktor olarak meslek aşkı, dinamizmi ve akademik başarılarıyla bende hayranlık uyandıran *Prof. Dr. Aksel Siva'ya,*

Hoş görüşü, mesleki hayatındaki yapıcılığı ve güler yüzü ile her zaman desteğini hissettiğim *Prof. Dr. Nurten Uzun Adatepe'ye,*

Akademik açıdan yazılmış her bilgiye her zaman sorgulayıcı yaklaşmayı öğrendiğim, eleştirisel yapısıyla birlikte hekimlik dışında sevecen yaklaşımları ile *Prof. Dr. Veysi Demirbilek'e,*

Hem hastalarla hem de mesai arkadaşlarıyla gerçek bir empati kurabilmenin, bilgi ve dürüstlüğün bir araya gelmiş büyük bir örneği olan *Prof. Dr. Gülçin Benbir Şenel'e,*

Elektrofizyolojiye ilgi ve merakımı artıran, akademik anlamda kendisinden çok şey öğrendiğim *Prof. Dr. Ayşegül Gündüz'e,*

İster nöbet şartlarında ister poliklinikte, başım her sıkıştığında, gece-gündüz, uzak-yakın demeden her zaman kolayca ulaşabildiğim "abilerim" *Doç. Dr. Mehmet Şakir Delil ve Doç. Dr. Melih Tütüncü'ye,*

Tez sürecimde hastalara ulaşımım ve iletişimim açısından yardımlarını benden hiçbir zaman esirgemeyen *Uzm. Dr. Bengi Gül Türk ve Uzm. Dr. Furkan Asan'a,*

Tüm asistanlık sürecimde üzerimde emeği olan, tecrübeleriyle yoluma ışık tutan, donanımlı ve yeterli bir nöroloji hekimi olarak yetişmemi sağlayan *Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalının tüm kıymetli öğretim üyelerine,*

Asistanlığım boyunca en zor dönemlerde birlikte gülüp, birlikte hüznlendiğim, mesai dışında da güzel zamanlar geçirdiğim, bol nöbetli günlerimde desteklerini asla unutmayacağım *tüm asistan arkadaşlarıma,*

Bazen sabahlara kadar hastanede birlikte koşturduğum, bazen akşamdan gece yarısına sarkan mesailerimde, bazen de evimden daha çok birlikte zaman geçirdiğim, kendilerinden çok şeyler öğrendiğim *Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı "ailesinin" tüm hemşire ve personellerine,*

İster mesleki hayatımda ister özel hayatımda, tüm zorluklarda sen yaparsın, sen başarırısın, sen halledersinleriyle verdiği huzuru ve her zaman her konuda desteğini hissettiğim sevgili eşim ve yol arkadaşım *Dr. Fahriye Tahirli'ye,*

Hayatım boyunca elde ettiğim tüm başarıların mimarları olan, bu yolda tüm imkanlarını gözlerini kırpmadan önüme sererek beni destekleyen, sevgileri ve hayat tecrübeleri sayesinde bana aydın, bağımsız, çalışkan, manen zengin bir insan olmayı öğreten *sevgili aileme,*

Hayatıma girdiği andan itibaren bana hayatın farklı ve güzel yanlarını tattıran, bakış açımı ve yaklaşımlarımı değiştiren, günlerime güzellik ve anlam katan *canım oğluma*

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum

Dr. Hıkmət Abbaszade – İstanbul 2024

İÇİNDEKİLER

SİMGE VE KISALTMALAR	I
ŞEKİLLER DİZİNİ	IV
TABLOLAR DİZİNİ	VI
ETİK KURUL ONAYI	VII
ÖZET (TÜRKÇE)	VIII
ÖZET (İNGİLİZCE)	IX
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Ağrı	5
2.1.1 Tanım	5
2.1.2 Ağrının Fizyoanatomisi	5
2.1.2.1 Nosiseptörler	5
2.1.2.2 Periferik Aktivasyon	6
2.1.2.3. Spinal Düzey	6
2.1.2.4. Supraspinal Düzey	7
2.1.2.5. Ağrı İnhibisyon Sistemi	8
2.2. Migren	9
2.2.1. Tarihçe	9
2.2.2. Tanım, Tanı Kriterleri ve Sınıflama	10
2.2.3. Migren patofizyolojisi	11
2.2.4. Epidemiyolojik Bilgiler	12
2.2.5. Migren Tedavisi	12
2.2.5.1. Büyük Oksipital Sinir (GON) Anatomisi ve Blokaj Tedavisi	13
2.2.5.2. Botulinum Toksinin Yapısı, Etki Mekanizması ve Migrende Kullanımı	15

2.2.5.3. Kalsitonin Gen İlişkili Peptid Yapısı, Etki Mekanizması ve Migrende Kullanımı	19
2.3. İdyopatik İntrakranial Hipertansiyon (İİH)	20
2.3.1. Tanım, Tarihçe ve Etiyoloji	20
2.3.2. İİH Epidemiyolojisi ve Tanı Kriterleri	21
2.3.3. İİH Tedavisi	22
2.4. Ağrılı Durumların Araştırılmasında Kullanılan Elektrofizyolojik Testler	22
2.4.1. Nosisseptif Fleksör Refleks (NFR)	22
2.4.1.1. Tarihçe	22
2.4.1.2 NFR'nin Anatomik Organizasyonu	23
2.4.1.3 NFR'nin Uygulama Tekniği ve Özellikleri	24
2.4.2. Sempatik Deri Yanıtı (SSR)	27
2.4.2.1. SSR'nin Anatomik Organizasyonu	27
2.4.2.2. SSR'nin Uygulama Tekniği ve Özellikleri	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. Çalışma Popülasyonu.....	29
3.1.1. Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri	29
3.2. Yöntem	30
3.2.1. Klinik Değerlendirme	30
3.2.1.1. Beck Anksiyete Ölçeği ve Beck Depresyon Envanteri	31
3.2.2. Elektrofizyolojik Değerlendirme	32
3.2.2.1. Nosisseptif Fleksör Refleks	33
3.2.2.2. Sempatik Deri Yanıtı	34
3.2.3. İstatistiksel Değerlendirme	35
4. BULGULAR	37
4.1. Klinik ve demografik bulgular	37

4.2. Elektrofizyolojik Bulgular.....	46
4.2.1. Nosisepatif Fleksör Refleks (NFR)	48
4.2.2. Sempatik Deri Yanıtı (SSR)	59
5. TARTIŞMA	63
6. SONUÇ	74
7. KAYNAKLAR	77
8. EKLER	100
9. ÖZGEÇMİŞ	101
10. İNTİHAL RAPORU	103

SİMGE VE KISALTMALAR

A α : A-alfa

A β : A-Beta

A δ : A-Delta

BF: Biceps Femoris

BKAP: Bileşik Kas Aksiyon Potansiyeli

BLA: Bazo-lateral Çekirdek

BMI: *Body Mass Index* [Vücut Kitle İndeksi]

BoNT: Botulinum Nörotoksin

BoNT/A: Botulinum Nörotoksin Tip A

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

BR: *Blink Refleks* [Göz Kırpma Refleksi]

CGRP: *Calcitonin Gene-Related Peptide* [Kalsitonin Gen İlişki Peptid]

CGRP-LI: *CGRP-Like Immunoreactivity* [CGRP Benzeri İmmünoreaktivite]

CLR: *Calcitonin Receptor-Like Receptor* [Kalsitonin Reseptör Benzeri Reseptör]

CPM: *Conditioned Pain Modulation* [Koşullanmış Ağrı Modülasyonu]

DH/SpV: *Dorsal Horn or Spinal Trigeminal Nucleus* [Dorsal Kök veya Spinal Trigeminal Nükleus]

DNIC: *Diffuse Noxious Inhibitory Control*

EFNS: *European Federation of Neurological Societies* [Avrupa Nörolojik Topluluklar Federasyonu]

EMA: *European Medicines Agency* [Avrupa İlaç Ajansı]

EMG: Elektromiyografi

FDA: *Food and Drug Administration* [Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi]

GON: *Greater Occipital Nerve* [Büyük Oksipital Sinir]

ICHD-3: *International Classification of Headache Disorders, 3rd edition* [Uluslararası Baş Ağrısı Sınıflaması, 3. Baskı]

KBB: Kan Beyin Bariyeri

LA: Lateral Çekirdek

LP: Lomber Ponksiyon

NFR: Nosisseptif Fleksör Refleks

ONABoNTA: Onabotulinum Nörotoksin Tip A

PACAP: *Pituitary Adenylate Cyclase Activating Polypeptide* [Hipofiz Adenilat Siklaz Aktive Edici Peptid]

PAG: *Periaqueductal Gray* [Periakuduktal gri madde]

Panx1: *Pannexin 1*

RAMP 1: *Receptor Activity Modifying Protein 1* [Reseptör Aktivitesini Modifiye Edici Protein 1]

RCP: *Receptor Component Protein* [Reseptör Bileşen Proteini]

RVM: Rostroventromedial medulla

SNAP 25: *Synaptosome-Associated Protein of 25 kDa* [25 kDa Sinaptozomal İlişkili Protein]

SNARE: *Soluble N-Ethylmaleimide Sensitive Fusion Protein Attachment Receptor* [Çözünür N-Etilmaleimide Duyarlı Füzyon Protein Bağlanma Reseptörü]

SNRI: *Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitor* [Serotonin-Norepinefrin Geri Alım İnhibitörü]

SRD: *Subnucleus Reticularis Dorsalis*

SSR: *Sympathetic Skin Response* [Sempatik Deri Yanıtı]

SSRI: *Serotonin Reuptake Inhibitor* [Serotonin Geri Alım İnhibitörü]

TA: Tibialis Anterior

TG: Trigeminal Ganglion

TNC: *Trigeminal Nucleus Caudalis* [Trigeminal Kaudal Çekirdek]

TRP: *Transient Receptor Potential* [Geçici Reseptör Potansiyeli]

TRPA 1: *Transient Receptor Potential Ankyrin* [Ankrin Geçici Reseptör Potansiyeli 1]

TSK: Trigemino-Servikal Kompleks

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

Ü: Ünite

WDR: *Wide Dynamic Range*

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. GON'un şematik anatomik lokalizasyonu	14
Şekil 2. GON lokalizasyonu	15
Şekil 3. BoNT etkisinin spekülâtif mekanizmaları	16
Şekil 4. Botulinum toksininin frontal ve temporal enjeksiyonları	17
Şekil 5. Botulinum toksininin posterior enjeksiyonları	18
Şekil 6. Ağrıyı takip et enjeksiyon noktaları	18
Şekil 7. Kalsitonin gen ilişkili peptid inhibisyonunun olası sistemik etkileri	19
Şekil 8. NFR eşik ölçümünün şematik diyagramı	25
Şekil 9. Hastaların tetkik öncesinde doldurdıkları Beck Anksiyete Ölçeği örneği	31
Şekil 10. Hastaların tetkik öncesinde doldurdıkları Beck Depresyon Envanteri örneği	32
Şekil 11. İşlem türüne göre dağılımlar	38
Şekil 12. Hastaların şikâyetlerinin dağılımı	38
Şekil 13. Uygulanan işlemlere göre hastalık (şikâyet) sürelerinin dağılımı	39
Şekil 14. Hasta gruplarının ağrı sıklığının süre içinde değişimi	41
Şekil 15. Hasta gruplarının ağrı şiddetinin (VAS) süre içinde değişimi	42
Şekil 16. Hasta gruplarında tetkik sırasında baş ağrısı görülme oranlarının değişimi	45
Şekil 17. CGRP enjeksiyonu yapılmış migren hastasında çoklu TA NFR RII ve RIII örnekleri	49
Şekil 18. Hasta gruplarının NFR eşik ölçümlerinin süre içinde değişimi	49
Şekil 19. GON Blokajı yapılmış migren hastasında TA NFR RII örneği	52
Şekil 20. GON blokajı planlanan migren hastasında TA NFR RIII örneği	55
Şekil 21. GON blokajı yapılmış migren hastasında işlemde önce ilk ve işlemde sonraki 2.ay testlerinde TA NFR RII ve RIII örnekleri	55

Şekil 22. LP yapılmış İİH hastasında 2. ayda bakılan, eşzamanlı TA ve BF NFR örnekleri	57
Şekil 23. CGRP enjeksiyonu planlanan hastada aynı stimülasyon şiddetinde art arda çıkan BF NFR RIII refleks örnekleri	58
Şekil 24. LP yapılmış İİH hastasında, işlemden 2 hafta sonraki SSR örnekleri	60
Şekil 25. LP yapılmış İİH hastasında, işlemden 2 ay sonraki SSR örnekleri	60
Şekil 26. GON blokajı planlanan migren hastasında işlemden önceki SSR örnekleri	60



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Tanımlayıcı özelliklerin dağılımı	37
Tablo 2. İşlem türüne göre tedavi öncesi Beck Anksiyete ve Depresyon Skorlarının değerlendirilmesi	40
Tablo 3. İşlem türüne göre aylık ağrı sıklığı ve ağrı şiddetine (VAS) ilişkin değerlendirmeler	43
Tablo 4. İşlem türüne göre baş ağrısına ilişkin özelliklerin değerlendirilmesi	44
Tablo 5. İşlem türüne göre tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi	45
Tablo 6. İşlem türüne göre duyuşal eşik, ağrı eşiğı ve maksimal stimülasyon şiddeti (tolerans seviyesi) değerlendirmeleri	46
Tablo 7. Tedavi etkinliğı ile elektrofizyolojik parametrelerin takip farklarının ilişkisi	47
Tablo 8. Ağrı sıklık ve ağrı şiddet farkları ile elektrofizyolojik bulguların ilişkisi	47
Tablo 9. İşlem türüne göre NFR özelliklerinin değerlendirilmesi	48
Tablo 10. İşlem türüne göre RIII refleks testi sonuçlarının değerlendirilmesi	50
Tablo 11. İşlem türüne göre RIII refleks testi sonuçlarının değerlendirilmesi	51
Tablo 12. İşlem türüne göre RII refleks testi sonuçlarının değerlendirilmesi	52
Tablo 13. İşlem türüne göre RII refleks testi sonuçlarının değerlendirilmesi	53
Tablo 14. Tedavi etkinliğı ile TA NFR takip farklarının ilişkisi	54
Tablo 15. Tedavi etkinliğı ile BF NFR takip farklarının ilişkisi	56
Tablo 16. Ağrı sıklığı ve ağrı şiddeti farkları ile BF NFR parametrelerinin ilişkisi	57
Tablo 17. Tetkiklerdeki ağrı sıklığı ve ağrı şiddeti farkı ile aynı zamanlı olmayan TA ve BF NFR parametrelerindeki farkların korelasyonu	58
Tablo 18. İşlem türüne göre SSR sonuçlarının değerlendirilmesi	59
Tablo 19. Tedavi etkinliğı ile SSR'nin takip farklarının ilişkisi	61
Tablo 20. Ağrı sıklığı ve ağrı şiddeti farkları ile SSR parametrelerinin ilişkisi	62

ÖZET

Giriş: Pirimer baş ağrılarında olan migrenin tedavisinde büyük oksipital sinir (GON) blokajı, botulinum toksin enjeksiyonu ve kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) antagonistleri sıkça tercih edilmektedir. Ayrıca sık rastlanan sekonder baş ağrılarında olan idyopatik intrakranial hipertansiyonun (İİH) tanı ve tedavisinde lomber ponksiyon (LP) işlemi yapılmaktadır. Amacımız bu invazif işlemlerin uygulandığı hastaların klinik, demografik verilerini, nosiseptif fleksör refleksi (NFR), sempatik deri yanıtı (SSR) parametrelerini inceleyerek işlemlerin elektrofizyolojik bulgularını, bu bulguların dinamiğini ve klinik korelasyonunu araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 05/2023-11/2023 tarihleri arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Algoloji biriminden migren ve başağrılı İİH tanılı hastalar alınmıştır. Demografik, klinik özellikler, elektrofizyolojik tetkikler işlemlerden önce, 2 hafta ve 8 hafta sonra incelenmiştir.

Bulgular: 32 hasta (23 migren, 9 İİH) incelenmiştir. Değişen duyuşal eşik ile ağrı sıklığı ve şiddeti; GON grubunda ağrı eşiğı ile ağrı sıklığı; maksimal stimölasyon şiddeti ile ağrı şiddeti arasında, TA NFR parametrelerinden GON grubunda RII ortalama latansı ile ağrı şiddeti; RIII alan, amplitüdü ve maksimal amplitüdü ile ağrı şiddeti; LP grubunda ise RIII alan, süresi ile ağrı sıklığı arasında anlamlı korelasyonlar bulunmuştur. BF NFR parametrelerinden RIII amplitüdü ile ağrı şiddeti arasında, SSR parametrelerinden ortalama, maksimal amplitüdü ile tedavi etkinliğı; ortalama latans ve maksimal amplitüdü ile ağrı şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar saptanmıştır.

Sonuç: Çalışmamızda invazif işlemlerin migren ve İİH hastalarının elektrofizyolojik parametrelerine erken, geç dönem etkileri araştırılmış, prediktif önemli birçok korelasyon bulguları saptanmıştır. Bulgular invazif işlemlerin ağrı modölasyonuna etkisinin dinamiğini yansıtmakla beraber, klinik pratik açıdan da önemlidirler.

Anahtar Kelimeler: Botulinum Toksin, Büyük Oksipital Sinir, Kalsitonin Gen İlişkili Peptid, Nosiseptif Fleksör Refleks, Sempatik Deri Yanıtı.

ABSTRACT

Aim: Great occipital nerve (GON) blockade, botulinum toxin injection and calcitonin gene-related peptide (CGRP) antagonists are frequently preferred in the treatment of migraine. Lumbar puncture (LP) is performed for the diagnosis and treatment of idiopathic intracranial hypertension (IIH), a common secondary headache. Our aim is to investigate electrophysiological findings of the procedures, dynamics and clinical correlation of these findings by examining clinical, demographic, nociceptive flexor reflex (NFR), sympathetic skin response (SSR) data of patients undergoing these invasive procedures.

Material and Method: Patients diagnosed with migraine and IIH from the Algology unit of the Department of Neurology, Cerrahpaşa Medical Faculty between 05/2023-11/2023 were included. Demographic, clinical, electrophysiological findings were analyzed before, 2 and 8 weeks after the procedures.

Results: 32 patients (23 migraine, 9 IIH) were analyzed. Significant correlations were found between sensory threshold and pain frequency, intensity; in GON group between pain threshold and pain frequency; maximal stimulation intensity and pain intensity; between TA RIII mean area, amplitude, maximal amplitude and pain intensity; in LP group between RIII area, duration and pain frequency. Correlations were found between BF RIII amplitude and pain intensity; among SSR parameters between mean, maximal amplitude and treatment efficacy; and mean latency, maximal amplitude and pain intensity.

Conclusion: In study, early and late effects of invasive procedures on electrophysiologic parameters of migraine and IIH patients investigated and many findings of predictive importance were found. Findings reflect the dynamics of the effect of invasive procedures on pain modulation and they are also important for clinical practice.

Keywords: Botulinum Toxin, Greater Occipital Nerve, Calcitonin Gene-Related Peptide, Nociceptive Flexor Reflex, Sympathetic Skin Response.

1. GİRİŞ

Baş ağrısı nöroloji polikliniklerine en sık başvuru şikâyeti olup etyolojiye yönelik olarak iki ana grup olan pirimer ve sekonder baş ağrıları başlıkları altında sınıflandırılmaktadır. Pirimer baş ağrılarından hekime başvurusu en sık olan migren baş ağrısının tedavisi eskiden sadece birkaç farmakolojik ve bilişsel davranışçı terapiyle (BDT) kısıtlıyken gün geçtikçe yeni invazif ve noninvazif tedavi yöntemleri eklenmektedir. Özellikle büyük oksipital sinir (GON) trasesinde hassasiyeti olan kronik migren hastalarından proksimal ve distal GON blokajı sık tercih edilen tedavi yöntemlerinden biridir. Anatomik varyasyonları ve işlem sonuçları iyi bilinen büyük oksipital sinirin bloğu lokal anestezi, kortikosteroid veya her ikisiyle birlikte yapılabilmektedir. GON blokajı ile tedaviden sonra kronik migrenli hastalarda ağrılı gün sayısı, analjezik kullanılan gün sayısı ve ağrı şiddetinin azaldığı çalışmalarda gösterilmiştir [1].

Yeterli sürede ve yeterli dozda uygun medikal tedaviden yanıt alınamayan kronik migren hastalarında günümüzde botulinum toksin enjeksiyonu de sık başvuru alan tedavilerden biridir. Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından kronik migren tedavisi için onaylanan maddelerden biri Onabotulinum nörotoksin tip A'dır (ONABoNTA) [2,3]. Botulinum toksinin epizodik migrende kullanımının pozitif sonuçlarını gösteren çalışmalar da mevcuttur [4,5]. Diğer konvansiyonel ve konvansiyonel olmayan analjezik ilaçlarla karşılaştırıldığında, botulinum nörotoksin tip A (BoNT/A) kullanımının en büyük avantajlarından biri tek bir uygulamadan sonra bile etkisinin devam etmesi ve güvenli olmasıdır [6]. Bilindiği gibi BoNT/A özellikle sinaptik vezikül füzyonu ve transmitter salınımı için gerekli olan çözünür N-etilmaleimide duyarlı füzyon protein bağlanma reseptörü (SNARE) proteinlerine yönelik proteolitik aktivitesi ile nörotransmisyonu bozan güçlü bir toksindir. Toksin etkisinin uzun ömürlülüğünü düzenleyen en önemli faktör, BoNT/A proteazının hücresel yıkım mekanizmalarından kaçınma ve hücre sitoplazmasında uzun süre hayatta kalma yeteneğidir [6]. Genel kabul edilen uygulama tekniği corrugator, procerus, frontal, temporal, oksipital, servikal ve trapez lokalizasyonlarda toplam 31 noktaya 155 ünite (Ü) botulinum toksin enjeksiyonu uygulanmasıdır. Bunlarında dışında hastanın fazla şikayetçi olduğu sınırlı lokalizasyonlara da ek dozlar yapılabilmektedir.

Epizodik ve kronik migrenli hastalarda kullanılan onaylı, görece yeni ilaçlardan olan kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) inhibitörleri de güvenle tercih edilmektedir. Kalsitonin gen

ilişkili peptid (CGRP) migren patofizyolojisinde bilinen en güçlü vazodilatör nöropeptiddir [7]. Spontan migren atakları sırasında hastaların plazmalarında [8,9], tükürüklerinde [10], gözyaşı sıvılarında [11] ve nitrogliserinle uyarılan migren atakları sırasında plazmalarında CGRP düzeyleri yükselmektedir [12]. Epizodik ve kronik migren hastalarının gözyaşlarında [11], kronik migren hastalarının plazma [13] ve beyin omurilik sıvısında [14] interiktal CGRP yükselmesi de bildirilmiştir. CGRP periferde mast hücrelerini, kan damarlarını, glial hücreleri, meninkslerdeki trigeminal afferentleri ve trigeminal ganglionlardaki nöral hücre gövdelerini ve glia'ları hedef alır [15]. Meninkslerdeki nöral aktivitenin CGRP aracılı modülasyonu, nihayetinde nosiseptörlerin periferik duyarılılaşmasıyla sonuçlanan bir geri bildirim döngüsünü tetikleyebilmekte. Sistemik olarak uygulanan CGRP inhibitörü olan monoklonal antikoların etkinliği, CGRP'nin migrendeki periferik rolünü güçlü bir şekilde desteklemektedir, çünkü bu antikoların kan-beyin bariyerini (KBB) geçme oranı çok azdır.

Sekonder baş ağrıları başlığı altında sınıflandırılan idyopatik intrakranial hipertansiyon (İİH) genellikle genç ve obez kadınlarda sık rastlanmaktadır. İİH normal beyin omurilik sıvısı (BOS) içeriği ile etiyojisi bilinmeyen (ikincil bir nedene bağlı olmayan) kafa içi basınç artışıyla karakterizedir. Yıllık insidansı yaklaşık 3/100.000 olan İİH'nin en sık semptomları özellikle frontal ve retroorbital yerleşimli baş ağrısı (%92) ve görme kaybıdır (%72) [16]. İİH tanı ve tedavisinde lomber ponksiyon (LP) işlemi yapılmaktadır. Baş ağrısı olan hastalarda BOS açılış basıncının 250 mmH₂O üzerinde olması ve 2014 Modifiye Dandy Kriterlerine göre BOS açılış basıncının 200-250 mmH₂O olan hastalarda, pulsatil tinnitus, altıncı kraniyal sinir felci, papilödem, manyetik rezonans venografide transvers venöz sinüs stenozu, kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) parsiyel boş sella veya perioptik subaraknoid boşluk genişlemesi gibi bulgu ve semptomların arasından en az bir eşlik eden durum İİH tanısı için yeterli olarak tanımlanmıştır [16].

Nosiseptif sistemi inceleme yöntemleri, tercihen A-delta ve C afferentlerini aktive eden uyaranların kullanılmasına dayanır. Bu sistemin araştırmalarında ve ağrının değerlendirilmesinde nosiseptif fleksör refleksler (NFR), otonom sinir sistemi incelemeleri (sempatik cilt yanıtı), trigeminal refleksler (göz kırpma refleksi, trigemino-servikal refleksi) sıklıkla başvurulan refleks çalışmalarıdır [17]. Nosiseptif fleksör refleksler ağırlı uyaranlardan kaçınmayı sağlayan polisegmenter ve multisegmenter bir spinal reflekslerdir. Dış uyaranla (elektromiyografide elektriksel uyarı) latansları bir-birinden farklı olan RII ve RIII olarak

adlandırılan iki ayrı refleks yanıt ortaya çıkabilmekte. RII refleksinin A β , RIII refleksinin A δ lif fonksiyonu sonucu ortaya çıktığı bilinmektedir. Özellikle RIII komponenti, ağrı eşliğinin kantitatif olarak gösterilmesinde, ağrı yolları ve modülasyonunda rol alan nörotransmitterleri araştırmada kullanılmaktadır [17].

Miyelinsiz C liflerinin otonom sinir sisteminde ve ağrının iletiminde önemli bir fonksiyonu olduğu bilinmektedir. Çalışmalarda sempatik deri yanıtının (SSR) oluşmasında sensorimotor, limbik korteks, anterior hipotalamus ve beyin sapı retiküler aktiveedeci sistem dahil olmak üzere birçok beyin bölgesinin rolü olduğunu gösterilmiştir [18]. Uyarılmış SSR için reaktif bölgeler, posterior hipotalamustan pons ve medullanın ventrolateral retiküler formasyonu yoluyla omuriliğe uzanır [18]. Otonom sinir sistemini dolaylı olarak inceleyen SSR gibi incelemeler ince miyelinli veya miyelinsiz C liflerinin fonksiyonu ile ilgili bilgi sahibi olmamızı sağlamaktadır.

Daha önce fareler üzerinde yapılan bir hayvan deneyinde sural sinire (1 Hz, 20 s) C-liflerini uyaracak şekilde bir koşullandırma uyarısının NFR uyarılabilirliğinde bir artışa neden olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada benzer etki intratekal CGRP enjeksiyonuyla da elde edilmiştir. 100 ng CGRP intratekal enjeksiyonu sural sinir koşullandırma uyarısına benzer etkiyle NFR uyarılabilirliğini (facilitatory effect) artırmıştır [19]. Daha önce fareler üzerinde yapılmış başka bir çalışma GON innervasyonlu kütanöz reseptif alanda ve suboksipital kaslarda C-lifi afferentlerinin hardal yağı ile uyarılmasının afferent meningeal girdinin uyarılabilirliğini artırdığını ve dolayısıyla nosiseptif meningeal afferentler ile GON'daki servikal afferentler arasında ikinci dereceden nöron düzeyinde işlevsel bağlantı olduğuna dair kanıtlar göstermiştir [20]. Bunun dışında yapılmış bir başka hayvan deneyinde farelerin gastrokinemus kasına yapılan BoNT/A1 ve BoNT/A2 enjeksiyonlarından sonra ipsilateral kasla birlikte kontralateral kasta da birleşik kas aksiyon potansiyellerinde (BKAP) etkilenmenin olduğunu ortaya koymuş ve immünohistokimyasal sonuçlarla enjeksiyondan 4 gün sonra bilateral ventral ve dorsal spinal boynuzlarda botulinum toksinle ayrılmış 25 kDa'lık Sinaptozomal ilişkili Proteinin (SNAP-25) ortaya çıktığı gösterilmiştir [21]. BoNT/A'nın intramüsküler uygulamasının merkezi etkilerinin aksonal ve transsinaptik taşıma yoluyla gerçekleştiği öne sürülmektedir [22-26].

Bahsedilen önceki hayvan deneyleri ve çalışmalar periferik sinir uyarılmasının, botulinum nörotiksin uygulanmasının ve organizmada CGRP düzeylerinin değişmesinin

vücutta NFR ve SSR parametrelerini etkilediğini gösterebilmiştir. İnsanlarda bahsedilen benzer sayılabilecek işlemlerin (botulinum toksin, CGRP inhibitörü ve GON blokajı uygulanması) refleksler üzerine uygulandığı lokalizasyondan uzak da olsa direkt etkisinin olup olmadığı araştırılmamıştır. Bu işlemlerin ağrı modülasyonu yoluyla da bahsedilen refleks parametrelerini değiştirebileceği öngörülebilmektedir. Ağrı üzerinde etkinliği kanıtlanmış olan invazif tedavi yöntemleri ve işlemler uygulanan migren ve idyopatik intrakranial hipertansiyon hastalarında NFR ve SSR gibi incelemelerle bu tedavi yöntemlerinin ve işlemlerin ağrı modülasyonu üzerindeki etkilerinin elektrofizyolojik farklılıklarını ortaya koymaya çalışan, refleks parametrelerinin süre içinde dinamiğini öğrenmeye yönelik ve bu dinamiğin klinik korelasyonunu incelenmiş olan bir çalışma bulunmamaktadır. İnvazif tedavi yöntemleri ve işlemlerin uygulandığı hastalarda NFR ve SSR parametrelerini araştırdığımız bu çalışmamızda ayrıca, bahsedilen işlemlerin uygulandığı ve ağrı kontrolü açısından farklı sonuçlar elde ettiğimiz hasta gruplarında demografik, klinik ve elektrofizyolojik verileri birlikte analiz etmekle hastaya uygun tedavi yöntemi seçimi, tedavi yönetimi hakkında varsa elektrofizyolojik prediktif verileri elde etmeği de amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ağrı

2.1.1 Tanım

Tüm dünyada hekime en sık başvuru nedeni olan ağrı Uluslararası Ağrı Araştırma Derneği tarafından gerçek veya potansiyel doku hasarı ile ilişkili ya da böyle bir hasar ile tanımlanan, hoş gitmeyen duyuşsal ve duygulanımsal bir deneyim olarak tanımlanmıştır.

2.1.2 Ağrının Fizyopatolojisi

2.1.2.1 Nörosseptörler

Nörosseptiyon terimi zararlı uyarandan ("noxious stimulus") gelmektedir, uyarılmanın farkında olunması ve/veya ağrı sistemi olarak tanımlanır. Ağrının iki önemli yolu vardır medial-afektif-motivasyonel (emosyonel) yol ve lateral duyuşsal-ayırıcı edici (sensoryel-diskriminatif) yol. Duyuşsal ayırıcı edici yol iyi lokalize, keskin, "ilk" ağrıdan sorumlu olup uyarının lokalizasyonu, yoğunluğu ve kalitesi ile ilişkilidir. Afektif motivasyonel yol ise küt, iyi lokalize olmayan, "ikinci" ağrıdan sorumlu olup ağrılı deneyimin hoş olmayan yönü ile ilişkilidir. İlk defa fizyolojist Charles Sherrington tarafından tanımlanmış olan nörosseptör kelimesi latince zarar veya hasar anlamına gelen "nocere" den gelmektedir. Nörosseptiyonun başlangıç noktası vücutta yaygın olarak mevcut olan nörosseptörler adlanan serbest sinir uçlarıdır. Temel üç nörosseptör grubu mevcuttur [27]:

1. Termal nörosseptörler (TRPV1, TRPM8): 45 derecenin üstünde ve 5 derecenin altında aktive olurlar. Aδ lifleri ile iletilirler ve hızları 5-30 m/sn civarındadır.

2. Mekanik nörosseptörler: Şiddetli bası ile uyarılırlar. Aδ ve Aβ lifleri ile iletilirler, iletilme hızları 5-30 m/sn civarındadır.

3. Polimodal (sessiz) nörosseptörler: Mekanik veya termal uyarı ile aktive olurlar. Miyelinsiz C lifleri ile iletilirler. İletme hızları 2 m/sn nin altındadır.

2.1.2.2 Periferik Aktivasyon

1) Somatik ağrı

Oluşan iyi lokalize ilk ağrı organizmanın zararlı uyarandan hızlıca uzaklaşmasını (fazik kontraksiyon) sağlar. Bu yolda termo-mekanoreseptörlerden gelen uyarılar miyelinli A δ lifleri ile omuriliğin arka boynuzundaki lamina I, V ve X'a iletilir, buradan spinotalamik yolla posteriyor talamik çekirdeğe, somatosensoriyal kortekse, post-santral girusa iletilir [28]. İkincil ağrı, doku yıkımı ile gelişir. Dokuda bulunan polimodal nosiseptörlerden çıkan uyarılar arka boynuz lamina II-III'e miyelinsiz C lifleri ile yavaş olarak iletilir. Paleospinotalamik yolakla yukarı doğru çıkarak mezensefalon, pons, retiküler formasyon (RF), periaquaduktal gri madde ve hipokampüse iletilir ve limbik sisteme yönelen nöronlar ile sinaps yapar [28].

2) Visseral Ağrı

Visseral ağrı sıklıkla orta hat yapılarında hissedilir. Visseral ağrı yansıyan ağrı şeklinde daha uzak bölgelere iletilebilir. Sıklıkla segmental ve yüzeyseldir (tonik kontraksiyon) [28].

2.1.2.3 Spinal Düzey

Medulla spinalis arka boynuz nöronları projeksiyon nöronları ve internöronlar olmak üzere iki bölümde incelenir. Projeksiyon hücrelerinin aksonları orta hattı geçerek kontralateral beyaz cevher içerisinde beynin medüller retiküler formasyon, nükleus traktus solitarius, lateral parabrakiyal bölge, periaquaduktal gri madde (PAG) ve talamus gibi ilgili bölgelerine ulaşırlar [29]. Substansiya gelatinozadaki inhibitör kontrol sistemlerde iri çaplı taktil aferentlerden gelen uyarıların, küçük çaplı nosiseptif aferentlerden gelen uyarıların baskıladığı (modülasyona uğradığı) ilk defa "Kapı kontrol teorisi" olarak Melzack tarafından ortaya atılmıştır [30]. Asendan nosiseptif yollara spinotalamik traktus (arka boynuzun lamina I ve V-VII arası WDR (Wide Dynamic Range) nöronlarından başlar mediyal talamik çekirdeklerde sonlanır), spinoretiküler traktus (lamina VII-VIII arasındaki nöronlardan başlar, retiküler formasyon ve talamusta sonlanır), spinomezensefalik traktus (lamina I-V nöron aksonlarından başlar ve amigdalada sonlanır), servikotalamik traktus (lateral servikal nükleustan başlar ve lateral funnikulus dorsal bölümüne projekte olurlar), spinohipotalamik yolak (lamina I-V, VII'den başlayıp supraspinal otonomik merkeze gider), spinotektal yolak (lateral ve anterior spinotalamik yollarla birlikte anterolateral funikulus içinde yükselerek, medulla oblongata,

pons ve daha sonra yükselerek ikinci derece nöronların superior colliculus ile sinaps yaparak sonlandığı orta beyne ulaşır), spinolimbik yolak (spinoretiküler yolaktan gelen bazı bilgiler medial talamusa oradan ise limbik yapılara yönelmekte ve bu yolun diğer adı da spinoretikülotalamik yoldur) dahildir.

2.1.2.4 Supraspinal Düzey

Ağrının supraspinal modülasyonunda serebral korteks, diensefalon (talamus ve hipotalamus), PAG, lokus seruleus, subseruleus, parabrakial alan, nükleus rafe magnus, retiküler formasyon, anterior pretektal nükleus, limbik sistem gibi kortikal ve subkortikal yapılar rol oynar [31]. Limbik sistem singulat girus, parahipokampal girus, mediyal orbitofrontal korteks ve anterior insular korteks gibi birçok kortikal bölgeyi içerir. Limbik sistemin subkortikal yapılarına hipotalamus, anterior ve dorsomedial talamus, amigdala, hippokampus, septal nükleuslar, ventral striatum, nükleus akkumbens, ventral kaudat nükleus, putamen dahildir. Limbik sistemin homeostazis, emosyonel-motivasyonel davranış ve ödül mekanizması gibi fonksiyonları mevcuttur [32]. Medulla spinalisten gelen ve koku hariç tüm duyuların geçtiği ana merkez talamustur. Talamusta spinotalamik traktus ve trigeminotalamik yolağın tamamlandığı altı farklı bölge mevcuttur [32,33]. Bu bölgelere:

- 1) Ventral posterior nükleuslar (VPL, VPM ve VPI)
- 2) Ventral medial nükleusun posterior parçası (VMpo)
- 3) Ventral lateral nükleus (VL)
- 4) Santral lateral nükleus (CL)
- 5) Parafasiküler nükleus (Pf)
- 6) Medial dorsal nükleusun ventral kaudal parçası (MDvc) aittir.

Bazal ganglionlardan ağrı işlenmesinde rolü olanlar dorsal striatum (kaudat nükleus ve putamen), ventral striatum (kaudat nükleus, putamen ve nükleus akkumbens), globus pallidus, substansia nigra ve subtalamik nükleustur [34].

Amigdala çok sayıda kortikal, subkortikal ve beyin sapı bölgesiyle yakından bağlantılıdır. Lateral-bazolateral çekirdekler (LA-BLA) talamustan (posterior alanlar), insuladan, anterior singulat korteksten ve medial prefrontal kortikal alanlar gibi kortikal alanlardan gelen nosiseptif bilgiler de dahil olmak üzere duyuusal bilgiler için giriş bölgesini oluşturur [35-38].

Medial prefrontal korteksin bazolateral çekirdek (BLA) projeksiyonları, karar verme ve davranış kontrolü gibi işlevleri yönlendirmek için emosyonel temelli bilgiler sağlar [39]. Amigdala en az 12 anatomik ve fonksiyonel olarak birbirinden farklı nükleus mevcuttur. Lateral çekirdek (LA), amigdala ana giriş bölgesidir ve duyu konverjansın amigdala merkezidir. Bu LA-BLA devresinden (afektif durum, korku ve anksiyete ile ilişkili) gelen bilgi, amigdala fonksiyonu için esas çıkış nükleusu olan santral çekirdeğe iletilir [38].

Korteksin nosiseptif bilgiyi nasıl işlediğini ve ağrı deneyiminin bu işlemde nasıl ortaya çıkabileceğini daha iyi anlamayı amaçlayan fonksiyonel nörogörüntüleme tekniklerine dayanan çok sayıda çalışma yapılmıştır [40-47]. Primer ve sekonder somatosensoriyel korteks, singulat ve insular korteksler gibi yapılar genellikle "ağrı matrisine", yani ağrının nosisepsiyondan üretildiği bir kortikal alanlar ağına dahildir [43-47]. Limbik kortikal yapılara (singulat, mediyal prefrontal, orbital frontal korteks) insüler konneksiyonlar yolu ile de nosiseptif bilgiler taşınır [48,49]. Bahsedilen tüm bu bölgelerin seçici olarak ya da sadece nosisepsiyon tarafından aktive edilmediğini veya sadece ağrı algısıyla sınırlı olmadığı bilinmektedir. Çeşitli nörolojik işlevlere hizmet eden bu bölgeler, nosisepsiyonla işlevsel olarak bağlantılıdır ve ağrı deneyiminin oluşmasına yol açar [50,51]. Preklinik çalışmalar, PAG, RVM, locus coeruleus ve subnucleus reticularis dorsalis (SRD) gibi ağrı modülasyonunda birkaç ana beyin sapı yapısını tanımlamıştır [52-54]. PAG-RVM-DH/SpV (Dorsal Horn or Spinal Trigeminal Nucleus- Dorsal Kök veya Spinal Trigeminal Nükleus) yolu en kapsamlı şekilde çalışılan yoldur ve akut zararlı uyarılara karşı davranışsal tepkilerin bir parçası da dahil olmak üzere çeşitli durumlarda analjezik tepkiler için ortak nihai yolu oluşturduğu düşünülmektedir. Locus coeruleus ve SRD, nörotransmisyonu modüle etmek için doğrudan DH/SpV'ye projeksiyon yapar [55-58] ve SRD CPM (Conditioned Pain Modulation- Koşullanmış Ağrı Modülasyonu) yanıtına büyük ölçüde dahil olmaktadır [59,60]. Çeşitli bölgelerin DH/SpV üzerinde dinamik anti-nosiseptif ve pro-nosiseptif kontrol için toplu hareket ederek sırasıyla analjezi ve hiperaljeziye katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

2.1.2.5 Ağrı İnhibisyon Sistemi

PAG, endojen bir ağrı inhibitör sistemini aktive ettiği gösterilen ilk beyin bölgesidir. PAG'ın nosiseptif girdilerinin opioid aracılı inhibisyonunun bir kaynağı olduğu bilinmektedir [61-63]. PAG, santral sinir sisteminin farklı merkezlerinden girdiler olarak analjezik etkiyi aktive

edebilmekte. PAG, inen ağrı modülasyonunu özellikle rostroventromedial medulla (RVM) ile karşılıklı bağlantıları aracılığıyla etkiler [64]. Örneğin, PAG nöronlarının uyarılması aynı zamanda RVM nöronlarının aktivitesini değiştirerek ratlarda nosiseptif reflekslerin inhibisyonu ile ilişkili bulunmuştur [65].

RVM nosiseptif girdileri hem fasilite hem de inhibe edebilir ve inen ağrı fasilitasyonunun kontrolünde son bir röle görevi görür. RVM, PAG dışında aynı zamanda talamustan, parabrakiyal bölgeden ve noradrenerjik locus coeruleus'tan da girdiler alır, spinal dorsal boynuzlara ve trigeminal nucleus caudalis'e projeksiyonlar yapar [66-68]. İnhibitör ve fasiliteedici inen ağrı modülatör sistemleri arasındaki dengesizliğin patolojik ağrı durumlarına neden olabileceği öne sürülmektedir[69-72].

Amigdala emosyonel tepkiler, stres ve anksiyetede önemli roller oynar ve ağrı matrisinin kritik bir bileşeni olduğuna inanılır. Bu bölge, ağrı, korku ve anksiyete gibi ilişkili tepkilerin entegrasyonuna önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır.

Diffuse noxious inhibitory control (DNIC) kavramı, vücudun çeşitli bölgelerine uygulanan periferik uyarılara veya periferik sinirlerin elektriksel uyarımına yanıt olarak anestezi uygulanmış sıçanlarda spinal dorsal boynuz birimlerinin kayıtları ile yapılan gözlemlerden öğrenilmiştir [73-74]. DNIC, spinal ve trigeminal dorsal boynuzlardaki nosiseptif nöronların, nöronun eksitatör alıcı alanından uzakta vücudun herhangi bir bölgesine uygulanan zararlı bir uyarı tarafından inhibe edilmesi olarak tanımlanabilir [75]. Beyin sapı, özellikle de medüller retiküler formasyon, DNIC'lere hizmet eden döngünün kilit nöronal bağlantısıdır [76-77]. Hem hayvanlarda hem de insanlarda yapılan anatomik ve elektrofizyolojik çalışmalar, DNIC'nin özellikle A-delta ve C periferik lifleri tarafından aktive edilen karmaşık bir spino-bulbo-spinal döngüden kaynaklandığını göstermektedir. DNIC kaybı ya endojen ağrı inhibitör kontrolünün kaybına ya da ağrının fasilitasyonunun artmasına neden olabilir [78].

2.2. Migren

2.2.1. Tarihçe

Milattan üç bin yıl önce, anonim bir Sümer şairi, hastanın ölümle acıdan kurtulmayı dilediği çok şiddetli baş ağrısı durumu olan bir hastalık tarif etmiştir [79]. Mezopotamya'da,

kötü ruh Ti'e'nin kurbanlarına saldırarak korkunç baş ağrısı semptomlarına yol açtığına inanılırdı [79-80]. Eski Mısır'da M.Ö. 1500 civarında yazılmış olan Ebers papirüsünde migrenle uyumlu erken bir tanımlama yer almaktadır [81]. M.Ö. 200'de Hipokrat tıp okulundan yazılar görsel aurayı ve kusma yoluyla meydana gelen kısmi bir rahatlama tanımlamıştır [82]. İkinci yüzyılda Kapadokyalı Aretaeus baş ağrılarını üç türe ayırmıştır: sefalalji, sefalea ve heterokrania [83]. Bergamalı Galen (MS 129-216), başın yarısını etkileyen şiddetli bir ağrı hakkında yazmıştır ve migren kelimesinin türetildiği hemikrania terimini kullanmıştır [83-85]. Ayrıca ağrının başın meninkslerinden ve kan damarlarından kaynaklandığını öne sürmüştür [82]. İbn-i Sina, "Tıbbın Kanunu" adlı ders kitabında farklı baş ağrısı türlerini tanımlamıştır ve migreni tanımlarken yeme, içme, ses ve ışığın hissedilen ağrıyı nasıl kötüleştirdiğine değinmiştir [86-88]. Ebu Bekir Muhammed İbn Zekeriya Râzi, bu tür baş ağrılarının menopoz döneminde, doğumdan sonra veya dismenore sırasında ortaya çıktığından bahsetmiştir. 17.yüzyılda Thomas Willis (1621-1675) "megrim" in kafa içindeki kan damarlarının genişlemesinden kaynaklandığına dair hipotezini yayınlamıştır [89]. 1712'de Londra'da yayınlanan "Bibliotheca Anatomica, Medic, Chirurgica" da migren, diğer başlıca baş ağrısı türleriyle birlikte tanımlanmıştır. Migren ilk kez 1887 yılında Fransız Kütüphaneci Louis Hyacinthe Thomas tarafından auralı migren (migraine ophthalmique) ve aurasız migren (migraine vulgaire) olarak ayrılmıştır [82].

2.2.2. Tanım, Tanı Kriterleri ve Sınıflama

Migren, çoğunlukla tek taraflı, genellikle mide bulantısı ve/veya kusma, ışık ve/veya ses ve/veya koku hassasiyetinin (fotofobi/fonofobi/ozmofobi) eşlik ettiği, tipik olarak 4-72 saat süren, orta ila şiddetli baş ağrısı epizotları ile karakterize edilen bir hastalıktır [16]. Uluslararası baş ağrısı sınıflandırmasına göre (ICHD-3) tanı kriterleri:

A: B-D kriterlerini karşılayan en az beş atak

B: 4-72 saat süren baş ağrısı atakları (tedavi edilmemiş veya başarısız tedavi edilmiş)

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

1. tek taraflı lokalizasyon

2. zonklayıcı (pulsatil) karakterde

3. orta veya şiddetli ağrı

4. rutin fiziksel aktivite (örn. yürüme veya merdiven çıkma) ile şiddetlenmesi veya bunlardan kaçınmaya neden olması

D: Baş ağrısı sırasında aşağıdakilerden en az birinin eşlik etmesi:

1. bulantı ve/veya kusma

2. fotofobi ve fonofobi

E: Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaz.

Aurasız migren, auralı migren, kronik migren, migren komplikasyonları, olası migren ve migrenle ilişkili olabilecek epizodik sendromlar olarak sınıflandırılmıştır. Kronik migren güncel ICHD- 3 tarafından 3 ay boyunca, ayda ≥ 15 gün ortaya çıkan ve ≥ 8 gün/ay migren özellikleri gösteren baş ağrısı olarak tanımlanır.

2.2.3. Migren patofizyolojisi

Migrenin ilk fazı olan prodromal fazda yapılmış fonksiyonel görüntülemelerde hipotalamik aktivasyon izlenmiş olup klinik olarak konsantrasyon bozuklukları, yorgunluk, esneme, ense sertliği, depresyon ve sinirlilik eşlik edebilmektedir [90-92]. Hastaların üçte biri 'aura' olarak adlandırılan geçici nörolojik semptomlar yaşamaktadır ve migren aurasının muhtemelen kortikal nöronal depolarizasyonunun geçici bir yayılma dalgasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir [90-94]. Auralı migrenli hastalarda, kortikal yayılan depresyon, periferde panneksin 1 (Pax1) kanallarını aktive ederek bu yolla afferent trigeminovasküler liflerin sensitizasyonuna neden olur. Trigeminoasküler lifler aktive edildiğinde ortama CGRP, P maddesi, nörokinin A ve hipofiz adenilat siklaz aktive edici peptid (PACAP) gibi vazoaktif nöropeptidler salınır. Korteks ve trigeminoservikal kompleksi (TSK) birbirine bağlayan iki farklı işlevsel ağ bilinmektedir. Bunlardan biri insuladan TSK'daki lamina I ve II nöronlarına projekte olur, diğer inhibitör ağ ise primer duyuşal korteksten çıkar ve TSK lamina III ve IV'e projekte olur. Bu ağlardaki bozukluklar TSK aktivasyonunda rol oynamakta [8]. Trigeminal ganglion nöronlarında 5-hidroksitriptamin (serotonin) reseptörleri bol miktarda bulunur ve burası diğer bölgelere göre daha yüksek CGRP içeren liflere ve CGRP mRNA'ya sahiptir [95-98]. Ayrıca, kan beyin bariyerinin olmaması onu potansiyel bir terapötik hedef haline getirmektedir [99].

Kranio-vasküler yapılardan gelen nosiseptif sinyaller, beynin diğer bölgelerine asendan bağlantıları aktive ettiği gösterilen TSK aracılığıyla iletilir [100]. TSK superior salivator nükleus, medüller pontin çekirdekler, orta beyin çekirdekleri, ventrolateral periakvaduktal gri madde ve kuneiform çekirdek ile karmaşık asendan bağlantı ağına sahiptir [94,97,98]. Hipotalamus, talamus ve korteks içinde geniş bir aktivasyon alanı oluşur ve bununla da migren atakları boyunca yaşanan otonomik, endokrin, bilişsel ve duygusal semptomlar ortaya çıkar [94].

2.2.4. Epidemiyolojik Bilgiler

Migren, tüm dünyada 50 yaşın altındaki kişilerde tüm hastalıklar içerisinde 3. sırada ve Dünya Sağlık Örgütü 2015 verilerine göre özür lülüğe yol açan tüm hastalıklar içerisinde ise 7. sırada yer almaktadır [101]. Migren, genel popülasyonun tahmini %15'ini etkileyen yaygın bir nörovasküler hastalıktır [102]. Migren, güçlü kadın baskınlığına (kadın/erkek oranı 3:1) sahiptir ve prevalansı yaşamın en üretken yıllarında (25-55 yaş) pik yapar [103]. Türkiye 2021 yılı migren raporunda hastalığın ülkemizdeki prevalansının %16,4 (13,1 milyon hasta ve kronik migren sıklığı %1,8) ve ekonomik yükünün yaklaşık 27,9 milyar TL olduğu hesaplanmıştır. Türkiye'de nüfus temelli prospektif longitudinal bir çalışmada kronik migren prevalansı ilaç aşırı kullanımı olmaksızın %0,066 ve yeni tanı konmuş hastalarda %0,56 olarak bildirilmiştir [104]. Migren baş ağrıları, Amerikan nüfusunun yaklaşık yüzde 12'sini etkilemekte, hastalık ve sakatlığa en büyük katkıda bulunmaktadır [105]. Migren baş ağrılarının doğrudan ve dolaylı maliyetleri de dahil olmak üzere ekonomik yükünün 2016 yılı için Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 36 milyar dolar olduğu tahmin edilmektedir.

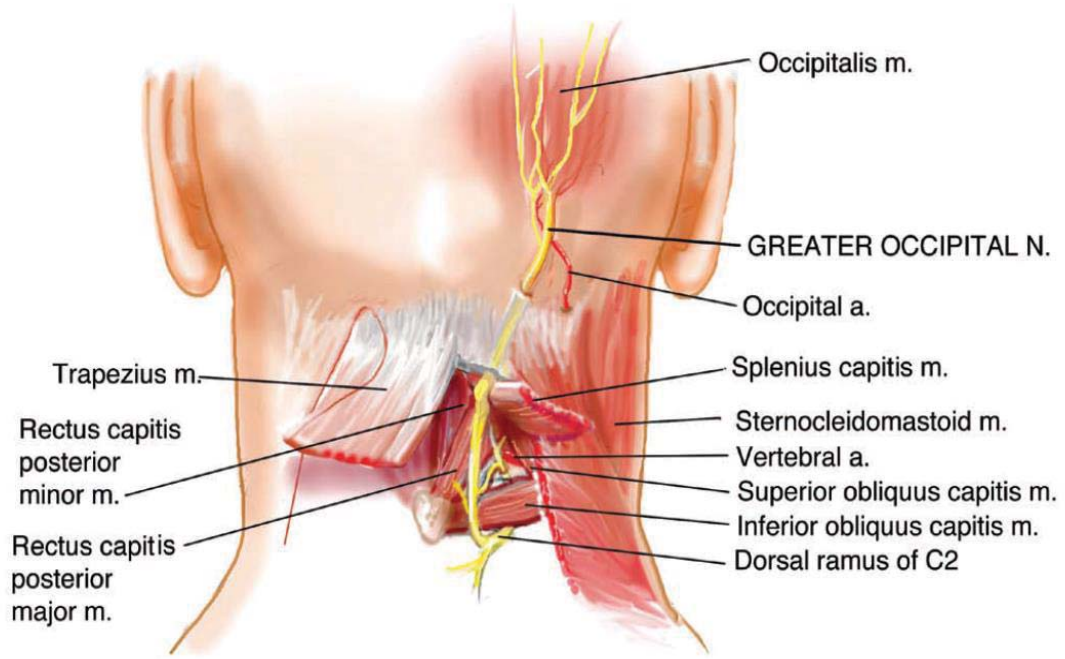
2.2.5. Migren Tedavisi

Migren hastalığının tedavisi, akut atak tedavisi ve profilaktik (koruyucu) tedavi olarak iki yere ayrılmaktadır. Migren atak tedavileri migrene özgü (spesifik) ve spesifik olmayan tedaviler olarak sınıflandırılır. Bunlar arasında ergotamin türevleri, triptanlar, kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) antagonistleri, lasmiditan, asetaminofen, nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), anti-emetik ilaçlar, bazı nöromodülasyon cihazları ve kombinasyon tedavileri bulunmaktadır. Profilaktik tedavide etkinliği kanıtlanmış ve en çok kullanılan farmakolojik ajanlara beta blokerler (propranolol timolol, atenolol, metoprolol), trisiklik antidepresanlar (amitriptilin), Serotonin-Norepinefrin Geri Alım İnhibitörleri (SNRI-duloksetin, venlafaksin), nöbet önleyici ilaçlar (topiramet) ve kalsiyum kanal blokörleri (flunarizin) aittir. Migrenin

profilaktik tedavisinde bazı invazif tedavi metotları (büyük oksipital sinir blokajı, botulinum toksin enjeksiyonu) da kullanılmaktadır. Tüm bu tedavi metotlarının seçimi hastanın yaşı, komorbid durumu, ilaç etkileşimleri, migren hastalığının durumu ve ilaç yan etkileri dikkate alınarak yapılmaktadır. Profilaktik tedavi hedefleri atak sıklığını, şiddetini, süresini ve engelliliği azaltmaktır.

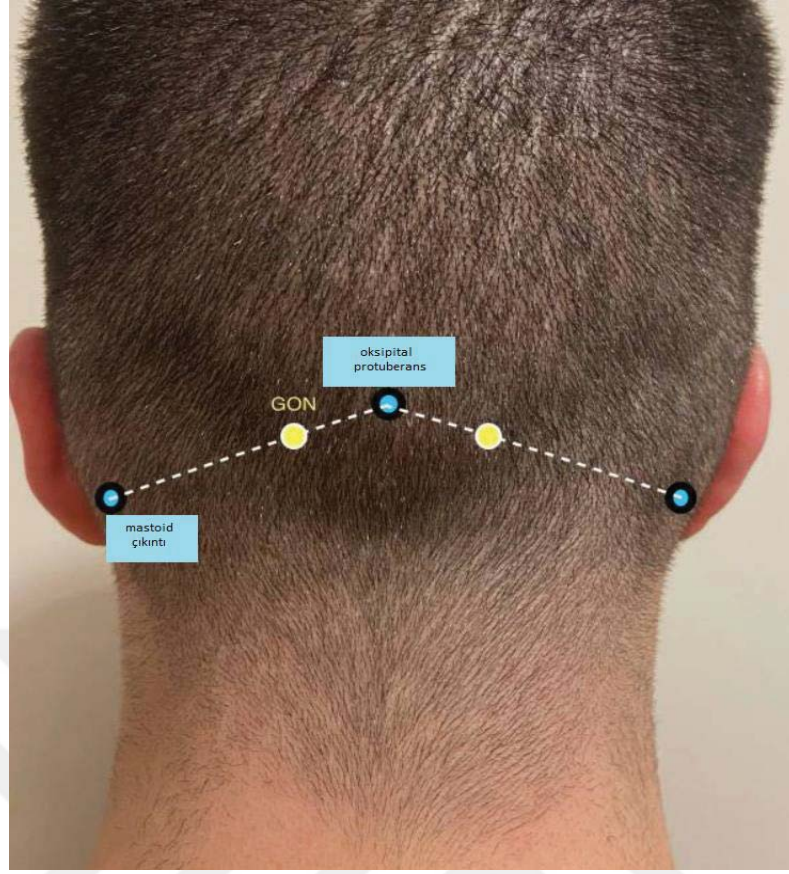
2.2.5.1. Büyük Oksipital Sinir (GON) Anatomisi ve Blokaj Tedavisi

Migrende en yaygın kullanılan periferik sinir blokajı metodu birçok çalışmada efektif olduğu bilinen büyük oksipital sinir (GON) blokajıdır [106-111]. İşlem minimum ekipmanla kolayca gerçekleştirilebilen ve genel olarak güvenli bir tedavi seçeneğidir. Trigeminal nükleus kaudalis nöronlarının hem servikal hem de trigeminal liflerden duysal girdiler alması GON blokajının baş ağrısında kullanılmasına olanak sağlamıştır [112]. Boyun ağrısı ve baş ağrısının sıklıkla birlikte görülmesi, büyük oksipital sinire ve onun TSK adlanan yapıdaki direkt rolüne de bağlanabilir [113]. Trigeminal nükleus kaudalis en büyük kraniyal sinir çekirdeğidir ve beyin sapından C2 spinal segmentine kadar uzanır [114]. Ağırlıklı olarak C2 spinal sinirin dorsal primer ramusundan kaynaklanan duysal liflerden oluşarak, posterior skalp innervasyonunu yapan GON, oksipital ve fronto-orbital ağrıya neden olabilen irritabl bir yapıdır [115]. C2 seviyesinden çıktıktan sonra GON duyu lifleri, obliquus capitis inferior ile semispinalis capitis arasındaki fasyal düzlem boyunca devam eder, semispinalis kapitisi delerek trapezius kasının derinliklerine doğru ilerler ve superior ense çizgisinin inferiorundaki aponevrozdan çıkar. Bu konumda oksipital sinir deri altında ve oksipital arterin hemen medialinde yer alır [116]. **Şekil 1**'de GON'un anatomik lokalizasyonu şematik olarak sunulmuştur.



Şekil 1. GON'un şematik anatomik lokalizasyonu. Shauly ve arkadaşlarından [117] alıntılanmıştır.

GON blokajı, genelde invazif olmayan tedavi yöntemleri başarısız olduğunda inatçı baş ağrılarını tedavi etmek için kullanılmaktadır [108,109,118]. Kafa derisinde allodini tarif eden ve GON'un palpasyonu ile tetiklenebilen ağrısı olan (GON hassasiyeti olan) hastalarda başarı oranı yüksektir. GON blokajında net bir uygulama tekniği ve ilaç seçim standardizasyonu yapılmısa da genelde lokal anestetik olarak Lidokain %1-2 (10-20 mg/mL) ve/veya Bupivakain %0,25-0,5 (2,5-5 mg/mL), anti-enflamatuvar olarak ise Metilprednizolon 40 mg/mL (2 ml) veya Dekametazon 2 mg/mL (2 ml) kullanılır [110,119,120]. Total enjeksiyon hacmi 4 mL'den fazla olmamalıdır [121,122]. GON blokajı tek taraflı veya iki taraflı yapılabilmekte (bir yöntemin diğerine üstünlüğü gösterilememiştir) [123]. GON lokalizasyonu oksipital çıkıntıdan (oksipital protuberanstan) mastoid çıkıntıya kadar olan mesafenin yaklaşık 1/3 medialindedir. Bu konum, oksipital protuberansın yaklaşık 2 cm inferiorunda ve 2 cm lateralinde yerleşmektedir. Şekil 2'de GON lokalizasyonu gösterilmiştir.



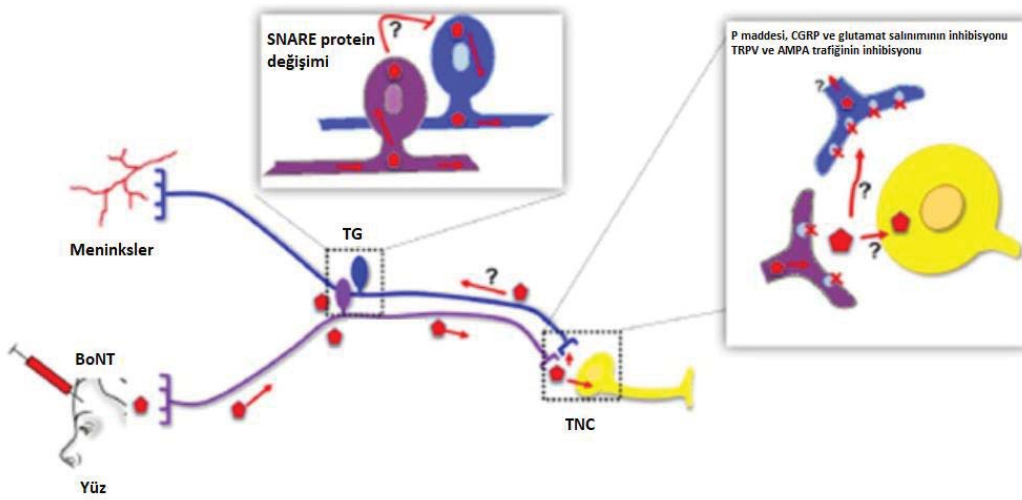
Şekil 2. GON lokalizasyonu. Austin ve arkadaşlarından [124] Türkçeye uyarlanmıştır.

Uygulama sırasında hasta ya yüzüstü (prone) pozisyonunda yatarken ya da başı öne eğik şekilde dik otururken, genelde 26 gauge ölçüde olan iğne bahsedilen lokalizasyonda, inferior-lateral bir yaklaşımla, periosteum ile teması gösteren direnç fark edilene kadar yavaşça ilerletilir. İğne yaklaşık 1 mm geri çekilerek oksipital arterle temas etmediğinden emin olmak için aspire edilir ve daha sonra enjeksiyon uygulanır. Hastadan hastaya etkinliği değişen bu tedavi metodu başarılı uygulanmışsa genelde ağrı 20 ila 30 dakika sonra azalmaya başlar ve bu etki birkaç saat ila birkaç ay sürebilir.

2.2.5.2. Botulinum Toksinin Yapısı, Etki Mekanizması ve Migrende Kullanımı

Botulinum nörotoksini (BoNT) gram-pozitif anaerob *Clostridium Botulinum* bakterisi tarafından üretilen ve botulizmden sorumlu olan bir nörotoksindir. BoNT 300-900 kilodaltonluk (kDa) bir protein kompleksidir, yapısı, toplam moleküler ağırlığı bakteri türüne ve serotipe bağlı olarak farklılık gösterir. Bu protein kompleksi iki zincirden oluşan 150 kDa'lık nörotoksin verecek şekilde ayrışır. Nöromusküler kavşaktaki akson terminallerinde presinaptik terminale geri dönüşümsüz bağlanır. ONABoNTA ekstrasellüler boşluğa enjekte edildiğinde,

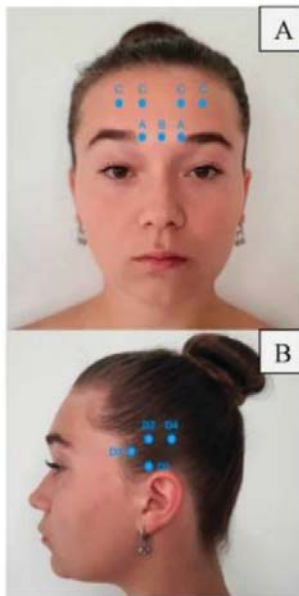
toksinin ağır zinciri C-fiber sinir terminalindeki reseptörlere bağlanır. Daha sonra ONABoNTA endositoz yoluyla vezikül içine alınarak sinir terminaline girer, endopeptidaz hafif zincirini kullanarak hücre membranında bulunan SNAP-25 olarak bilinen sinaptosomal proteini deaktive eder (aynı zamanda SNARE kompleksi de deaktive olur). SNAP-25 deaktivasyonu sinaptik veziküllerin hücre zarına bağlanmasını engelleyerek asetilkolinin, kalsitonin geniyle ilişkili peptidin (CGRP) ve diğer nöropeptidlerin (substance P ve glutamat gibi) salınımını bloke eder. Ayrıca ağrıda önemli olan, veziküller tarafından hücre zarına getirilen bazı reseptörlerin (örn. TRPV1, P2X3) girişi de engellenir [125]. **Şekil 3'**te BoNT etkisinin spekülatif mekanizmaları sunulmuştur.



Şekil 3. BoNT etkisinin spekülatif mekanizmaları. Ramachandran ve arkadaşlarından [126] Türkçeye uyarlanmıştır.

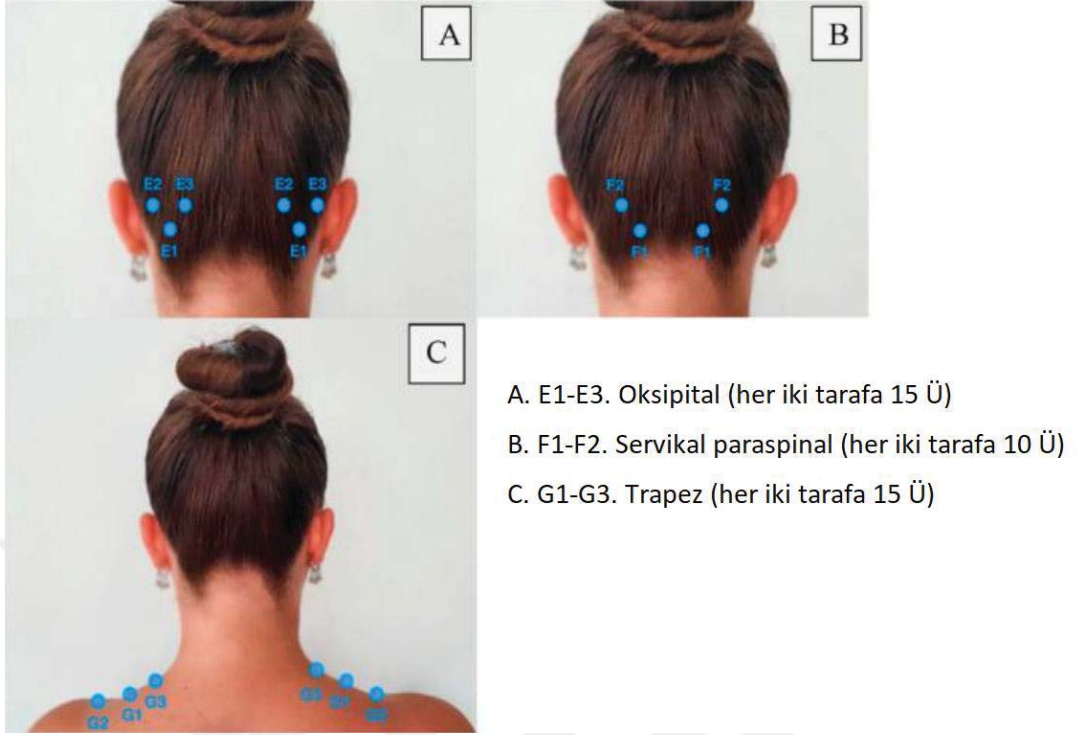
İskelet kası gücü genellikle ONABoNTA enjeksiyonundan 2-5 gün sonra zayıflar, 2 hafta içinde en aza iner ve ardından iyileşir. Bu zayıflama etkisi 6 haftadan 6 aya kadar devam eder (medyan 3-4 ay) ancak kas güçsüzlüğünün süresiyle ağrı üzerinde etkili olduğu süre korele değildir (ağrı üzerine etkisi daha uzun sürebilir, çalışmalarda 56. haftada baş ağrısında anlamlı bir azalma görülmüştür) [126]. BoNT kraniyoservikal distoni, blefarospazm, spastisite, detrusor instabilitesi, hiperhidroz ve hipersalivasyon gibi birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Sekiz çeşit BoNT vardır, bunlardan A ve B tipleri baş ağrısı tedavisinde kullanılır. Klinik veriler ve deneyimler, botulinum toksininin kronik baş ağrılarında etkili bir profilaktik tedavi olabileceğini göstermiştir [127-131]. Prospektif gözlemsel çalışmalar ONABoNTA'nın kronik migren profilaksisinde kabul edilebilir güvenlik ve tolerabilite profilini doğrulamıştır [132]. Özellikle medikal tedaviye dirençli migren vakalarında ONABoNTA

tedavisi başarılı olabilmekte [130]. Avrupa İlaç Ajansı (EMA) ve ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından kronik migren profilaksisi için onaylanmıştır. ONABoNTA'nın migrende ağrı üzerine etkili olmasının bilinen en kritik nedenleri periferik C-fiber sinir uçlarında ve trigeminal ganglionda CGRP'yi bloke etmesidir [125,133-136]. Bazı duyuşal nöronların kafa derisinde sonlanmak üzere sütürler ve emisser kanallar yoluyla kafatasını terk eden dallara sahip olması kafa derisine enjekte edilen OBTA'nın intrakraniyal nosisepsiyonu nasıl etkileyebileceğine dair potansiyel bir açıklama sağlar [137]. ONABoNTA'nın bazı hastalarda doğrudan ekstrakraniyal sinirlerdeki nosiseptif aktiviteyi azaltarak veya kanda CGRP'yi azaltarak migren ağrısını hafifletmeye yardımcı olduğu da düşünülmektedir [138]. ONABoNTA'nın merkezi sinir sistemine giden periferik sinyalleri bloke ederek direkt periferik duyarlılığı (periferik sensitizasyon), indirekt merkezi duyarlılığı (santral sensitizasyonu) inhibe etmekle ve santral sinir sistemine retrograd nöronal akış yoluyla (transsitozla ve merkezi-spinopedal afferent aksonal transport yoluyla) baş ağrısı profilaksisine yol açtığı düşünülmektedir [139-141]. Migrende genelde kullanılan enjeksiyon protokolü PRE-EMPT protokolü uyarınca yedi bölgede 31 noktaya 155Ü onabotulinum tip A nörotoksini uygulanmasıdır. **Şekil 4 ve 5'te** Botulinum toksininin frontal, temporal, posterior enjeksiyon noktaları ve dozları sunulmuştur. **Şekil 6'da** Botulinum toksininin ağrıyan ek lokalizasyonlara enjeksiyon noktaları ve dozları sunulmuştur. Uygun hastalara genelde 3 aylık aralıklarla enjeksiyonlar yapılmaktadır.

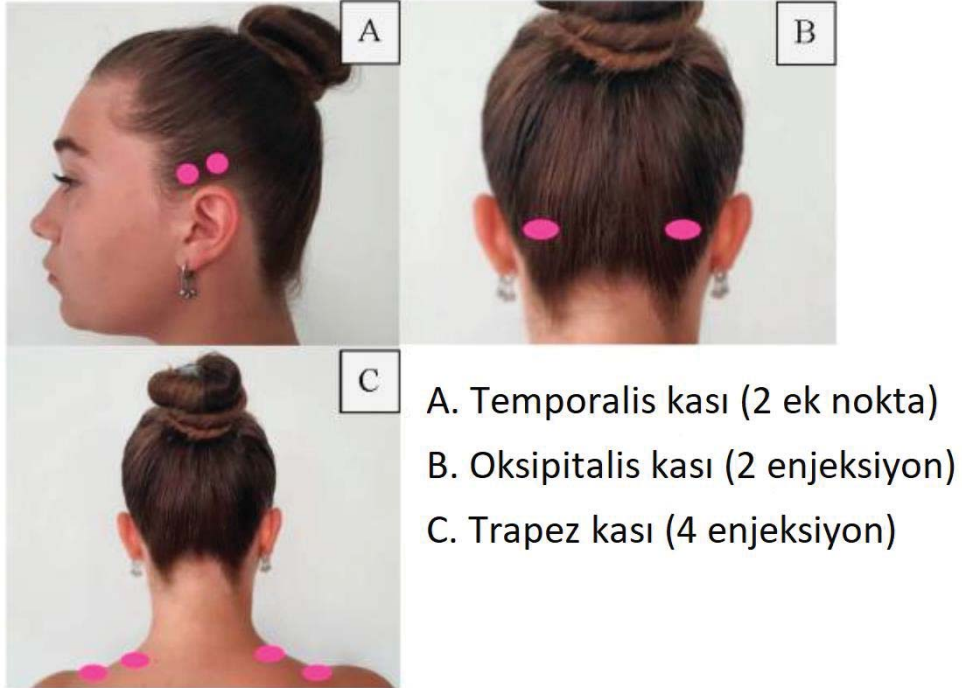


- A
- A. Korrugator (her iki tarafa 5 Ü)
 - B. Proserus (5 Ü)
 - C. Frontalis (her iki tarafa 10 Ü)
- B
- D1-D4. Temporal (her iki tarafa 20 Ü)

Şekil 4. Botulinum toksininin frontal ve temporal enjeksiyonları. Katarzyna ve arkadaşlarından [124] Türkçeye uyarlanmıştır.



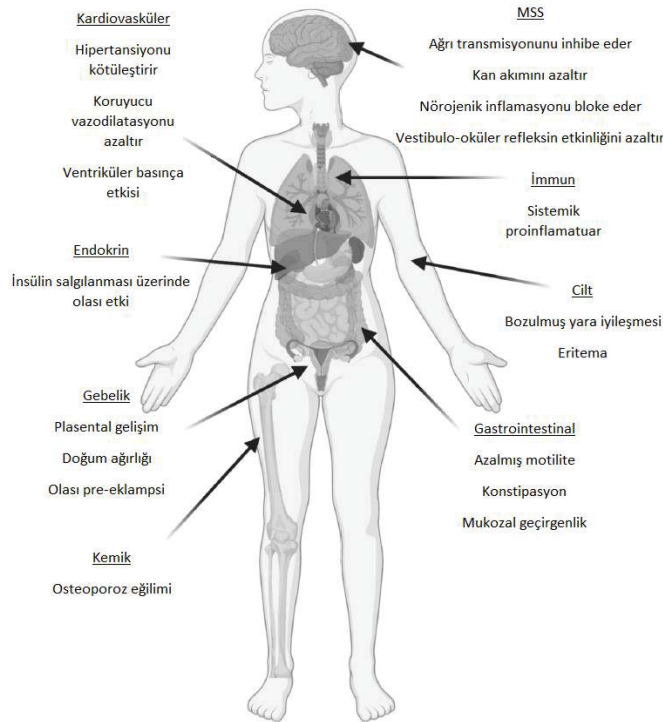
Şekil 5. Botulinum toksininin posterior enjeksiyonları. Katarzyna ve arkadaşlarından [124] Türkçeye uyarlanmıştır.



Şekil 6. Ağrıyı takip et enjeksiyon noktaları. Katarzyna ve arkadaşlarından [124] Türkçeye uyarlanmıştır.

2.2.5.3. Kalsitonin Gen İlişkili Peptid Yapısı, Etki Mekanizması ve Migrende Kullanımı

CGRP iki izoformu (α -CGRP ve β -CGRP) olan 37 amino asitlik, kan beyin bariyerini geçemeyen bir peptiddir, kromozom üzerindeki iki ayrı gen (CALC1 ve CALC2) tarafından kodlanır [142]. CGRP düzeyi migren sırasında artar, kan damarlarını genişletir ve nosisepsiyonda önemli rol oynar [143-145]. Salınımı anjiyotensin, norepinefrin gibi çeşitli agonistler tarafından TRP (Transient Receptor Potential) katyon kanallarının ve TRPA 1 (Transient Receptor Potential Ankyrin) kanallarının aktivasyonu ile tetiklenir [146]. CGRP reseptörü üç alt birimden oluşan G proteinine bağlı bir reseptördür: kalsitonin benzeri reseptör (CLR), reseptör aktivitesini modifiye edici protein 1 (RAMP1) ve Reseptör Bileşen Proteini (RCP) [97]. CGRP'nin santral sinir sisteminde, periferik sinir sisteminde, vestibüler sistemde, gastro-intestinal sistemde, kardiovasküler sistemde, iskelet sisteminde, endokrin sistemde, immun sistemde, böbrekler ve cilt üzerinde birçok etkileri ve fonksiyonları mevcuttur. **Şekil 7'de** Kalsitonin gen ilişkili peptid inhibisyonunun olası sistemik etkileri sunulmuştur.



Şekil 7. Kalsitonin gen ilişkili peptid inhibisyonunun olası sistemik etkileri. Jason ve arkadaşlarından [158] Türkçeye uyarlanmıştır.

CGRP benzeri immünoreaktivite (CGRP-LI) C lifleri (%46), A δ lifleri (%33) ve A α /A β lifleri (%17) nöronlarında bulunmuştur. Bu liflerden CGRP salınımı nörojenik enflamasyonda rol

oynadığını düşündüren vazodilatasyona neden olmaktadır [147-149]. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda CGRP, derinin ağırlı mekanik uyarımı ile sinir uçlarından salınabildiği gösterilmiştir [150-153]. Ayrıca ratlarda, spinal olarak uygulanan CGRP, merkezi uyarılabilirliğin kolaylaşmasına ve santral sensitizasyona neden olduğu gösterilmiştir [154,155]. İnsanlarda sağlıklı gönüllülerde, intradermal kapsaisin enjeksiyonları, ilk örnekleme döneminde CGRP seviyelerinde kararlı bir artışa neden olmuştur ve insan derisinde kapsaisin ile indüklenen vazodilatasyona esas olarak CGRP'nin aracılık ettiğini gösterilmiştir [156,157].

CGRP'nin trigeminal sistemdeki rolüne dair gelişen kanıtlar ve CGRP veya reseptörüne yönelik monoklonal antikolarla yapılan klinik çalışmaların başarısı, CGRP reseptör antagonistlerinin klinik etkinliği, CGRP'nin migren patogeneğinde kritik bir bileşen olduğuna dair kesin kanıtlar sağlamıştır [159]. CGRP inhibitörleri migren için özel olarak geliştirilen birkaç ilaç sınıfından birini temsil eder. İki sınıf CGRP inhibitörü vardır- monoklonal antikolar (mab'lar) ve küçük molekülü reseptör antagonistleri (gepant'lar- Olcegepant ve Telcagepant). Monoklonal antikolardan CGRP reseptörünü hedef alan Erenumab, liganda bağlananlar ise Eptinezumab, Fremanezumab ve Galcanezumab'dır. İlk FDA onayı alan CGRP inhibitörü Erenumab oldu (Mayıs 2018). Epizodik migrende subkutan olarak ayda 240 mg uygulanan Galcanezumab faz II ve III çalışmalarında araştırılmıştır. Galcanezumab'ın Eylül 2018'de migrende kullanımı FDA tarafından onaylandı. CGRP ligandına bağlanarak onun reseptöre bağlanmasını engelleyen bir monoklonal antikordur. 240 mg'lık bir yükleme ilk dozdan sonra serum galcanezumab kararlı durum konsantrasyonuna ulaşır, maksimum konsantrasyona ulaşma süresi 5-6 gündür ve eliminasyon yarı ömrü 26-27 gündür. Çalışmalar etkisinin ilk haftada başladığını ve sonraki her haftada ağırlı gün sayısı üzerine daha etkili olduğunu göstermiştir [160]. Galcanezumab'ın 2-4 profilaktik ilaç denemesi başarısız olan hastalarda ve kronik migrende de yüz güldüren sonuçları olan çalışmaları mevcuttur [161,162].

2.3. İdyopatik İntrakranial Hipertansiyon (İİH)

2.3.1. Tanım, Tarihçe ve Etiyoloji

İdyopatik intrakraniyal hipertansiyon (İİH), nedeni bilinmeyen, beyinde yapısal bir lezyon olmaksızın normal BOS sıvısı içeriği ile, BOS basıncının yükseldiği bir hastalıktır. İlk vakalar Quincke tarafından 1897'de lomber ponksiyon sonucu olarak bildirilmiştir. İİH, 1904 yılında psödötümör serebri olarak adlandırılmıştır. Foley 1955 yılında benign intrakraniyal

hipertansiyon terimini ortaya atmıştır ancak 1980'li yıllardaki raporlar görme kaybı insidansının yüksek olduğunu göstererek [163,164] "benign" teriminin çok da uygun olmadığı desteklenmiştir. Çalışmalarda nalidiksik asit [165], nitrofurantoin [166], indometasin [167], ketoprofen [168], A vitamini intoksikasyonu [169], izotretinoin kullanımı [170], çocuklarda tiroid replasman tedavisi [171], lityum [172] ve anabolik steroidlerin [173] kullanımının İİH ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Uzun süreli kullanılan steroidin ani kesilmesi de İİH nedeni olabilir [174,175].

2.3.2. İİH Epidemiyolojisi ve Tanı Kriterleri

İİH insidansı ve prevalansı, nüfusun BMI artışıyla (obeziteyle) korele bir şekilde önemli ölçüde artmaktadır. Yıllık insidansı yaklaşık 3/100.000 olarak bildirilmiştir. Normal kilonun %20 veya daha fazla üzerinde olan 20-44 yaş arası obez kadınlarda İİH insidansı 100.000'de 19'a kadar çıkmakta [176].

BOS açılış basıncının kabul edilmiş üst sınırı 200 mm/H₂O'dur. 250 mm/H₂O üzeri kesin olarak patolojik kabul edilmektedir. 200-250 mm/H₂O aralığındaki basınç ise belirsizdir. Bu belirsiz durumda MR bulguları destekleyici olmaktadır. Kafa içi basınç artışının nörogörüntüleme bulgularına boş sella (empty sella) sendromu, lateral sinüs kollapsı, prelaminar optik sinirin intraoküler protrüzyonu, posterior skleranın düzleşmesi, perioptik subaraknoid mesafenin genişlemesi, optik sinirlerin vertikal tortuozitesi, prelaminar optik sinir kontrastlanması aittir.

İİH'nin semptomlarına baş ağrısı (en sık eşlik eden semptom), geçici görsel kararmalar, nabızla senkronize tinnitus, fotopsi, retrobulber ağrı, diplopi ve kalıcı görme kaybıdır [177]. Muayenede en sık papilödem, görme alanı defekti ve VI kranial sinir felci saptanmaktadır. Papilödem %7-10 oranında asimetric veya unilateral olabilmektedir [178]. İİH tanısı Modifiye Dandy kriterlerine göre konulmaktadır. Bu kriterler hastada:

- 1) Artmış intrakranial basınç semptom ve belirtilerinin olması (baş ağrısı, geçici görsel kararmalar, nabız ile senkronize tinnitus, papilödem, görme kaybı),
- 2) Başka nörolojik anormallik veya bilinç bozukluğu yokluğu,
- 3) BOS kompozisyonu normal iken artmış intrakranial basınç varlığı,

4) Görüntüleme intrakranial hipertansiyona neden olacak etyoloji olmaması,

5) Başka bir intrakranial hipertansiyon nedeni olmaması şeklinde özetlenebilir.

2.3.3. İİH Tedavisi

İİH tedavisinde ilk ve en önemli öneri kilo vermektir (diyet, bariatrik cerrahi). LP, İİH'nin hem tanısında hem tedavisinde kullanılan bir işlemdir. BOS kısa bir sürede yeniden yapılabildiğinden boşaltıcı LP'ler uzun süreli tedavilerde önerilmemektedir. Medikal tedavilerden asetozolamid, topiramet, furosemid kullanılabilir. Asetozolamidle kafa içi basınç 2/3 hastada kontrol altına alınabilmektedir. Çalışmalarda asetozolamidin görme alanı ve papilödem üzerine etkisinin doz yükseltildiği ilk ay içinde olması gösterilmiştir. Cerrahi tedavilerden optik sinir kılıfı fenestrasyonu, ventriküloperitoneal şant, venöz sinüs stentleme operasyonları yapılmaktadır.

2.4. Ağrılı Durumların Araştırılmasında Kullanılan Elektrofizyolojik Testler

2.4.1 Nosiseptif Fleksör Refleks (NFR)

2.4.1.1 Tarihçe

Ağrılı durumlarda kullanılan elektrofizyolojik yöntemler, ağrı tanısı, prognozu ve tedavisinin objektif olarak değerlendirilmesinde önemlidir. Ağrı ile ilgili yolların periferden kortikal ağrı merkezine kadar incelemesine olanak sağlayan nosiseptif özellikli (mikronörografi, kantitatif duyuşal testler, ağrı ile ilişkili refleks ve uyarılmış potansiyeller) ve nosiseptif özelliği olmayan (motor ve duyuşal sinir incelemeleri, iğne EMG, duyuşal uyandırılmış potansiyeller, otonom sinir sistemi incelemeleri, elektroensefalografi ve transkranyal manyetik stimülasyon) yöntemler kullanılmaktadır [179]. Nosiseptif özellikli elektrofizyolojik yöntemlerden biri de NFR incelemeleridir. NFR veya geri çekilme refleksi polisınaptik ve multisegmenter bir spinal reflekstir. NFR vücudu zararlı veya potansiyel zararlı iç ve dış uyarılardan korumaya yönelik doğuştan gelen bir refleks olup nosisepsiyonun güvenilir bir ölçümünü temsil eder [180]. Yapılmış elektromiyografik çalışmalar daha çok alt ekstremite fleksör refleksleri üzerine geliştirilmiştir. Fleksiyon refleksi ilk olarak 1910 yılında Sherrington tarafından hayvan modellerinde araştırılmış ve ipsilateral ekstremite fleksiyonuna eşlik eden kontralateral ekstremite ekstansiyonunu tespit etmiştir [181]. Kugelberg 1948 yılında plantar fleksör reflekslerin mekanizmasını cilt uyarımı veya duyuşal sinir uyarımları ile

insanlarda detaylı araştırmıştır [182]. Hugon (1973) latansları 40-60 ms (RII) ve 85-120 ms (RIII) olan iki farklı refleks bileşeni paternlerini ayırt etmiş ve bunları farklı kutanöz A grubu liflerinin aktivasyonuna bağlı olarak açıklamıştır. Ertekin ve arkadaşları (1975) daha sonra insanlarda RIII refleksinin iletim hızının nosiseptif A-delta liflerinin iletim hızına karşılık geldiğini göstermiştir. RII ve RIII refleksleri arasında olan sessiz evre Meinck ve arkadaşları (1981) tarafından tanımlanmıştır [183].

2.4.1.2 NFR'nin Anatomik Organizasyonu

Dış uyarılarla latansları birbirinden farklı RII ve RIII olarak adlandırılan iki ayrı refleks yanıtı oluşmakta, sebebi ise verilen uyarı ile farklı iletim hızlarına sahip kutanöz afferent liflerin uyarılmasıdır. Geç EMG aktivitesinin (RIII'ün), ilk aktivitenin (RII'nin) mekanik etkilerini modüle eden şartlı bir serebral kaçınma tepkisini temsil ettiği düşünülmektedir [184]. İki refleks arasındaki dönem basitçe refleks sonrası sessiz bir dönem olarak açıklanamamakta ve refleks modelinin gerçek parçası olarak aktif bir inhibitör dönem olduğu desteklenmektedir [182]. RII refleksi A β liflerinin uyarılmasıyla oluştuğundan genelde 40-60 ms aralıkta, RIII refleksi ise A δ liflerinin uyarılmasıyla oluştuğundan genelde 85-120 ms aralığında izlenmektedir. RIII refleksine C liflerinin de bir katkısı olduğu bilinmektedir [185,186]. Bunun dışında RII yanıtının 30-70 ms, 40-65 ms, 56-65 ms, 40-70 ms gibi farklı latans aralıkları gösterilmiştir [187-190]. RIII yanıtının latansı için ise farklı çalışmalarda 60-180, 90-130, 90-150, 90-180, 90-250 ms gibi farklı latans aralıkları olduğu belirtilmiştir [191-196]. Bahsedilen EMG paternleri izlendikten sonra genelde 125-300 ms (150-300 ms) aralığında uyarılan ekstremitelerde irkilme refleksi veya hareket aktivitesi görülür. RIII refleksini tanımlamak için kullanılan belirli latans aralığındaki bu dar pencereler RIII refleksinin 90 ms'den önce gelebilen düşük eşikli kutanöz fleksör refleksi (RII) ve uyarım sonrası 150 ms kadar erken başlayabilen irkilme reaksiyonları ve istemli hareketlerle kirlenmesini önler [197,198]. Nosiseptif fleksiyon refleksi dopaminerjik, GABA'erjik, kolinerjik sistemler aracılığıyla retikülospinal, kortikospinal, rubrospinal inen yollar, ekstrapiramidal sistem ve serebellar sistem gibi supraspinal yapılar tarafından kontrol edilmektedir. Bununla birlikte, periferik sinirlere verilen C-lifi güç koşullandırma uyarıları, bu polisaptik fleksiyon refleksinde uzun süreli bir heterosaptik fasilitasyona neden olabilmektedir [199]. Sural sinire verilen C-lifi gücünde bir koşullandırma uyarısı (1 Hz, 20 s), NFR uyarılabilirliğinde ortalama 3,8 dakika süren taban çizgisine göre %91'lik bir artışa neden olmuştur. Büyük çaplı kutanöz liflerin hem ağrı hem de nosiseptif refleks üzerinde inhibitör bir

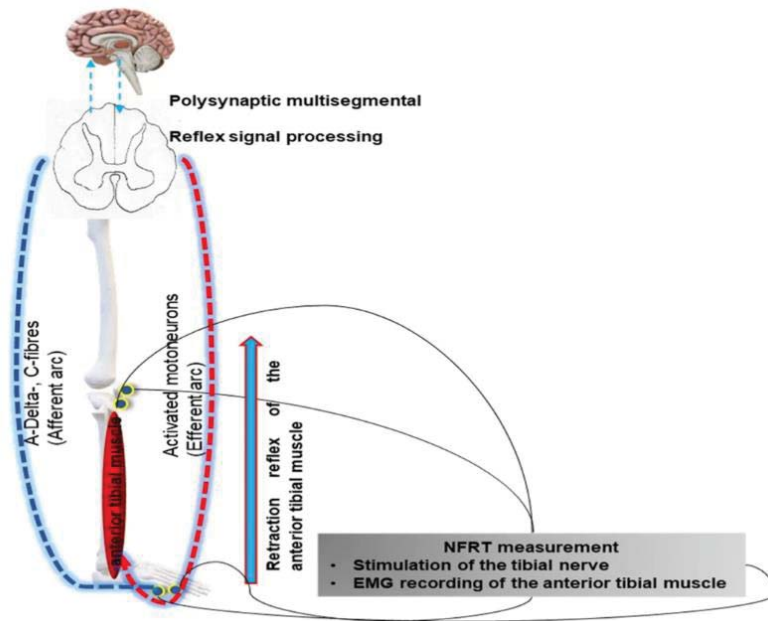
etkiye sahip olabileceği öne sürülmüştür. Bu durum, sural sinirdeki en büyük çaplı liflerin seçici iskemik bloğu sırasında, sinire 10 mA'lık bir uyarı (stimülasyon) uygulandığında elde edilen sonuçlarla desteklenmiştir. Bu durumda hem biceps femoriste RIII hem de ağrı hissinde bir artışla birlikte RII refleksinde bir azalma gözlenmiştir [192]. NFR'nin koruyucu işlevinin yanı sıra daha karmaşık bir motor işlevinin de bir parçası olduğuna dair bilgiler mevcuttur. Bu polisaptik refleks yollarına aracılık eden internöronlar, lokomasyon, hareket ve postüral aktivitelerde yer alan karmaşık sinir ağlarının bir parçası gibi görünmektedir [200-202]. Normal insanlarda NFR'nin RIII bileşeninin, DNIC'ler sisteminin bir parçası olan spinal-supraspinal geri bildirim döngüsü yoluyla güçlü bir şekilde inhibe edilebildiği gösterilmiştir [203].

2.4.1.2 NFR'nin Uygulama Tekniği ve Özellikleri

NFR, standart bir EMG cihazı ile sinir ileti çalışmalarında kullanılan uyarı ve kayıt elektroduları aracılığıyla kolaylıkla elde edilebilen bir reflekstir. NFR, klinik ortamda kolayca ölçülebilir ve bireyin ağrı deneyiminin ölçülmesi için güvenilir ve objektif bir araçtır [192]. Çalışmalarında NFR elde etmek için çeşitli uyarı yerleri kullanılmaktadır. En sık lateral malleol arkasından sural sinir uyarımı kullanılmakla beraber, tibial, plantar veya dijital ayak sinirlerinden de uyarım yapılabilmekte. Her duyuşal sinirin kendi reseptif alanı bulunmaktadır (proksimal kaslarda daha geniş, distal kaslarda daha dar), bu nedenle NFR çalışıldığında uyarılan sinirin reseptif alanına uygun bir kas seçilmesi önerilmektedir. Çalışmalarda tibialis anterior (TA), ayak kasları, biceps femoris (BF), gastrokinemius gibi farklı kayıt kasları seçilebilmektedir. Bir çalışmada ayak tabanının (plantar yüzey) uyarılmasıyla ipsilateral TA kasının tepkisini kaydedilmesinin refleksi ortaya çıkarmada daha etkili olduğu bildirilmiştir [204]. Kayıt sırasında hastanın oturur, yatar veya ayakta olduğu pozisyonlar kullanılabilir (tüm hallarda tetkik edilen kaslar tam gevşek olmalıdır). Refleksin kolay kaydedilmesi açısından olanak sağlayan optimal pozisyon olarak deneklerin rahat bir koltuğa oturtulması, bacaklarının tam kas gevşemesi sağlayacak şekilde konumlandırılması, diz 130° ve ayak bileği 90° fleksiyonda olacak şekilde ayarlanması önerilmiştir [205]. Optimum sonuçlar için denekler yatar pozisyonda veya bacak destekli olarak yatar pozisyonda, değerlendirilen bacağın kalça ve dizinde yaklaşık 60° fleksiyon öneren çalışmalar da mevcuttur [206]. TA kayıtlı incelemelerde aktif yüzeyel elektrodun, izometrik kasılma sırasında palpe edilen kas göbeğinin proksimal sınırından itibaren kasın uzunluğunun üçte biri kadar bir noktada cilde, referans elektrodun ise aktif elektrodun 6 cm distalinde veya tibia üzerinde

kasın 3-4 cm medialinde cilde tutturulması önerilmektedir [207,208]. Toprak elektrodu, referans elektrot ile ayak bileği arasında distale bağlanabilir. BF uzun başından NFR kayıta ise aktif yüzeysel elektrodun BF uzun başının 1/2 pozisyonuna, referans elektrodun ise dizden 2 cm uzaklıkta biceps femoris tendonuna bağlanması önerilmektedir [209]. Tek bir uyarının kısa aralıklar ile tekrarlanması refleksin habituasyonuna neden olabilmektedir ve bu durumun özellikle interstimulus aralığıyla ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu nedenle her bir dörtlü uyarının 5-15 ms aralıklarla düzensiz olarak verilmesi önerilmektedir [210]. Refleksin alınması ve habituasyonun oluşmaması için her biri 0,5 ms süreli, 1 ms aralıklarla verilen ardışık dört uyarının (dörtlü "train" şeklinde) 200-300 Hz frekansında 20-25 ms süre ile beş kez tekrarlanmasının NFR yanıtının elde edilmesi için en etkili uyarı şekli olduğu gösterilmiştir [190,211,212].

NFR uyarılma eşiği (RIII threshold) farklı çalışmalarda birçok farklı şekilde tanımlanmış olmakla birlikte, genel kabul gören tanımı 20 uyarının %60-90'ında refleks yanıtı oluşturan uyarı şiddetidir [95]. Eşiğin belirlenmesinde uyarı şiddetini her seferde 2 mA artırmak veya 1 mA şiddetinde merdiven yöntemine göre artırıp azaltmak veya 4-2-1 merdiven yöntemi (4 mA'lik artışlarla devam ederken refleks oluştuğunda 2mA azaltmak ve duruma göre kararlı refleks alınana kadar 1mA artırıp azaltmakla devam etmek) kullanılan yöntemler arasındadır. **Şekil 8'de** NFR eşik ölçümünün şematik diyagramı sunulmuştur.



Şekil 8. NFR eşik ölçümünün şematik diyagramı. Benedikt ve arkadaşlarından [214] alıntılanmıştır.

Refleks yanıt varlığı 20 mikrovolt amplitüdü 10ms'lik bir yanıt ya da zemin aktivitesi üzerinde 100 μ V.ms bir alan varlığı veya 10.32'den büyük pik z skoru varlığı olarak kabul edilmektedir [206]. NFR eşiği, sirkadiyan ritimden, uyku evrelerinden, yaştan, cinsiyetten, tetkik sırasında hastanın ağrılı dönemde olup olmamasından etkilenmektedir. Yeterli hasta ve kontrol sayısına sahip çalışmalar ağrılı durumlarda (baş ağrısı ve diğer ağrılı hastalıklarda) NFR uyarılma eşiğinin azaldığını göstermiştir [213].

RII refleksi ile dokunma hissi arasında ve RIII refleksi ile ağrı hissi arasında yakın bir ilişki olduğu bilinmektedir [193,215]. RII'nin elektriksel eşiğinin ağrı eşiğinin altında olduğu ve algılama eşiğinin iki ila üç katına karşılık geldiği bildirilmiştir [216,217]. NFR RIII eşiği ağrı algılama eşiği ile yüksek oranda korelasyon göstermektedir [192,193]. Nosisseptif fleksiyon refleksinin ağrılı hasta grupları üzerinde yapılan çalışmaları karmaşık sonuçlar vermiştir. Kronik ağrı, ağrı eşiğinin yükselmesine yol açabilirken, akut veya periyodik ağrı polisaptik yollar üzerinde ters etki yaratabilir [218]. NFR temel ve klinik ağrı araştırmalarında nosisepsiyonun farmakolojik modülasyonunu, nosisepsiyon üzerindeki spinal ve supraspinal etkilerin yanı sıra ağrı bozukluğu olan veya olmayan katılımcılarda nosisseptif işlemedeki bireysel farklılıkları araştırmak için giderek daha fazla kullanılmaktadır. Avrupa Nörolojik Topluluklar Federasyonu (EFNS-European Federation of Neurological Societies) nöropatik ağrı değerlendirme kılavuzunda, RIII "en çok kullanılan ve tedavi etkinliğini değerlendirmede en güvenilir görünen nosisseptif refleks" olarak kabul edilmiştir (B sınıfı öneri) [219]. RIII'ün fibromiyalji, irritabl bağırsak sendromu ve bazı kronik baş ağrısı türleri gibi ağrılı durumlarda sürekli olarak hipereksitabil olduğu bulunmuştur; bu durumlarda, belirgin bir doku hasarı olmaksızın santral sensitizasyon olarak da adlandırılan spinal ve supraspinal nöronlarının hipereksitabilitesinin, kronik spontan ağrının ve merkezi aracılı allodininin gelişiminde ve sürdürülmesinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. NFR'nin, kronik ağrı durumlarının gelişiminden sorumlu olduğuna inanılan merkezi duyarlılık mekanizmalarının araştırılmasında bir rolü olabileceği de öne sürülmüştür [220]. Ayrıca klinik ağrı bozukluğu olan kişilerde ağrılı vücut kısmına uzak bölgelerde görülen anormal derecede düşük NFR eşiğini santral sensitizasyon faktörü dikkate alınmadan sadece nosisseptif nöronların durumundaki değişikliklerle açıklanamamakta.

NFR uyarılma eşiği (NFR threshold) ağrı modülasyonuna etkili olabilen farklı ilaçların kullanımında değişebilmekte [221-223]. Bu tipli ilaçlara antidepresanlar, opioidler, nöbet önleyici ilaçlar ve NSAİİ'ler örnek olarak gösterilebilir. Bunun dışında depresyonun varlığı NFR

eşğiyle anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur [224]. Zihinsel bir görev sırasında hem ağrı hem de RIII eşğinin arttığı, stresin (güçlü ağrı beklentisi) ise ağrı ve RIII refleks eşğini düşürdüğü gösterilmiştir. Bununla birlikte, tekrarlayan stres eşiklerde artışa neden olmuştur [225-227].

2.4.2. Sempatik Deri Yanıtı (SSR)

2.4.2.1. SSR'nin Anatomik Organizasyonu

Sempatik deri yanıtı (SSR), normalde cildin var olan spontan elektriksel aktivitesinin uyarı verilmesi sonucunda oluşan değışkenliğine verilen addır. Bu değışkenliğı elektrofizyolojik metotlarla kaydedilmesi ağırlı durumların araştırılmasında sık tercih edilmektedir, çünkü C liflerinin nosisepsiyon kadar otonom sinir sisteminde de önemli fonksiyonları mevcuttur. Bu yanıtın Galvanik cilt yanıtı, elektrodermal yanıt, psikogalvanik refleks, elektrodermal aktivite gibi farklı adları mevcuttur. Bu tekniğın laboratuvarlarda uygulanmasına yönelik metotla ilgili ilk bildiri 1984 yılında Shahani tarafından yapılmıştır [228]. SSR sudomotor bir aktivitenin sonucudur. Bu yanıtın oluşmasını sağlayan efektör organ ve refleks jeneratörü kolinerjik ekrin ter bezleridir [229]. Refleksin afferent yolu, stimölasyonun metodu ve lokalizasyonu ile değışiklik gösterebilse de efferent yolu spinal intermediolateral nükleustan kalkan miyelinli sempatik liflerdir ve torakal 1'den (T1) lomber 2 (L2) segmente kadar uzanan paravertebral sempatik ganglionda postgangliyonik miyelinsiz C lifleri ile sinaps yaparlar. C lifleri ise ekrin ter bezlerini uyararak yanıtı oluşturur [229]. En sık kullanılan metod olan duysal periferik sinirin elektriksel uyarımı yoluyla SSR elde edildiğinde, afferent yol kalın miyelinli tip II duysal lifler aracılığıyla beyin sapına ulaşan duysal yollardan oluşmaktadır [230]. Refleksin merkezi kısmında limbik korteks, anterior hipotalamus, beyin sapı retiküler aktiveedeci sistem, ventrolateral beyin sapı, medio-bazal frontal lob bölgeler, talamo-kortikal yollar ve medial temporal lob gibi birçok beyin bölgelerinin önemli olduğı düşünölmektedir [231,232].

2.4.2.2. SSR'nin Uygulama Tekniğı ve Özellikleri

SSR hem periferik hem de merkezi otonom sinir sistemi işlev bozukluklarında kullanılabilir. Elektrofizyoloji laboratuvarında incelenebilecek kolay bir testtir. Birçok çalışmada otonomik disfonksiyonun migren patofizyolojisindeki rolü vurgulanmıştır. Migren atağı sırasında sempatik hiperaktivite, ağrısız dönemde ise sempatik hipoaktivitenin varlığı bilinmektedir. SSR kayıt için standart yüzey elektrodları kullanılır. Aktif elektrod genelde el içi ve ayak tabanı gibi ekrin ter bezlerinden zengin bölgelere, referans elektrodu ise el sırtı ayak

sırtı gibi karşılık gelen bölgelere temizlendikten sonra bağlanır. En sık kullanılan stimülasyon metodu olan elektriksel stimülasyonun 0,1-0,2 ms süreli, rastgele ve stimülasyonlar arası minimum süre 30 sn olacak şekilde 10-40 mA şiddetinde tek bir uyarısı yanıt alınması için yeterli olabilmektedir. Uyarı sıklıkla median ve tibial sinirlerden kontralateral veya ipsilateral olarak verilmekte [233]. SSR bakıldığı oda ısısının 22-24 derece arası, loş ışıkta olması, hastanın sırtüstü pozisyonda ve rahatlamış olması önerilmektedir.

SSR şekli genellikle negatif (N tipi) ve pozitif (P tipi) defleksiyonlardan oluşur [234,235]. SSR değerlendirmesinde dalganın morfolojisi, latansı ve amplitüdü gibi parametreler kullanılmaktadır. SSR'nin pozitif bileşenin kaynağı tam olarak belirlenmemiş olsa da negatif bileşenin kaynağı ter bezinin kendisidir ve doğrudan nöronal innervasyonuna bağlıdır [236-238]. Elde, sağlıklı yetişkinlerin >%40'ında başlangıçta düşük amplitüdü negatif bir defleksiyonu daha yüksek amplitüdü pozitif bir defleksiyon izler, ancak başlangıçta yüksek amplitüdü, negatif defleksiyon ve nadiren pozitif defleksiyon görülmesi de mümkündür [235]. Latans zemin aktivitesinden ayrılan defleksiyonun görüldüğü ilk an olarak hesaplanır. Amplitüd ise en yüksek pozitif ve en yüksek negatif defleksiyonlar arası tepeden tepeye ("peak to peak") ya da monofazik bir dalga ise zeminden tepeye alınan ölçümle hesaplanır [239]. Amplitüdü yaşa bağlı olarak değişkenlik gösterebilmekte. Amplitüd ve latanslar kişiler arası ve her bir kişi için farklı durumlarda değişkenlik gösterdiğinden testin yorumlanmasında çelişkiler mevcuttur. Normal bireylerde palmar SSR ortalama amplitüdü 3,1 +/- 1,8 mV, ortalama başlangıç latansı ise 1,5 +/- 0,08 veya 1,51 ± 0,15 sn olarak kabul edilebilir [240,241]. Bazı otörler sempatik cilt yanıtının yorumlanmasını sadece var veya yok şeklinde değerlendirilmesini, bazıları daha az değişkenlik gösteren latansı değerlendirmeyi, diğer bir grup ise sadece amplitüdü değerlendirmeyi uygun bulmuştur. İlk uyarımda elde edilen en yüksek amplitüdü ve en kısa latanslı yanıtın değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır [242,243]. SSR yanıtı yaş, cinsiyet, boy, test sırasındaki emosyonel durum, dikkat, uyku-uyanıklık durumuna, oda sıcaklığına ve günün saatine bağlı olarak değişkenlik gösterebilmekte [244-250], ayrıca bazı durumlarda habituasyon gösterebilmektedir [251]. Habituasyonun en sık nedeni sık tekrarlayan aralıklarla uyarıların verilmesidir. Habituasyonun engellenmesi için 2 uyarı arasında en az 1 dakika beklenilmesi önerilmektedir ancak test süresinin uzatılmasının da (>20 dakika) amplitüdüde %50 düşüşe neden olduğu bildirilmiştir [250].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışması İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 8.05.2023 tarihli izniyle (izin dokümanı sayı: E-83045809-604.01.01-679475) Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Algoloji ve Klinik Nörofizyoloji biriminde gerçekleştirilmiştir. Çalışma etik kurul onayını takiben prospektif ve kesitsel olarak yürütülmüştür. Çalışmamıza dahil edilme kriterlerini karşılayan ve dışlama kriterlerine uygun olarak seçilen hastalar dahil edilmiştir. Hastalardan yapılması planlanan elektrofizyolojik tetkik hakkında tarafımızca bilgilendirme yapılarak onam formu (Türk Nöroloji Derneği EMG Hasta Bilgilendirilmiş Onam Formu) alınmıştır. Hastalara algoloji (baş ağrısı) biriminde önerilen girişimsel tedavilerin olası yan etkileri ve riskleri tekrar anlatılarak orada alınan tüm onam formlarının (Türk Nöroloji Derneği periferik sinir blokajı uygulamaları için hasta bilgilendirme ve onam formu, kas içi botulinum toksin uygulaması bilgilendirme formu, ayrıntılı teşhis ve tedavi işlemleri onay belgesi (aydınlatılmış onam/bilgilendirilmiş rıza belgesi), lomber ponksiyon (beyin omurilik sıvısı incelemesi) bilgilendirme formu) her birinin birer örnekleri de alınarak dosyamıza eklenmiştir. Hastaların demografik, klinik, baş ağrısı anamnez bilgileri alındıktan ve uygun elektrofizyolojik incelemeler yapıldıktan sonra elde edilen verilerin taranması ve istatistiksel analizi yapılmıştır.

3.1. Çalışma Popülasyonu

Çalışmaya Mayıs 2023 – Kasım 2023 tarihleri arasında algoloji bilim dalında tetkik ve tedavisi planlanan, dahil edilme kriterlerine uygun ve dışlama kriterlerine sahip olmayan migren ve idyopatik intrakranial hipertansiyon tanılı toplam 32 hasta ardışık olarak alınmıştır. 32 hastadan 20 hastaya planlanan her üç tetkikin (işlemden önce, işlemden 2 hafta sonra ve işlemden 2 ay sonra) üçü de yapılabilmektedir. 32 hastadan 1 hastaya sadece 2. hafta kontrol testi, 8 hastaya sadece 2. ay kontrol testi, 3 hastaya ise hem 2. hafta hem de 2. ay kontrol testleri hastalar gelmedikleri için yapılamamıştır.

3.1.1. Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- a) 18-65 yaş aralığındaki yetişkin migren hastaları

- b) 18-65 yaş aralığındaki yetişkin idyopatik intrakranial hipertansiyon hastaları
- c) Çalışmaya katılmaya gönüllü olan kişiler

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- a) 18 yaş altı veya 65 yaş üstünde olmak
- b) Elektrofizyolojik incelemeleri engelleyen ve kontrendikasyon oluşturan durum veya hastalık varlığı (kalp pili, anevrizma klipsi, kohlear implant varlığı, mental retardasyon, psikiyatrik hastalık, alkol veya madde etkisi altında olmak, genel durum bozukluğunun olması)
- c) Hastada daha önceden bilinen ve elektrofizyolojik inceleme sonuçlarını etkileyebilecek başka bir nörolojik hastalığın varlığı (polinöropati, radikülopati, tuzak nöropatisi gibi)
- d) Elektrofizyolojik tetkikler arasındaki sürede tedaviye NFR ve SSR parametrelerini etkileyebilecek olan başka yeni bir ilaç eklenmiş olması (İİH hastaları dışında)

3.2. Yöntem

3.2.1. Klinik Değerlendirme

Algoloji biriminde GON blokajı, Botulinum toksin veya CGRP inhibitörü tedavileri planlanan migrenli hastalardan ve lomber ponksiyon planlanan idyopatik intrakranial hipertansiyonlu hastalardan bu işlemlerden önce baş ağrısı anamnezi alındı. Baş ağrısı anamnezinde hastaların ağrısının başladığı tarih (ağrı süresi), ağrı sıklığı (ağrılı gün sayısı/ay), ağrı şiddetinin skorları (vizüel analog skala (VAS) ile 0-10 arası değerlendirmede 0-ağrı yok, 10-en şiddetli ağrı), kullandıkları ilaçlar, tetkik gününde hastanın ağrı durumu (baş ağrısının varlığı veya yokluğu, varsa VAS'a göre şiddeti) sorgulanarak not alındı. Bahsedilen bilgiler hastalardan tedaviden ve/veya işlemlerden önce, 2 hafta sonra ve 2 ay (8 hafta) sonra olmakla toplam 3 kez alındı. Ayrıca işlemlerden sonra hastalardan subjektif tedavi etkinliği (hissedilen fayda oranı) sorgulandı ve idyopatik intrakranial hipertansiyonlu hastalarda BOS açılış basıncı (cm/H₂O olarak) not alındı.

3.2.1.1. Beck Anksiyete Ölçeği ve Beck Depresyon Envanteri

Hastalarda tedavi başlamadan önceki depresyon ve anksiyete durumunun belirlemek için 21 sorudan ibaret Beck Anksiyete Ölçeği ve Beck Depresyon Envanteri hakkında bilgi verilerek doldurmaları rica edildi. Hastalar kendilerine verilen bu formları rahat bir ortamda doldurduktan sonra tarafımıza iletiler. Beck depresyon envanterine göre 0-9 puan minimal, 10-16 hafif, 17-29 orta, 30-63 şiddetli depresyon varlığı olarak belirlendi. Beck anksiyete ölçeğine göre skor 0-7 minimal, 8- 15 hafif, 16-25 orta, 26-63 puan şiddetli düzeyde anksiyete varlığı olarak belirlendi. Hem depresyon ve anksiyete skorları hem de düzeyleri not alındı. **Şekil 9**'da hastaların tetkik öncesinde doldurdukları Beck Anksiyete Ölçeğinin, **şekil 10**'da ise Beck Depresyon Envanterinin örnekleri sunulmuştur.

Beck Anksiyete Ölçeği

Hastanın Soyadı, Adı:..... Tarih:.....

Aşağıda insanların kaygılı ya da endişeli oldukları zamanlarda yaşadıkları bazı belirtiler verilmiştir. Lütfen her maddeyi dikkatle okuyunuz. Daha sonra, her maddedeki belirtinin **BUGÜN DAHİL SON BİR (1) HAFTADIR** sizi ne kadar rahatsız ettiğini yandakine uygun yere (X) işareti koyarak belirleyiniz.

	Hiç	Hafif düzeyde Beni pek et- kilemedi	Orta düzeyde Hoş değildi ama kat- lanabildim	Ciddi düzeyde Dayanmakta çok zor- landım
1. Bedeninizin herhangi bir yerinde uyuşma veya karın- calanma				
2. Sıcak/ ateş basmaları				
3. Bacaklarda halsizlik, titreme				
4. Gevşeyememe				
5. Çok kötü şeyler olacak korkusu				
6. Baş dönmesi veya sersemlik				
7. Kalp çarpıntısı				
8. Dengeyi kaybetme duygusu				
9. Dehşete kapılma				
10. Sinirlilik				
11. Boğuluyormuş gibi olma duygusu				
12. Ellerde titreme				
13. Titreklilik				
14. Kontrolü kaybetme korkusu				
15. Nefes almada güçlük				
16. Ölüm korkusu				
17. Korkuya kapılma				
18. Midede hazımsızlık ya da rahatsızlık hissi				
19. Baygınlık				
20. Yüzün kızarması				
21. Terleme (sıcaklığa bağlı olmayan)				

Toplam BECK-A skoru:.....

Şekil 9. Hastaların tetkik öncesinde doldurdukları Beck Anksiyete Ölçeği örneği.

AÇIKLAMA:

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

Soruları vereceğiniz samimi ve dürüst cevaplar araştırmanın bilimsel niteliği açısından son derece önemlidir.

Bilimsel katkı ve yardımlarınız için sonsuz teşekkürler.

1-0. Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissetmiyorum.

1. Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.

2. Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.

3. O kadar üzüntülü ve sıkıntılıyım ki artık dayanamıyorum.

2-0. Gelecek hakkında mutsuz ve karamsar değilim.

1. Gelecek hakkında karamsarım.

2. Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.

3. Geleceğim hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyeceğim gibi geliyor.

3-0. Kendimi başarısız bir insan olarak görmüyorum.

1. Çevremdeki birçok kişiden daha çok başarısızlıklarım olmuş gibi hissediyorum.

2. Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğumu görüyorum.

3. Kendimi tümüyle başarısız biri olarak görüyorum.

4-0. Birçok şeyden eskisi kadar zevk alıyorum.

1. Eskiden olduğu gibi her şeyden hoşlanmıyorum.

2. Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.

3. Her şeyden sıkılıyorum.

5-0. Kendimi herhangi bir şekilde suçlu hissetmiyorum.

1. Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.

2. Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.

3. Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.

6-0. Bana cezalandırılmışım gibi geliyor.

1. Cezalandırılacağıma hissediyorum.

2. Cezalandırılmayı bekliyorum.

3. Cezalandırıldığıma hissediyorum.

7-0. Kendimden memnunuz.

1. Kendi kendimden pek memnun değilim.

2. Kendime çok kızıyorum.

3. Kendimden nefret ediyorum.

8-0. Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.

1. Zayıf yanların veya hatalarım için kendi kendimi eleştiririm.

2. Hatalarımdan dolayı ve her zaman kendimi kabahatli bulurum.

3. Her aksilik karşısında kendimi hatalı bulurum.

9-0. Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.

1. Zaman zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm olur. Fakat yapmıyorum.

2. Kendimi öldürmek isterdim.

3. Fırsatını bulsam kendimi öldürürdüm.

10-0. Her zamankinden fazla içimden ağlamak geliyor.

1. Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.

2. Çoğu zaman ağlıyorum.

3. Eskiden ağlayabilirdim şimdi istesem de ağlayamıyorum.

11-0. Şimdi her zaman olduğumdan daha sinirli değilim.

1. Eskisine kıyasla daha kolay kızıyor ya da sinirleniyorum.

2. Şimdi hep sinirliyim.

3. Bir zamanlar beni sinirlendiren şeyler şimdi hiç sinirlendirmiyor.

12-0. Başkaları ile görüşmek, konuşmak isteğini kaybetmedim.

1. Başkaları ile eskiden daha az konuşmak, görüşmek istiyordum.

2. Başkaları ile konuşma ve görüşme isteğini kaybetmedim.

3. Hiç kimseyle konuşmak görüşmek istemiyordum.

13-0. Eskiden olduğu gibi kolay karar verebiliyordum.

1. Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyordum.

2. Karar verirken eskisine kıyasla çok güçlük çekiyordum.

3. Artık hiç karar veremiyordum.

14-0. Aynada kendime baktığımda değişiklik görmüyordum.

1. Daha yaşlanmış ve çirkinleşmişim gibi geliyor.

2. Görünüşümün çok değiştiğini ve çirkinleştiğimi hissediyordum.

3. Kendimi çok çirkin buluyordum.

15-0. Eskisi kadar iyi çalışabiliyordum.

1. Bir şeyler yapabilmek için gayret göstermem gerekiyor.

2. Herhangi bir şeyi yapabilmek için kendimi çok zorlamam gerekiyor.

3. Hiçbir şey yapamıyorum.

16-0. Her zamanki gibi iyi uyuyabiliyordum.

1. Eskiden olduğu gibi iyi uyuyamıyorum.

2. Her zamankinden 1-2 saat daha erken uyanıyorum ve tekrar uyuyamıyorum.

3. Her zamankinden çok daha erken uyanıyor ve tekrar uyuyamıyorum.

17-0. Her zamankinden daha çabuk yorulmuyordum.

1. Her zamankinden daha çabuk yoruluyordum.

2. Yaptığım her şey beni yoruyor.

3. Kendimi hemen hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun hissediyordum.

18-0. İştahım her zamanki gibi.

1. İştahım her zamanki kadar iyi değil.

2. İştahım çok azaldı.

3. Artık hiç iştahım yok.

19-0. Son zamanlarda kilo vermedim.

1. İki kilodan fazla kilo verdim.

2. Dört kilodan fazla kilo verdim.

3. Altı kilodan fazla kilo vermeye çalışıyorum.

20-0. Sağlığım beni fazla endişelendiriyor.

1. Ağrı, sancu, mide bozukluğu veya kabızlık gibi rahatsızlıklar beni endişelendiriyor.

2. Sağlığım beni endişelendirdiği için başka şeyleri düşünmek zorlaşıyor.

3. Sağlığım hakkında o kadar endişeliyim ki başka hiçbir şey düşünemiyordum.

21-0. Son zamanlarda cinsel konularla ilgili bir değişime fark etmedim.

1. Cinsel konularla eskisinden daha az ilgiliyim.

2. Cinsel konularla şimdi çok daha az ilgiliyim.

3. Cinsel konularla ilgimi tamamen kaybettim.

Depresyon derecesi Toplam

Minimal depresyon 0-9

Hafif depresyon 10-16

Orta depresyon 17-29

Şiddetli depresyon 30-63

Şekil 10. Hastaların tetkik öncesinde doldurdukları Beck Depresyon Envanteri örneği.

3.2.2. Elektrofizyolojik Değerlendirme

Tüm kayıtlar 50 cm uzunluğunda, kablolu ve $\varnothing=1,5$ mm DIN soketli tek kullanımlık yüzey elektrotlar kullanılarak elde edilmiştir (EMG- SIERRA Summit CADWELL Corporation, USA). Tüm incelemeler, mümkün olduğunca sabah saatlerinde, hastalar çay-kahve tüketmeden ve sigara içmeden önce yapıldı. İncelemeler yapılırken elektrofizyolojik verilerin etkilememesi açısından ortamın şartlarına (sessizlik, loş bir ortam, oda sıcaklığı) özen gösterildi. Elektrofizyolojik incelemeler de klinik ve baş ağrısı anamnez bilgileriyle birlikte aynı şekilde tedaviden ve/veya işlemlerden önce, 2 hafta sonra ve 2 ay (8 hafta) sonra olmakla toplam 3 kez aynı doktor tarafından yapıldı. Hastalarda elektrofizyolojik bulgular olarak duyuşal eşik, ağrı eşiği, NFR ve SSR parametrelerine bakıldı. Duyusal eşik (mA) olarak medial plantar alanda hastanın net şekilde hissedebildiği en düşük (minimal) uyarı şiddeti (3 ardışık "train" şekilde verilen stimülasyonun hasta tarafından hissedilebilen en düşük şiddeti) kabul

edildi. Ağrı eşiği olarak verilen uyarının hastada VAS skoruna göre 4-5/10 şiddetinde ağrı hissi (batma, yanma ve.s.) oluşturduğu uyarı şiddeti olarak belirlendi. Tolerans seviyesini (mA) öğrenebilmek için hastalar, ağrı seviyesini kabul edilemez (VAS 8/10) bulana kadar (tolerans seviyesi) stimülasyon şiddetinin artırılacağı konusunda bilgilendirilmiştir ve bu seviyenin üzerine geçilmemiştir.

3.2.2.1. Nosisepatif Fleksör Refleks

Bu amaçla hastalar yatağa sırtüstü (supine), diz 130° ve ayak bileği 90° fleksiyonda olacak bir şekilde yatırılarak (hasta supine pozisyondayken diz altı yastıkla desteklenmiş ve açısı ayarlanabilen yatağın ayak kısmının açısı ayarlanmıştır) ayak altından (medial plantar) bipolar yüzeysel elektrotla verilen elektriksel uyarı ile TA ve BF kasından kayıt alınarak NFR elde edilmiştir. TA NFR kayıt için aktif yüzeysel elektrot, izometrik kasılma sırasında palpe edilen kas göbeğinin proksimal sınırından itibaren kas uzunluğunun üçte biri kadar bir noktada cilde, referans elektrot ise aktif elektrodun 6 cm distalinde tendon üzerinde cilde yapıştırılmıştır. Toprak elektrodu, kayıt elektroduyla referans elektrot arasındaki bir yerde, alt ekstremité distalinde cilde yapıştırılmıştır. BF NFR kayıt, BF kasının uzun başından (medial plantar reseptif alanına uygun olarak), yine aktif yüzeysel elektrot BF uzun başının 1/2 pozisyonuna, referans elektrot ise dizden 2 cm uzaklıkta biseps femoris tendonu üzerindeki cilde yapıştırılarak elde edilmiştir. Hastalara seansların başlamasından 5-10 dakika önce öznel ağrı eşikleri civarında farklı şiddetlerde 10-15 elektriksel stimülasyon verilerek yöneme alıştırmıştır. Test sırasında 1,0 msn süreli 3 ardışık uyarıdan (pulstan) oluşan 'train' şeklinde elektrik şokları kullanıldı. Uyarı için bipolar uyarıcı elektrotlar kullanıldı. Süpürme hızı 50 ms, genlik 2 mV olarak seçilip alınan yanıt boyutlarına göre ayarlandı. NFR yanıtlarının araştırılmasında habituasyon fenomeninin gelişmemesi açısından elektriksel uyarılar hastaya 8-12 saniye aralık ile rastgele ve beklenmedik bir şekilde verildi, yanıt alınamadığında uyarı şiddeti arttırıldı. NFR eşiği, tetkik süresinin de uzamamasını dikkate alarak (her hastaya aynı testler 3 kere yapılacağından dolayı) uyarı şiddeti kararlı TA RIII alınana kadar bahsedilen 4-2-1 merdiven yöntemi (4-2-1 staircase method) kullanılarak bulundu. Çalışmamızda NFR RIII eşiği yalnızca TA kasında araştırılmıştır ve TA kasına göre belirlenmiştir. Bunun dışındaki tüm diğer NFR parametreleri hem TA hem BF kaslarında araştırılarak incelenmiştir. Uyarı şiddetinin yükseltilebileceği maksimal şiddet (testin tamamlandığı maksimal şiddet), uyarının hastada oluşturduğu ağrının VAS 8/10 olarak beyan ettiği şiddet (mA) olarak belirlendi (tolerans seviyesi) ve bu değer her hasta için her

testte stimülasyonun maksimal değeri olarak not alındı. Ağrı eşiği ve tolerans seviyesi çok yüksek olan bazı hastalarda ise verilen uyarı şiddetinin maksimal değeri üç ardışık şekilde ("train") 100 mA uyarı olarak belirlendi ve bu değer üzerine çıkılmadı. Refleks varlığı 20 mikrovolt amplitüdü 10ms'lik bir yanıt veya zemin aktivitesi üzerinde 100 µV.ms bir alan varlığı kabul edildi. NFR eşiği olarak 20 uyarının %60-90'ında refleks yanıtı oluşturan uyarı şiddeti belirlendi.

3.2.2.2. Sempatik Deri Yanıtı

Bu amaçla hastalar normal oda sıcaklığında, sessiz, loş bir odada gözleri kapalı bir şekilde yatağa sırtüstü yatırılarak, gevşemiş bir durumdayken test edildi. Oda ısısının 22-24 derece arası olmasına ve testlerin sabah saatlerinde (09:00-11:00 arası) yapılmasına özen gösterildi. Tüm hastalardan işlem sırasında derin ve hızlı nefes almamaları, öksürmemeleri, konuşmamaları, başlarını ve ekstremitelerini hareket ettirmemeleri istendi. Elektrotlar cilt yüzeylerini temizledikten sonra avuç içi ve el arkasına yerleştirilerek, kontralateral median sinir bilekten uyarılarak 5 anlamlı SSR yanıtı alınmaya çalışıldı. Rastgele verilen tek bir uyarı süresi 0,1 ms, uyarılar arası süre 30 saniyelik aralıkla (habitüasyon oluşmayacak şekilde), stimülasyon şiddeti ise 30 mA olarak ayarlandı.

GON blokajı, botulinum nörotoksin uygulaması, CGRP inhibitörü enjeksiyonu ve lomber ponksiyon yapılan tüm hastalarda (toplam 4 grup), demografik, klinik ve elektrofizyolojik özellikler incelenerek analiz edildi.

Demografik özellikler

- ✓ Yaş
- ✓ Cinsiyet

Klinik özellikler

- ✓ Baş ağrısı şikayetinin süresi (ay)
- ✓ Tedaviden önce, 2 hafta sonra ve 2 ay sonra ağrı sıklığı (ayda)
- ✓ Tedaviden önce, 2 hafta sonra ve 2 ay sonra genel ağrı şiddeti (VAS 0-10 arası)
- ✓ Tetkik sırasında baş ağrısı varlığı ve varsa şiddeti (VAS 0-10)
- ✓ Tedavi öncesi Beck anksiyete skoru (0-63 puan) ve düzeyi

- ✓ Tedavi öncesi Beck depresyon skoru (0-63 puan) ve derecesi
- ✓ İİH'li hastaların BOS açılış basıncı (cm/H₂O)
- ✓ Tetkiklerin yapıldığı dönemlerde kullanılan ilaçlar
- ✓ Tedaviden 2 hafta ve 2 ay sonra hastanın belirttiği subjektif fayda oranı (%)

Elektrofizyolojik incelemeler

- ✓ Duyusal eşik veya hissedilebilen minimal uyarı şiddeti (mA),
- ✓ Tolerans seviyesi veya VAS 8/10'luk uyarı şiddeti (mA).

Nosiseptif fleksiyon refleksi için:

TA ve BF kaslarından kayıtlarla

- ✓ RII ortalama latans (ms), amplitüd (μ V), alan (mV/ms), süre (ms) ve maksimal amplitüdü (μ V),
- ✓ RIII ortalama latans (ms), amplitüd (μ V), alan (mV/ms), süre (ms) ve maksimal amplitüdü (μ V),
- ✓ NFR RIII uyarılma eşiği veya " RIII threshold" (mA).

Sempatik deri yanıtı için:

- ✓ Palmar sempatik deri yanıtı varlığı,
 - Elde edilmesi halinde,
- ✓ Düzeltilmiş palmar sempatik deri yanıtı ortalama ve maksimal latansı (ms),
- ✓ Palmar sempatik deri yanıtı ortalama ve maksimal amplitüdü (μ V).

3.2.3. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınıandı, ancak işlem gruplarındaki vaka sayıları sebebiyle nonparametrik testler ile değerlendirmeler yapıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin üç ve üzeri grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis test ve ikili karşılaştırmalarında Bonferroni-Dunn test

kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin grup içi takiplerinin değerlendirmesinde Friedman test ve ikili karşılaştırmalarında Bonferroni-Dunn test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin grup içi 2. hafta ve 2. ay tedavi etkinliği değerlendirmesinde Wilcoxon Signed Ranks test kullanıldı.

Takiplere göre lmlerdeki farkların birbiri ile ilişkilerinde ise Spearman's korelasyon analiz kullanıldı.

Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Fisher-Freeman-Halton kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1. Klinik ve Demografik Bulgular

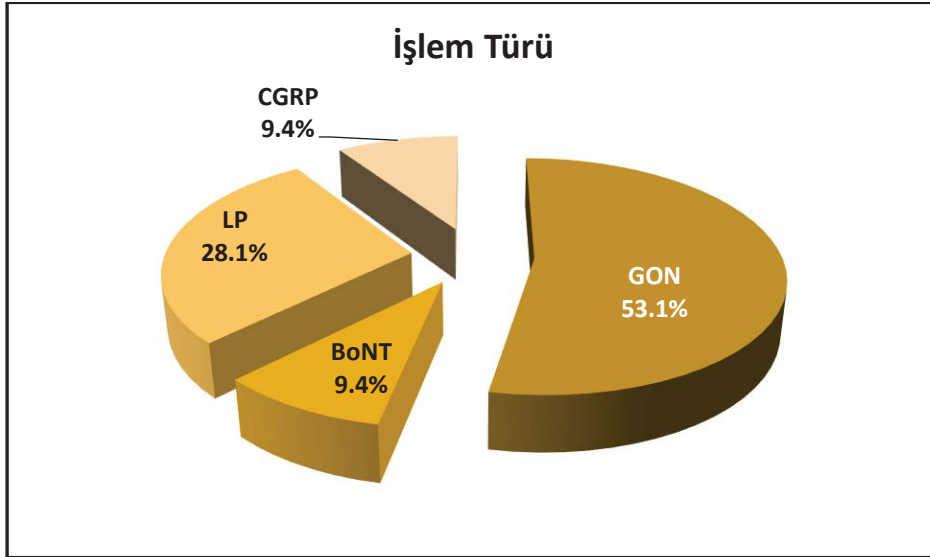
Çalışma süresince dahil edilme kriterlerini karşılayan ve dışlama kriteri bulunmayan toplam 32 hasta klinik ve elektrofizyolojik olarak incelendi. Cinsiyet dağılımı %25,0'i (n=8) erkek, %75,0'i (n=24) kadın idi. Hastaların yaşları 18 ile 64 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 41,75±13,83 yıldır. Gruplar arasında (GON, BoNT, CGRP uygulanan ve LP yapılan) yaş ve cinsiyet dağılımı homojen olup, istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p>0,05). Çalışmaya katılan hastaların %71,9'unun (n=23) tanısı migren, %28,1'inin (n=9) tanısı ise İİH idi. Tüm tetkik döneminde, hastaların daha önceden de kullanmış oldukları diğer bir ilacı kullanma durumlarının oranı %93,8 (n=30) saptanmış ve en fazla kullanılan ilaç NSAİİ olmuştur (hastaların 28'i NSAİİ kullanmaktaydı). Demografik verilerin, şikâyetlerin, hastalık sürelerinin (baş ağrılı dönem süresi), tanıların, planlanan ve/veya yapılan işlem türlerinin, hastaların daha önceden kullanmış oldukları diğer bir ilacı tüm tetkik döneminde de kullanma durumlarının dağılımı **tablo 1**'de sunulmuştur.

Tablo 1. Tanımlayıcı özelliklerin dağılımı

		Ort±Ss	Medyan (Min-Mak)
Yaş (yıl)		41,75±13,83	43,5 (18-64)
Şikâyet süresi (ay)		80,44±105,12	36 (1-432)
		n	%
Cinsiyet	Erkek	8	25,0
	Kadın	24	75,0
Tanı	Migren	23	71,9
	KİBAS	9	28,1
İşlem türü	GON	17	53,1
	BoNT	3	9,4
	LP	9	28,1
	CGRP	3	9,4
•Şikâyetler	Baş ağrısı	32	100
	Boyun ağrısı	3	9,4
	Yaygın vücut ağrısı	2	6,3
	Görme bozukluğu	9	28,1
İlaç kullanma durumu	Yok	2	6,3
	Var	30	93,8

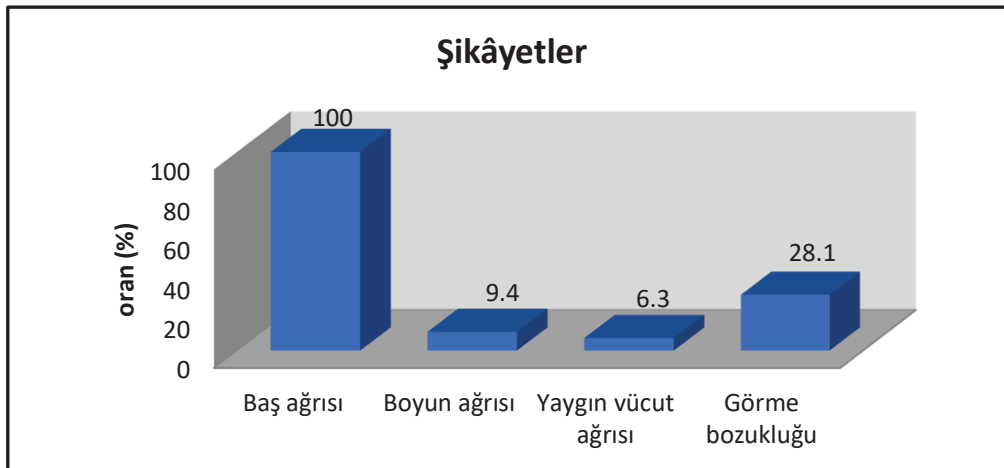
•Birden çok şikâyeti olan hasta vardır.

Yapılan işlem türü; %53,1 (n=17) GON, %9,4 (n=3) BoNT uygulaması, %28,1 (n=9) LP ve %9,4 (n=3) CGRP olarak belirlenmiştir. **Şekil 11**'de hastaların işlem türlerine göre dağılımları sunulmuştur.



Şekil 11. İşlem türüne göre dağılımlar.

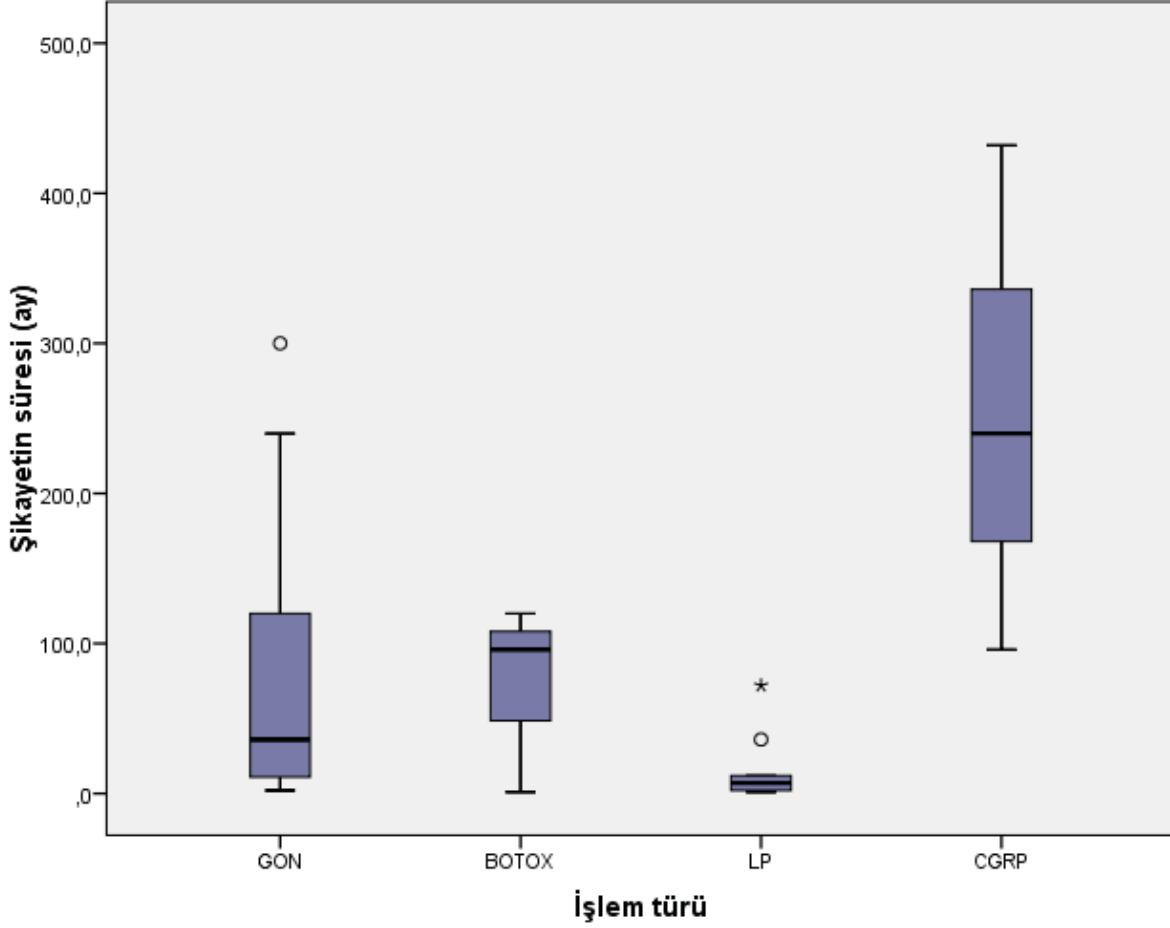
Şikâyetler incelendiğinde; tüm hastalarda baş ağrısı mevcut olup, %9,4'ünde (n=3) boyun ağrısı, %6,3'ünde (n=2) yaygın vücut ağrısı ve %28,1'inde (n=9) görme bozukluğu olduğu gözlenmiştir. Görme bozukluğu olan hastaların hepsi İİH grubunda idi. LP uygulanan İİH grubunun BOS açılış basıncı 18 ile 33 cm/H₂O arasında değişmekte olup, ortalama 26,44±4,90 cm/H₂O olarak hesaplanmıştır. Hastalık süresi 3 ile 432 ay arasında değişmekte olup, bu sürenin ortalaması 80,44±105,12 aydır. Hastaların şikâyetlerinin dağılımı **şekil 12**'de sunulmuştur.



Şekil 12. Hastaların şikâyetlerinin dağılımı.

Hastalık süreleri kıyaslandığında migren gurubuyla İİH gurubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,019; p<0,05). Anlamlı farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu; CGRP uygulanan grubunun

hastalık süresi İİH grubundan anlamlı uzun bulunmuştur ($p=0,019$; $p<0,05$). Diğer ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Farklı işlem gruplarındaki hastaların, hastalık (şikâyet) sürelerinin dağılımı **şekil 13**'te sunulmuştur.



Şekil 13. Uygulanan işlemlere göre hastalık (şikâyet) sürelerinin dağılımı.

GON işlemi planlanan 4, LP planlanan 1 ve CGRP enjeksiyonu planlanan 1 hastada şiddetli anksiyete düzeyi saptanmıştır. Depresyon verilerine bakıldığında ise GON planlanan 3 hastada şiddetli depresyon derecesi saptanmıştır. GON işlemi uygulanan hasta grubunda anksiyete ve depresyon skorunun medyan değerleri diğer gruplara kıyasla yüksek bulunsa da grupların anksiyete ve depresyon skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Hastalardan İİH grubundan 1 hasta ve GON grubundan da 1 hasta olmakla, toplam 2 hastanın Beck Anksiyete Ölçeği ve Beck Depresyon Envanteri verileri elde edilememiştir. Anksiyete düzeyleri ve depresyon dereceleri **tablo 2**'de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 2. İşlem türüne göre tedavi öncesi Beck Anksiyete ve Depresyon Skorlarının değerlendirilmesi

		İşlem türü				p
		GON (n=17)	BoNT (n=3)	LP (n=9)	CGRP (n=3)	
Anksiyete skoru	Medyan (Q1-Q3)	14 (9-24,5)	10 (4-24)	9,5 (8-18)	12 (5-28)	^a 0,792
	Yok	1 (6,3)	0 (0)	1 (12,5)	0 (0)	
	Minimal	2 (12,5)	1 (33,3)	1 (12,5)	1 (33,3)	
	Hafif	7 (43,8)	1 (33,3)	4 (50,0)	1 (33,3)	
	Orta	2 (12,5)	1 (33,3)	1 (12,5)	0 (0)	
	Şiddetli	4 (25,0)	0 (0)	1 (12,5)	1 (33,3)	
Depresyon skoru	Medyan (Q1-Q3)	20,5 (15-25,5)	11 (10-29)	16 (8,5-22)	14 (12-29)	^a 0,687
	Minimal	2 (12,5)	0 (0)	2 (25,0)	0 (0)	
	Hafif	5 (31,3)	2 (66,7)	2 (25,0)	2 (66,7)	
	Orta	6 (37,5)	1 (33,3)	4 (50,0)	1 (33,3)	
	Şiddetli	3 (18,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

^aKruskall Wallis Test

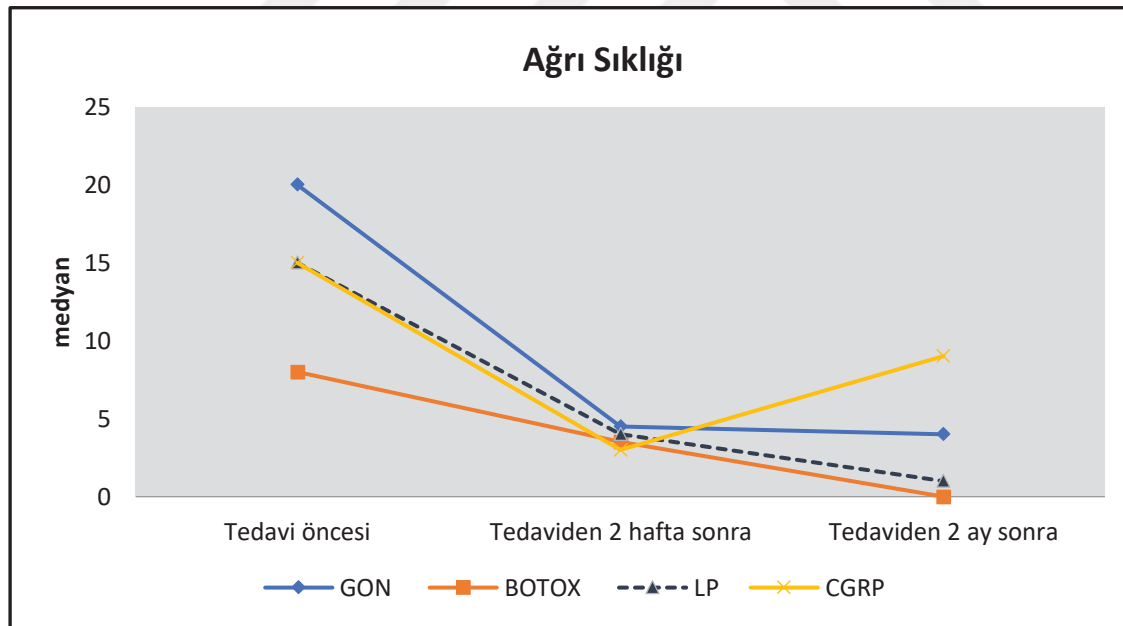
Hastaların tedavi (işlem) öncesi ve tedaviden 2 hafta sonraki ağrı sıklıklarının ortalama değerleri kıyaslandığında tüm hasta gruplarında (4 farklı işleme göre hasta gruplarında) ağrı sıklığının azaldığı ve bu açıdan yapılan tedaviden fayda gördüğü izlenmiştir. Hastaların tedaviden 2 ay sonraki ağrı sıklıkları ile tedaviden önceki ağrı sıklıkları kıyaslandığında yine tüm gruplarda ağrı sıklığının ortalama değerlerinin 2. ayda düşük olduğu ve tedaviden faydanın devam ettiği izlenmiştir. Tedaviden sonraki 2. hafta ve tedaviden sonraki 2. ay değerleri kıyaslandığında ise sadece CGRP enjeksiyonu uygulanan hasta grubundaki ortalama ağrı sıklığında izlenen hafif artış dikkati çekmiştir, bunu dışındaki tüm diğer hasta gruplarının ağrı sıklıkları yine azalma eğiliminde olmuştur. Tedavi öncesi, tedavi sonrası 2. hafta ve tedavi sonrası 2. ay ağrı sıklığı istatistiksel analizinde ise gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

GON uygulanan grubun takiplere göre ağrı sıklıkları arasındaki analizde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,004$; $p<0,01$); anlamlılığın hangi takipten kaynaklandığı incelendiğinde ise tedavi öncesine göre 2. hafta ve 2. ayda görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,009$; $p=0,043$; $p<0,05$). Tedavi sonrası 2. haftaya göre 2. ayda ise ağrı sıklıkları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

BoNT grubunda enjeksiyon planlanan 3 hasta incelenmiştir, onlardan ikinci kontrolüne 2 kişi gelmiştir, ilkinde ağrı sıklığı 20'den 7'ye azalırken, diğerinde 7'den 3'e gerilemiştir ancak bu grupta hasta sayısı yeterli olmadığı için tedavi öncesine göre tedavi sonrası 2. hafta kontrollerinde ağrı sıklıklarında görülen bu düşüşler istatistiksel olarak anlamlılık kazanamamıştır ($p>0,05$). Tedaviden sonraki 2. aydaki kontrole ise BoNT grubundaki hastaların sadece biri gelmiş olup o kişi de kendisinin migren atak sıklığını 0 (atak yok) olarak tanımlamıştır.

LP uygulanan grubun takiplere göre ağrı sıklıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,032$; $p<0,05$); anlamlılığın hangi takipten kaynaklandığı incelendiğinde ise tedavi öncesine göre 2. hafta ve 2. ayda görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,048$; $p=0,013$; $p<0,05$).

CGRP uygulanan grupta takiplere göre ağrı sıklıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Farklı hasta gruplarının ağrı sıklığının tedavi öncesi, tedaviden 2 hafta sonra ve 2 ay sonraki dağılımları **şekil 14**'te sunulmuştur.



Şekil 14. Hasta gruplarının ağrı sıklıklarının süre içinde değişimi.

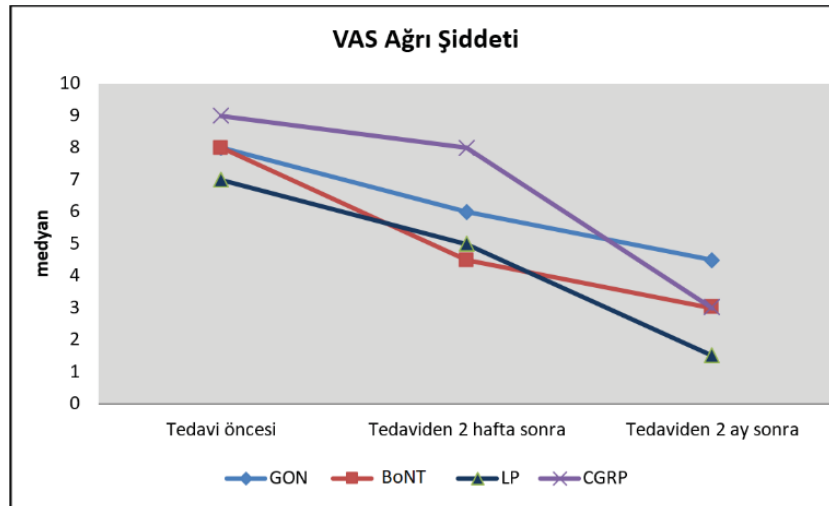
Hastaların tedavi (işlem) öncesi, tedaviden 2 hafta sonra ve tedaviden 2 ay sonraki ağrı şiddetlerinin ortalama değerleri (VAS ile) kıyaslandığında tüm hasta gruplarında ağrı şiddetinin bu sürede giderek azaldığı, bu açıdan yapılan tedaviden fayda gördüğü ve bu fayda oranının 2. aya doğru giderek arttığı izlenmiştir.

GON uygulanan grubun takiplere göre ağrı şiddetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$); anlamlılığın hangi takipten kaynaklandığı incelendiğinde ise tedavi öncesine göre 2. haftada anlamlı değişim göstermezken ($p>0,05$), 2. ayda görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,003$; $p<0,01$).

BoNT enjeksiyonu yapılan ve 2. hafta kontrolüne gelmiş 2 hastadan birinde ağrı şiddetinin 10'dan 0'a gerilerken, diğerinde 8'den 9'a yükselmiştir. Tedavi sonrası 2. ay kontrolüne gelen hasta, 2. hafta ağrı şiddeti 9 iken 3'e gerilediğini ifade etmiştir ancak bu grupta hasta sayısı yeterli olmadığı için tedavi öncesine göre tedavi sonrası 2. hafta ve 2. ay kontrollerinde ağrı şiddetlerinde görülen bu azalmalar istatistiksel olarak anlamlılık kazanamamıştır ($p>0,05$).

LP uygulanan grubun takiplere göre ağrı şiddetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,026$; $p<0,05$); anlamlılığın hangi takipten kaynaklandığı incelendiğinde ise tedavi öncesine göre 2. haftada anlamlı değişim görülmezken ($p>0,05$); 2. ayda görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,047$; $p<0,05$).

CGRP uygulaması yapılan grupta takiplere göre ağrı şiddetlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim saptanmamıştır ($p>0,05$). Farklı hasta gruplarının ağrı şiddetinin (VAS'la) tedavi öncesi, tedaviden 2 hafta sonra ve 2 ay sonraki değişimleri **şekil 15**'te sunulmuştur.



Şekil 15. Hasta gruplarının ağrı şiddetinin (VAS) süre içinde değişimi.

Farklı işlemler uygulanan hasta gruplarında ağrı sıklıklarının ve ağrı şiddetlerinin takip süresince (3 tetkik süresince) olan tüm verileri **tablo 3**'te detaylı olarak sunulmuştur.

Tablo 3. İşlem türüne göre aylık ağrı sıklığı ve ağrı şiddetine (VAS) ilişkin değerlendirmeler

		İşlem türü				p
		GON (n=17)	BoNT (n=3)	LP (n=9)	CGRP (n=3)	
Ağrı sıklığı						
Tedavi öncesi	Medyan (Q1-Q3)	20 (15-30)	8 (3-20)	15 (10-30)	15 (15-30)	^a 0,326
Tedaviden 2 hafta sonra	Medyan (Q1-Q3)	4,5 (2-7)	3,5 (0-7)	4 (2-7)	3 (2-7)	^a 0,881
Tedaviden 2 ay sonra	Medyan (Q1-Q3)	4 (2,5-15)	0 (0-0)	1 (0-4)	9 (8-10)	^a 0,216
	^c p	0,004**	0,368	0,032*	0,135	
TÖ-TS 2.hf	⁴ p	0,009**	1,000	0,048*	0,137	
TÖ-TS 2.ay	⁴ p	0,043*	-	0,013*	0,952	
TS 2.hf-TS 2.ay	⁴ p	1,000	-	1,000	0,952	
Ağrı şiddeti (VAS)						
Tedavi öncesi	Medyan (Q1-Q3)	8 (8-9)	8 (8-10)	7 (6-8)	9 (9-10)	^a 0,016*
Tedaviden 2 hafta sonra	Medyan (Q1-Q3)	6 (3,5-7)	4,5 (0-9)	5 (2-6)	8 (5-8)	^a 0,367
Tedaviden 2 ay sonra	Medyan (Q1-Q3)	4,5 (2-6)	3 (3-3)	1,5 (0-3)	3 (3-3)	^a 0,277
	^c p	0,001**	0,368	0,026*	0,135	
TÖ-TS 2.hf	⁴ p	0,210	1,000	0,937	0,952	
TÖ-TS 2.ay	⁴ p	0,003**	-	0,047*	0,137	
TS 2.hf-TS 2.ay	⁴ p	0,407	-	0,447	0,952	
^a Kruskall Wallis Test	^c Friedman Test	⁴ Bonferroni-Dunn Test	[*] p<0,05	^{**} p<0,01		

Hastaların tetkik gününde baş ağrısı durumu incelendiğinde GON planlanan 17 hastanın 13'ünde ilk tetkik sırasında, 10'unda ikinci tetkik sırasında ve 5'inde üçüncü tetkik sırasında baş ağrısı olmuştur. BoNT planlanan 3 hastanın 1'inde ilk tetkik sırasında, 1'inde ikinci tetkik sırasında baş ağrısı olmuş, 2 ay kontrolüne gelen tek hastada ise son test gününde baş ağrısı olmamıştır. LP planlanan 9 hastanın 4'ünde ilk tetkik sırasında, 3'ünde ikinci tetkik sırasında baş ağrısı olmuş, bu gruptaki hastalardan hiçbiri sonuncu tetkik sırasında baş ağrısı belirtmemişlerdir. CGRP planlanan 3 hastanın 1'inde ilk tetkik sırasında, 1'inde ikinci tetkik sırasında, 1'inde de sonuncu tetkik sırasında baş ağrısı olmuştur.

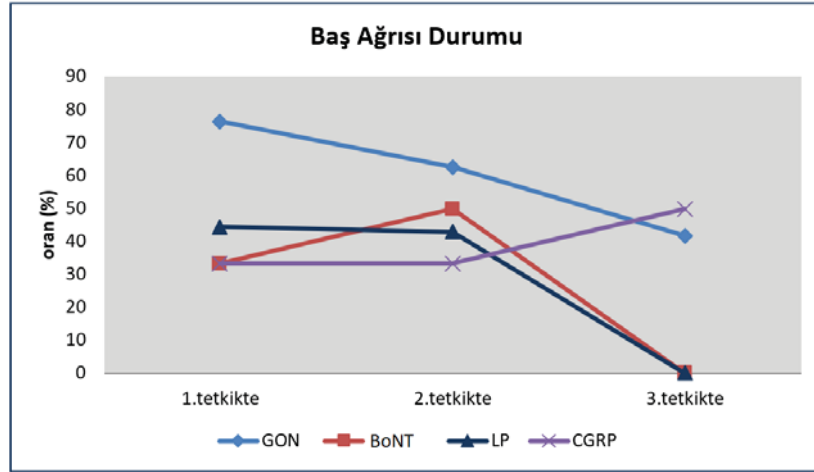
İlk tetkik sırasında belirtilen baş ağrısı şiddetinin en yüksek değeri olarak 3 hastada VAS 8/10 olmuş (2 hasta GON 1 hasta CGRP grubundan), ikinci tetkik sırasında belirtilen baş ağrısı şiddetinin en yüksek değeri olarak 2 hastada yine VAS 8/10 olmuş (1 hasta GON, 1 hasta CGRP grubundan), üçüncü tetkik sırasında belirtilen baş ağrısı şiddetinin en yüksek değeri olarak ise 1 hastada VAS 5/10 olmuştur (GON grubundan). Farklı işlemler planlanan hasta gruplarında

tetkik sırasında baş ağrısı durumu ve şiddeti hakkında veriler **tablo 4**'te detaylı olarak sunulmuştur.

Tablo 4. İşlem türüne göre baş ağrısına ilişkin özelliklerin değerlendirilmesi

Baş ağrısı durumu		İşlem türü				<i>p</i>
		GON (n=17)	BoNT (n=3)	LP (n=9)	CGRP (n=3)	
1.tetkikte	Yok	4 (23,5)	2 (66,7)	5 (55,6)	2 (66,7)	^b 0,204
	Var	13 (76,5)	1 (33,3)	4 (44,4)	1 (33,3)	
2.tetkikte	Yok	6 (37,5)	1 (50,0)	4 (57,1)	2 (66,7)	^b 0,802
	Var	10 (62,5)	1 (50,0)	3 (42,9)	1 (33,3)	
3.tetkikte	Yok	7 (58,3)	1 (100)	6 (100)	1 (50,0)	^b 0,220
	Var	5 (41,7)	0 (0)	0 (0)	1 (50,0)	
^c <i>p</i>		0,011*	-	0,264	-	
1.tetkik-3.tetkik		0,043*	-	-	-	
Baş ağrısı şiddeti						
1.tetkikte	Medyan (Q1-Q3)	2 (1-4)	0 (0-4)	0 (0-2)	0 (0-8)	^a 0,370
2.tetkikte	Medyan (Q1-Q3)	1,5 (0-5,5)	3 (0-6)	0 (0-4)	0 (0-8)	^a 0,821
3.tetkikte	Medyan (Q1-Q3)	0 (0-3)	0 (0-0)	0 (0-0)	1,5 (0-3)	^a 0,273
^c <i>p</i>		0,060	0,368	0,273	0,368	
1.tetkik-2.tetkik		^d <i>p</i> 1,000	0,867	1,000	1,000	
1.tetkik-3.tetkik		^d <i>p</i> 0,099	1,000	0,937	1,000	
2.tetkik-3.tetkik		^d <i>p</i> 0,497	1,000	1,000	1,000	
^a Kruskall Wallis Test		^b Fisher Freeman Halton Test		^c Friedman Test	^d Bonferroni-Dunn Test	

Gruplar arası analizde tetkikler sırasındaki baş ağrısı durumları ve baş ağrısı şiddetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). GON grubundaki hastalarda takibe göre tetkik sırasında baş ağrısı görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,011$; $p<0,05$); anlamlılığın hangi veriden kaynaklandığı incelendiğinde ise tedaviden önceye göre tedaviden sonraki 2. ayda görülen düşme istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ($p=0,043$; $p<0,05$), bu açıdan diğer tetkikler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Farklı gruplardaki hastalarda tetkikler sırasında baş ağrısı görülme oranlarının değişimi **şekil 16**'da sunulmuştur.



Şekil 16. Hasta gruplarında tetkik sırasında baş ağrısı görülme oranlarının değişimi.

2. hafta ve 2. ayda belirtilen subjektif tedavi etkinliği oranının 16 GON hastasının 10'unda iki tetkik arasında yükseldiği, 1'inde değişmediği izlenmiş, 5 hastada ise iki tetkikten birinde veri eksikliği olduğundan dolayı bu değişim öğrenilememiştir. BoNT uygulaması sonrası takibe alınabilen 2 hastadan 1'inde tetkikler arasında (2. hafta ve 2. ay) subjektif tedavi etkinliğinde artış izlenmiş, diğerinde ise 2. ay verisi eksik olduğundan bu değişim öğrenilememiştir. Gruplara göre 2. haftada belirtilen tedavi etkinliği sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). GON grubunda 2. haftada %50 üzerinde subjektif fayda gördüğünü belirten hastaların oranı %43,8, BoNT grubunda %50, LP uygulanan İİH grubunda %57,1 ve CGRP uygulananlarda ise %66,7 olarak görülmektedir. Gruplara göre 2. ay tedavi etkinliği sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). GON grubunda 2. ayda %50 üzerinde subjektif fayda gördüğünü belirten hastaların oranı %66,7, BoNT grubunda %100, LP uygulananlarda %83,3 ve CGRP uygulananlarda ise %50 olarak görülmektedir. Farklı işlemler uygulanan hastalarda 2. hafta ve 2. aydaki tedavi etkinliklerinin verileri **tablo 5**'te detaylı olarak sunulmuştur.

Tablo 5. İşlem türüne göre tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi

Tedavi etkinliği		İşlem türü				p
		GON	BoNT	LP	CGRP	
2 hafta	n	16	2	7	3	^a 0,618
	Medyan (Q1-Q3)	30 (7,5-70)	55 (10-100)	60 (20-90)	50 (0-50)	
	Fayda (≥ 50)	7 (43,8)	1 (50,0)	4 (57,1)	2 (66,7)	
2 ay	n	12	1	6	2	^a 0,185
	Medyan (Q1-Q3)	50 (40-80)	100 (100-100)	85 (50-99)	50 (30-70)	
	Fayda (≥ 50)	8 (66,7)	1 (100)	6 (83,3)	1 (50,0)	
		^a p 0,005**	-	0,223	0,180	

^aKruskal Wallis Test

^aWilcoxon Signed Rank Test

**p<0,01

4.2. Elektrofizyolojik Bulgular

Gruplar arasında (GON, BoNT, CGRP ve LP grupları), her üç tetkik sırasında (tedavi öncesi, tedaviden sonra 2. hafta ve 2. ay) duyuşal eşikler, ağrı eşikleri ve maksimal stimüstasyon şiddeti istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). CGRP grubunun ağrı eşiklerinin diğer gruplardan yüksek olması dikkat çekicidir ancak gruptaki hasta sayısının azlığı anlamlı bulunmamasına neden olmuştur. Gruplarda takiplere göre duyuşal eşik, ağrı eşığı ve maksimal stimüstasyon şiddeti ölçümleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı değişim saptanmamıştır ($p>0,05$). CGRP grubunun 1. ve 2. tetkikteki, BoNT grubunun ise 3. tetkikteki maksimal stimüstasyon şiddetinin diğer gruplardan yüksek olması dikkat çekicidir. Farklı işlemler uygulanan hastalarda duyuşal eşik, ağrı eşığı ve maksimal stimüstasyon şiddetine dair veriler **tablo 6**'da detaylı olarak sunulmuştur.

Tablo 6. İşlem türüne göre duyuşal eşik, ağrı eşığı ve maksimal stimüstasyon şiddeti (tolerans seviyesi) değerlendirmeleri

		İşlem türü				p
		GON (n=17)	BoNT(n=3)	LP (n=9)	CGRP (n=3)	
Duyuşal eşik (mA)						
1.tetkikte	Medyan (Q1-Q3)	4 (3-5)	2 (2-2)	4 (3,3-4,3)	4,5 (2-7)	^a 0,122
2.tetkikte	Medyan (Q1-Q3)	3,75 (2,8-5)	2,5 (2,5-2,5)	3,5 (3-5)	3,5 (3-6)	^a 0,418
3.tetkikte	Medyan (Q1-Q3)	3,5 (3-4,8)	3 (3-3)	3,25 (2,5-4,5)	4 (2,5-5,5)	^a 0,877
	^c p	0,843	0,368	0,554	0,368	
1.tetkik-2.tetkik	^d p	1,000	1,000	1,000	1,000	
1.tetkik-3.tetkik	^d p	1,000	0,472	0,937	0,472	
2.tetkik-3.tetkik	^d p	1,000	1,000	1,000	1,000	
Ağrı eşığı (mA)						
1.tetkikte	Medyan (Q1-Q3)	10 (8-20)	8 (8-8)	8 (6-13)	26,5 (18-35)	^a 0,338
2.tetkikte	Medyan (Q1-Q3)	12 (10-16)	14 (14-14)	10 (7-11)	57 (22-92)	^a 0,214
3.tetkikte	Medyan (Q1-Q3)	15 (12-20)	-	9 (7-11)	100 (100-100)	^a 0,078
	^c p	0,459	-	0,223	-	
1.tetkik-2.tetkik	^d p	1,000	-	1,000	0,720	
1.tetkik-3.tetkik	^d p	0,612	-	0,951	-	
2.tetkik-3.tetkik	^d p	1,000	-	1,000	-	
Maksimal stimüstasyon şiddeti (mA)						
1.tetkikte	Medyan (Q1-Q3)	33 (28-90)	28 (8-100)	21 (10-38)	100 (100-100)	^a 0,092
2.tetkikte	Medyan (Q1-Q3)	41 (24-100)	37 (18-56)	22 (13-41)	95 (90-100)	^a 0,081
3.tetkikte	Medyan (Q1-Q3)	46,5 (29-100)	100 (100-100)	20 (12-27)	83 (66-100)	^a 0,070
	^c p	0,393	0,368	0,878	1,000	
1.tetkik-2.tetkik	^d p	0,791	1,000	1,000	1,000	
1.tetkik-3.tetkik	^d p	1,000	0,472	1,000	1,000	
2.tetkik-3.tetkik	^d p	1,000	1,000	1,000	1,000	
	^a Kruskall Wallis Test	^c Friedman Test	^d Bonferroni-Dunn Test			

Tedavi etkinliği (2. hafta ve 2. ay) ile elektrofizyolojik parametrelerin korelasyon analizlerinde tedavi etkinliğinin 2. hafta verileriyle 1. ve 2. testte saptanan duyuşal eşiklerin farkları arasında negatif yönde (duyuşal eşik farkı arttıkça tedavi etkinliği azalmakta) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=-0,483$; $p=0,036$; $p<0,05$). Tedavi etkinliği 2. hafta verileriyle 1. ve 3. testte saptanan duyuşal eşikler arasındaki farkla da negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=-0,620$ $p=0,005$; $p<0,05$). Ağrı eşığı ve tedavi etkinliği korelasyon analizinde tedavi etkinliği 2. hafta verileri ile ağrı eşığı 1. test ve 3. test

farkı arasında, negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=-0,886$; $p=0,019$; $p<0,05$). Tetkikler arasında duyuşal eşik, ağrı eşiği ve maksimal stimüstasyon şiddeti değişimleriyle 2. hafta ve 2. aydaki tedavi etkinlikleri arasındaki korelasyon analizine dair veriler **tablo 7**'de detaylı olarak sunulmuştur.

Tablo 7. Tedavi etkinliği ile elektrofizyolojik parametrelerin takip farklarının ilişkişisi

	Tedavi etkinliği 2. hf		Tedavi etkinliği 2. ay	
	r	p	r	p
Duyusal eşik farkı ($\Delta 1:1.test-2.test$)	-0,483	0,036*	-0,750	0,086
Duyusal eşik farkı ($\Delta 2:1.test-3.test$)	-0,620	0,005**	-0,585	0,222
Duyusal eşik farkı ($\Delta 3:2.test-3.test$)	0,008	0,974	0,788	0,063
Ağrı eşiği farkı ($\Delta 1:1.test-2.test$)	-0,600	0,208	-0,232	0,658
Ağrı eşiği farkı ($\Delta 2:1.test-3.test$)	-0,886	0,019*	-0,696	0,125
Ağrı eşiği farkı ($\Delta 3:2.test-3.test$)	-0,029	0,957	-0,203	0,700
Maksimal stimüstasyon şiddeti farkı				
($\Delta 1:1.test-2.test$)	0,143	0,787	0,638	0,173
Maksimal stimüstasyon şiddeti farkı				
($\Delta 2:1.test-3.test$)	0,577	0,231	0,462	0,356
Maksimal stimüstasyon şiddeti farkı				
($\Delta 3:2.test-3.test$)	0,200	0,704	-0,290	0,577

r=Spearman's korelasyon katsayısı * $p<0,05$ ** $p<0,01$

Tetkikler arasında farklılık gösteren ağrı sıklığı ve ağrı şiddetiyle elektrofizyolojik parametrelerin korelasyon analizlerinde ağrı sıklığı farkı olan 1. tetkik ile 3. tetkik arasındaki değişim ile aynı zamanlara ait duyuşal eşikteki değişimler arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=-0,875$; $p:0,022$; $p<0,05$). Ağrı şiddeti farkı olan 1. ve 2. tetkik arasındaki değişim ile aynı zamana ait duyuşal eşikteki değişimler arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=-0,838$; $p:0,037$; $p<0,05$). Tetkikler arasında duyuşal eşik, ağrı eşiği ve maksimal stimüstasyon şiddeti değişimleriyle aynı zamanlı ağrı sıklığı ve ağrı şiddetleri arasındaki değişimlerin korelasyon analizine dair veriler **tablo 8**'de detaylı olarak sunulmuştur.

Tablo 8. Ağrı sıklık ve ağrı şiddet farkları ile elektrofizyolojik bulguların ilişkişisi

	AğRI sıklığı farkı $\Delta 1$ ($\Delta 1:1.test-2.test$)		AğRI sıklığı farkı $\Delta 2$ ($\Delta 2:1.test-3.test$)		AğRI sıklığı farkı $\Delta 3$ ($\Delta 3:2.test-3.test$)		AğRI şiddet farkı $\Delta 1$ ($\Delta 1:1.test-2.test$)		AğRI şiddet farkı $\Delta 2$ ($\Delta 2:1.test-3.test$)		AğRI şiddet farkı $\Delta 3$ ($\Delta 3:2.test-3.test$)	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Duyusal eşik farkı	-0,174	0,742	-0,875	0,022*	0,717	0,109	-0,838	0,037*	-0,308	0,553	-0,185	0,726
Ağrı eşiği farkı	-0,314	0,544	-0,883	0,020*	-0,486	0,329	-0,377	0,461	-0,377	0,461	-0,794	0,059
Maksimal stimüstasyon şiddeti farkı	-0,314	0,544	0,250	0,633	-0,257	0,623	0,406	0,425	0,185	0,726	-0,618	0,191

r=Spearman's korelasyon katsayısı * $p<0,05$

Yapılan ağrı sıklığı ve ağrı eşiği arasındaki korelasyon analizinde GON grubunda ilk testteki ağrı eşiği değeriyle 2. hafta ve 2. aydaki ağrı sıklığı arasında, pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=0,707$; $p=0,033$ / $r=0,685$; $p=0,042$; $p<0,05$). Tedaviden önce ve tedaviden sonra 2. haftada bakılan maksimal stimülasyon şiddeti farkı ile tedaviden önce ve tedaviden sonraki 2. ay ağrı şiddetleri farkı arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=0,899$; $p=0,015$; $p<0,05$).

4.2.1. Nosisseptif Fleksör Refleks (NFR)

Gruplar arasında TA NFR durumu her üç tetkikte, BF NFR durumu ise 1. ve 2. tetkikte istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). CGRP grubunda 2. tetkikteki BF NFR oranının diğer gruplardan düşük olması dikkat çekicidir. 3. tetkikte gruplar arasında BF NFR durumu istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,047$; $p<0,05$). CGRP grubundaki BF NFR oranı diğer gruplardan düşüktür.

Gruplar arasında 1. ve 2. tetkikteki NFR eşiği istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Gruplar arasında 3. tetkikteki NFR eşik değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,028$; $p<0,05$). Anlamlı farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu, CGRP grubunun eşiği LP grubundan büyük bulunmuştur ($p=0,049$; $p<0,05$). Diğer ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Hastaların tetkikler sırasında TA, BF NFR durumlarının ve NFR eşiklerinin verileri **tablo 9**'da detaylı olarak sunulmuştur.

Tablo 9. İşlem türüne göre NFR özelliklerinin değerlendirilmesi

TA NFR durumu		İşlem türü				p
		GON (n=17)	BoNT (n=3)	LP (n=9)	CGRP (n=3)	
1.tetkikte	Yok	1 (5,9)	1 (33,3)	0 (0)	0 (0)	^b 0,416
	Var	16 (94,1)	2 (66,7)	9 (100)	3 (100)	
2.tetkikte	Yok	1 (6,3)	0 (0)	1 (14,3)	1 (33,3)	^b 0,462
	Var	15 (93,8)	2 (100)	6 (85,7)	2 (66,7)	
3.tetkikte	Yok	1 (8,3)	1 (100)	1 (16,7)	1 (50,0)	^b 0,093
	Var	11 (91,7)	0 (0)	5 (83,3)	1 (50,0)	
BF NFR durumu						
1.tetkikte	Yok	1 (5,9)	0 (0)	0 (0)	1 (33,3)	^b 0,416
	Var	16 (94,1)	3 (100)	9 (100)	2 (66,7)	
2.tetkikte	Yok	1 (6,3)	0 (0)	0 (0)	2 (66,7)	^b 0,070
	Var	15 (93,7)	2 (100)	7 (100)	1 (33,3)	
3.tetkikte	Yok	1 (8,3)	0 (0)	1 (14,3)	2 (100)	^b 0,047*
	Var	11 (91,7)	1 (100)	6 (85,7)	0 (0)	
NFR eşiği (mA)						
1.tetkikte	Medyan (Q1-Q3)	15 (10-24)	12 (7-100)	7 (6-20)	65 (11-80)	^a 0,301
2.tetkikte	Medyan (Q1-Q3)	18 (11-24,5)	13 (12-14)	8 (6-27)	80 (26-100)	^a 0,095
3.tetkikte	Medyan (Q1-Q3)	20 (14,5-43,5)	100 (100-100)	7,5 (6-11)	83 (66-100)	^a 0,028*
	^c p	0,395	0,368	0,174	0,607	
1.tetkik-2.tetkik	^d p	1,000	1,000	0,582	1,000	
1.tetkik-3.tetkik	^d p	0,602	0,867	1,000	1,000	
2.tetkik-3.tetkik	^d p	1,000	0,867	1,000	1,000	

^aKruskall Wallis Test

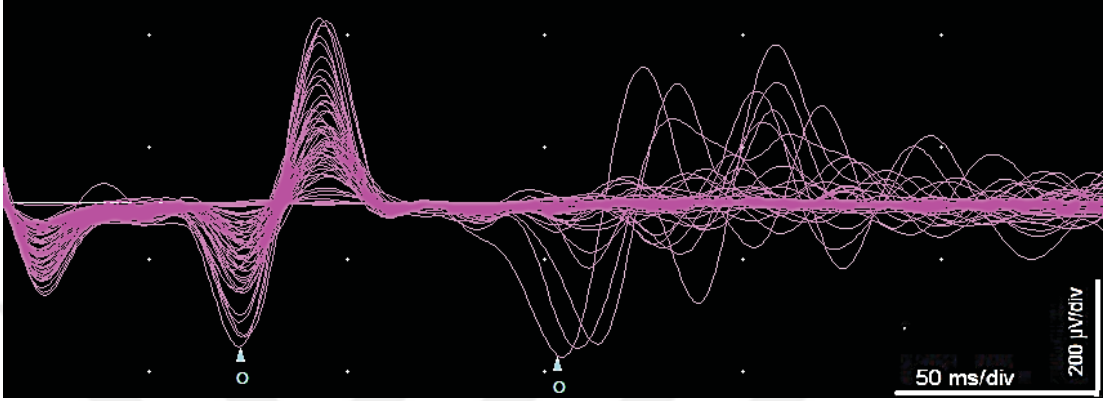
^bFisher Freeman Halton Test

^cFriedman Test

^dBonferroni-Dunn Test

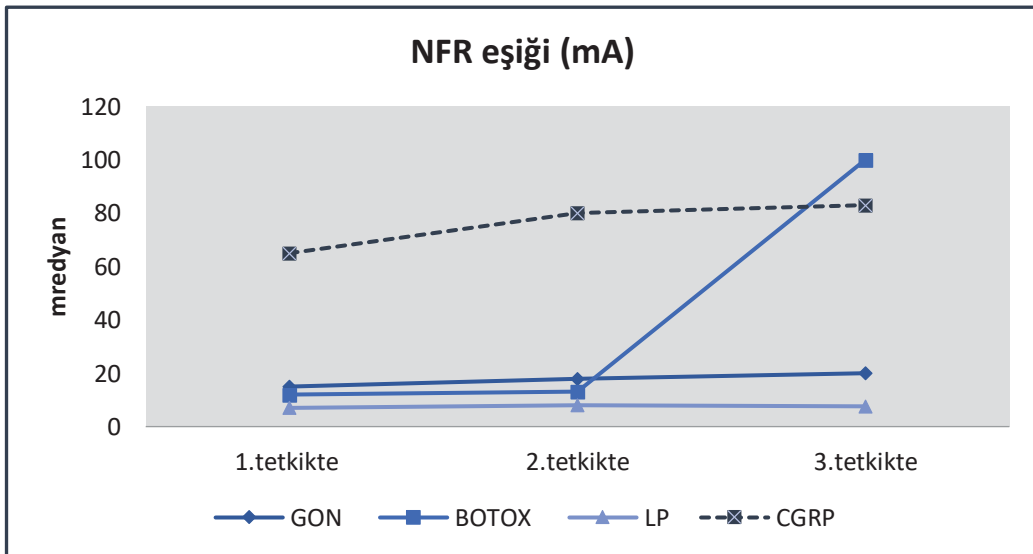
* $p<0,05$

NFR eşik değerlerine bakıldığında hastaların çoğunda (17 hastada) ilk tetkikteki veriye kıyasla son tetkikte eşik değerinin yükseldiği izlense de tüm farklı işlem grupları içindeki takiplere göre (ilk testte, işlemden sonra 2.hafta ve 2 ayda) eşik değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim saptanmamıştır ($p>0,05$). CGRP enjeksiyonu yapılan bir migren hastasında tetkik sırasında izlenen TA NFR RII ve RIII çoklu yanıtları **şekil 17**'de sunulmuştur.



Şekil 17. CGRP enjeksiyonu yapılmış migren hastasında çoklu TA NFR RII ve RIII örnekleri.

Bakılan TA NFR RIII eşiği ile ağrı sıklığı, ağrı şiddeti ve tedavi etkinliği arasında yapılan korelasyon analizinde, tetkikler arasında NFR eşiği farkları ile tedavi etkinliği 2. hafta, 2. ay verileri arasında, aynı şekilde NFR eşiği farkları ile tetkikler arası (1.- 2.; 2.- 3; 1.- 3) ağrı sıklığı farkı ve ağrı şiddeti farkı arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Farklı hasta gruplarının NFR eşiklerinin işlemden önce, işlemden 2 hafta sonra ve 2 ay sonraki değişimleri **şekil 18**'de sunulmuştur.



Şekil 18. Hasta gruplarının NFR eşiği ölçümlerinin süre içinde değişimi.

Farklı işlem grupları arasında ve gruplar içinde takiplere göre her üç testte (ilk, 2. hafta, 2. ay) TA NFR RIII ortalama latans, amplitüd, alan, süre değerleri arasında, BF NFR RIII'te ise ortalama latans, amplitüd ve süre değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Gruplar arasında 2. test BF NFR RIII ortalama alan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,029$; $p<0,05$). Anlamlı farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu, BoNT grubunun BF NFR RIII alan değeri CGRP grubundan büyük bulunmuştur ($p=0,020$; $p<0,05$). Diğer ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Farklı işlemler uygulanan hasta gruplarında incelenen TA ve BF NFR RIII ortalama latans, amplitüd, alan, süre ve maksimal amplitüd verileri hakkında bilgiler **tablo 10** ve **tablo 11**'de detaylı olarak sunulmuştur.

Tablo 10. İşlem türüne göre RIII refleksi sonuçlarının değerlendirilmesi

RIII Refleks Testi	İşlem türü				p
	GON (n=17)	BoNT (n=3)	LP (n=9)	CGRP (n=3)	
TA RIII ortalama latans (ms)					
1.test	Mesq̄yan (Q1-Q3) 116,4 (101,8-136,9)	147,2 (127,1-147,9)	99,7 (98,3-133)	159 (88,7-166)	*0,297
2.test	Mesq̄yan (Q1-Q3) 115,65 (85,5-138,1)	122,95 (114-131,8)	101,7 (90,1-122,9)	157 (0-165,9)	*0,612
3.test	Mesq̄yan (Q1-Q3) 124,85 (85,3-128,4)	0 (0-0)	108,5 (83,4-119,5)	127,1 (124,2-130,5)	*0,460
	^a p 0,045*	0,368	0,956	0,156	
1.test-2.test	^a p 0,497	1,000	1,000	0,634	
1.test-3.test	^a p 0,043*	0,472	1,000	0,240	
2.test-3.test	^a p 0,859	1,000	1,000	1,000	
BF RIII ortalama latans (ms)					
1.test	Mesq̄yan (Q1-Q3) 133,8 (123,3-162,7)	123,4 (115,2-166,7)	139,9 (138-150,5)	146,6 (0-167,6)	*0,963
2.test	Mesq̄yan (Q1-Q3) 128 (102,1-141,6)	119,85 (117-122,6)	129,1 (114,2-142,1)	0 (0-152,5)	*0,759
3.test	Mesq̄yan (Q1-Q3) 131,6 (123,8-148,1)	142,1 (142,1-142,1)	128 (101,3-146,4)	0 (0-0)	*0,171
	^a p 0,202	0,368	0,568	0,368	
1.test-2.test	^a p 1,000	0,472	0,937	1,000	
1.test-3.test	^a p 1,000	1,000	1,000	1,000	
2.test-3.test	^a p 0,264	1,000	1,000	0,952	
TA RIII ortalama amplitüd (µV)					
1.test	Mesq̄yan (Q1-Q3) 886 (430-1028)	1058,3 (407,5-1186)	821,4 (693-1130)	97,5 (94-182)	*0,097
2.test	Mesq̄yan (Q1-Q3) 365 (156,9-699,3)	647,65 (83,3-1212)	790 (630-1170)	317,5 (0-602)	*0,321
3.test	Mesq̄yan (Q1-Q3) 198,25 (112-463,2)	0 (0-0)	837,9 (498-1020)	138,3 (0-276,6)	*0,068
	^a p 0,014*	0,368	0,084	0,867	
1.test-2.test	^a p 0,329	1,000	0,582	1,000	
1.test-3.test	^a p 0,012*	1,000	0,091	1,000	
2.test-3.test	^a p 0,602	0,472	1,000	1,000	
BF RIII ortalama amplitüd (µV)					
1.test	Mesq̄yan (Q1-Q3) 110 (36,6-174)	480 (290-1022)	196,6 (67,7-375,5)	126,3 (0-653,3)	*0,063
2.test	Mesq̄yan (Q1-Q3) 77,3 (45-185,4)	740,35 (176,7-1304)	243,7 (60-300)	0 (0-100)	*0,101
3.test	Mesq̄yan (Q1-Q3) 68,8 (32-115,7)	22 (22-22)	107,5 (37,5-141)	0 (0-0)	*0,122
	^a p 0,202	0,368	0,032*	0,368	
1.test-2.test	^a p 1,000	1,000	0,182	1,000	
1.test-3.test	^a p 1,000	0,472	0,042*	0,952	
2.test-3.test	^a p 0,264	1,000	1,000	1,000	
TA RIII ortalama alan (mV/ms)					
1.test	Mesq̄yan (Q1-Q3) 16,3 (10,3-33,3)	20,9 (7,5-22,3)	18,1 (16,3-23,7)	1,1 (1,1-3,4)	*0,097
2.test	Mesq̄yan (Q1-Q3) 7,45 (2,9-10,3)	12,45 (1,8-23,1)	20,7 (11,1-32,3)	8,9 (0-15,9)	*0,209
3.test	Mesq̄yan (Q1-Q3) 4,15 (2,1-9,9)	0 (0-0)	24 (15,8-25,2)	1,72 (0-3,4)	*0,056
	^a p 0,030*	0,368	0,170	0,867	
1.test-2.test	^a p 0,128	1,000	0,230	1,000	
1.test-3.test	^a p 0,043*	1,000	0,582	1,000	
2.test-3.test	^a p 1,000	0,472	1,000	1,000	

^aKruskall Wallis Test

^bFriedman Test

^cBoşferoni-Dunn Test

* $p<0,05$

TA NFR RIII maksimum amplitüd ölçümleri, her üç testte farklı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). BoNT, CGRP ve LP grupları içinde takiplere göre (ilk, 2. ve 3. testlerde) TA NFR RIII maksimum amplitüd ölçümleri açısından istatistiksel olarak anlamlı değişim saptanmazken, GON uygulaması yapılanlarda anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,029$; $p<0,05$). Anlamlılık incelendiğinde ilk teste göre 3. testte maksimal amplitüdde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,032$; $p<0,05$). BF NFR RIII maksimum amplitüd ölçümlerinde, her üç testte gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). BoNT, CGRP ve GON grupları içinde takiplere göre BF NFR RIII maksimum amplitüd ölçümleri açısından istatistiksel olarak anlamlı değişim saptanmazken ($p>0,05$), LP grubunda farklılık saptanmış olup ($p=0,019$; $p<0,05$), incelendiğinde bu grup içinde ilk teste göre 3. testte görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,032$; $p<0,05$).

Tablo 11. İşlem Türüne Göre RIII Refleks Testi Sonuçlarının değerlendirilmesi

		İşlem türü				P
		GON (n=17)	BoNT (n=3)	LP (n=9)	CGRP (n=3)	
BF RIII ortalama alan (mV.ms)						
1.test	Medyan (Q1-Q3)	1,8 (0,8-5,4)	13,6 (6,3-50)	3,7 (1,5-10,8)	3,3 (0-6,9)	*0,097
2.test	Medyan (Q1-Q3)	1,55 (0,7-6,8)	52,95 (34,1-71,8)	5,5 (1,4-7,3)	0 (0-1,1)	*0,029*
3.test	Medyan (Q1-Q3)	1,26 (0,8-2,2)	1,4 (1,4-1,4)	1,65 (0,7-4,9)	0 (0-0)	*0,222
	η^2	0,387	0,368	0,019*	0,368	
1.test-2.test	η^2	1,000	1,000	0,337	1,000	
1.test-3.test	η^2	0,839	1,000	0,018*	0,932	
2.test-3.test	η^2	0,723	0,472	0,743	1,000	
TA RIII ortalama süre (ms)						
1.test	Medyan (Q1-Q3)	38,5 (30,8-45,3)	35,1 (34,8-47,8)	44,3 (40,9-52,4)	38,1 (36,3-38,5)	*0,199
2.test	Medyan (Q1-Q3)	35,1 (21,6-44,1)	36 (33,8-38,2)	40,6 (37,9-50,9)	44,4 (0-50,1)	*0,478
3.test	Medyan (Q1-Q3)	34,35 (32,2-36,9)	0 (0-0)	41,4 (37,1-51,7)	14,35 (0-28,7)	*0,064
	η^2	0,320	0,368	0,119	0,368	
1.test-2.test	η^2	0,497	1,000	0,182	1,000	
1.test-3.test	η^2	0,723	0,472	0,337	0,934	
2.test-3.test	η^2	1,000	1,000	1,000	0,932	
BF RIII ortalama süre (ms)						
1.test	Medyan (Q1-Q3)	40,9 (38,3-48,1)	46,3 (43,5-89,6)	50,8 (41,2-51,6)	46,1 (0-58,4)	*0,209
2.test	Medyan (Q1-Q3)	37,35 (26,9-51,5)	71,85 (34,1-109,6)	43,8 (32,5-53,8)	0 (0-32,8)	*0,167
3.test	Medyan (Q1-Q3)	36,3 (27,3-41)	50,5 (50,5-50,5)	42,9 (36,1-57,3)	0 (0-0)	*0,104
	η^2	0,741	0,368	0,119	0,368	
1.test-2.test	η^2	1,000	1,000	0,182	1,000	
1.test-3.test	η^2	1,000	1,000	0,337	0,932	
2.test-3.test	η^2	1,000	0,472	1,000	1,000	
TA RIII maksimum amplitüd (µV)						
1.test	Medyan (Q1-Q3)	1520 (620-2070)	1810 (1000-1950)	1540 (1250-2260)	290 (250-430)	*0,076
2.test	Medyan (Q1-Q3)	950 (645-1520)	1400 (150-2650)	1800 (1320-2160)	380 (0-980)	*0,202
3.test	Medyan (Q1-Q3)	495 (215-890)	0 (0-0)	1295 (1170-1540)	200 (0-400)	*0,075
	η^2	0,029*	0,368	0,084	0,867	
1.test-2.test	η^2	1,000	1,000	0,382	1,000	
1.test-3.test	η^2	0,032*	1,000	0,091	1,000	
2.test-3.test	η^2	0,163	0,472	1,000	1,000	
BF RIII maksimum amplitüd (µV)						
1.test	Medyan (Q1-Q3)	200 (120-410)	1010 (640-1560)	330 (150-720)	190 (0-1240)	*0,071
2.test	Medyan (Q1-Q3)	205 (80-390)	1120 (420-1820)	380 (160-490)	0 (0-240)	*0,061
3.test	Medyan (Q1-Q3)	125 (60-210)	60 (60-60)	180 (50-350)	0 (0-0)	*0,187
	η^2	0,378	0,368	0,019*	0,368	
1.test-2.test	η^2	1,000	1,000	0,743	1,000	
1.test-3.test	η^2	0,839	0,472	0,018*	0,932	
2.test-3.test	η^2	0,723	1,000	0,337	1,000	

*Kruskal Wallis Test

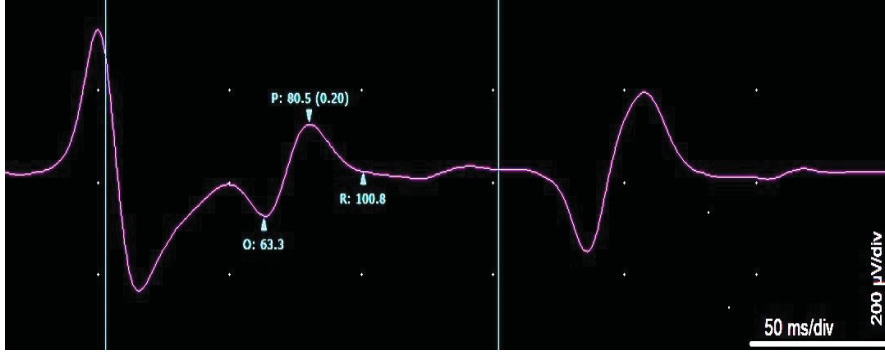
*Friedman Test

*Bonferroni-Dunn Test

* $p<0,05$

Farklı işlemler uygulanan gruplar arasında her üç testte (ilk, 2. hafta 2. ay) ve gruplar içinde takiplere göre hem TA hem de BF NFR RII ortalama latans, amplitüd, alan, süre ve maksimal amplitüd değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

GON blokajı yapılmış bir migren hastasında TA NFR RII örneklerinden biri **şekil 19**'da sunulmuştur.



Şekil 19. GON Blokajı yapılmış migren hastasında TA NFR RII örneği.

Farklı işlemler uygulanan hasta gruplarında incelenen TA ve BF NFR RII ortalama latans, amplitüd, alan, süre ve maksimal amplitüd verileri hakkında bilgiler **tablo 12** ve **tablo 13**'te detaylı olarak sunulmuştur.

Tablo 12. İşlem türüne göre RII refleksi sonuçlarının değerlendirilmesi

		İşlem türü				p
		GON (n=17)	BoNT (n=3)	LP (n=9)	CGRP (n=3)	
TA RII ortalama latans (ms)						
1.test	Medyan (Q1-Q3)	54,1 (0-69,2)	63,5 (62,5-81,2)	0 (0-67,1)	0 (0-0)	*0,155
2.test	Medyan (Q1-Q3)	69,8 (25,5-75,8)	67,67 (67-68,3)	0 (0-70)	0 (0-73,5)	*0,488
3.test	Medyan (Q1-Q3)	69,61 (54,8-75,1)	58,1 (58,1-58,1)	73,9 (69,9-79,3)	48,6 (43-50,8)	*0,354
	*p	0,462	0,368	0,472	0,368	
1.test-2.test	*p	1,000	1,000	1,000	1,000	
1.test-3.test	*p	1,000	0,472	1,000	1,000	
2.test-3.test	*p	1,000	1,000	1,000	1,000	
BF RII ortalama latans (ms)						
1.test	Medyan (Q1-Q3)	0 (0-53,7)	59,5 (0-64,8)	0 (0-68)	0 (0-73,7)	*0,768
2.test	Medyan (Q1-Q3)	0 (0-28,7)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	*0,675
3.test	Medyan (Q1-Q3)	0 (0-63,3)	54,7 (54,7-54,7)	0 (0-62,3)	52,7 (50,8-54,7)	*0,902
	*p	0,174	0,368	0,584	0,368	
1.test-2.test	*p	1,000	1,000	1,000	0,952	
1.test-3.test	*p	1,000	0,867	1,000	1,000	
2.test-3.test	*p	0,839	0,867	1,000	1,000	
TA RII ortalama amplitüd (µV)						
1.test	Medyan (Q1-Q3)	340 (0-511,4)	256,6 (90-514)	0 (0-355,7)	0 (0-0)	*0,273
2.test	Medyan (Q1-Q3)	306,3 (56-770,3)	145,75 (47,5-244)	0 (0-375)	0 (0-814)	*0,407
3.test	Medyan (Q1-Q3)	219,5 (130-540)	261,4 (261,4-261,4)	50 (0-486,6)	72,5 (0-145)	*0,389
	*p	0,773	0,368	0,472	0,368	
1.test-2.test	*p	1,000	0,472	1,000	1,000	
1.test-3.test	*p	1,000	1,000	1,000	1,000	
2.test-3.test	*p	1,000	1,000	1,000	1,000	
BF RII ortalama amplitüd (µV)						
1.test	Medyan (Q1-Q3)	0 (0-23,3)	42,5 (0-242,5)	0 (0-50)	0 (0-406,6)	*0,593
2.test	Medyan (Q1-Q3)	0 (0-13)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	*0,630
3.test	Medyan (Q1-Q3)	0 (0-27,8)	60 (60-60)	0 (0-25)	47,5 (0-95)	*0,572
	*p	0,472	0,368	0,926	0,368	
1.test-2.test	*p	1,000	1,000	1,000	0,952	
1.test-3.test	*p	1,000	0,867	1,000	1,000	
2.test-3.test	*p	1,000	0,867	1,000	1,000	
TA RII ortalama alan (mV/ms)						
1.test	Medyan (Q1-Q3)	3,3 (0-10,2)	4,4 (0,8-14,3)	0 (0-9)	0 (0-0)	*0,250
2.test	Medyan (Q1-Q3)	4,95 (1,1-12,8)	3,89 (1,1-6,7)	0 (0-8)	0 (0-17,8)	*0,573
3.test	Medyan (Q1-Q3)	4,2 (1,6-11,2)	3,6 (3,6-3,6)	0,88 (0-10,6)	1,35 (0-2,7)	*0,483
	*p	0,972	0,368	0,472	0,368	
1.test-2.test	*p	1,000	1,000	1,000	1,000	
1.test-3.test	*p	1,000	0,472	1,000	1,000	
2.test-3.test	*p	1,000	1,000	1,000	1,000	

*Kruskal Wallis Test

*Friedman Test

*Bonferroni-Dunn Test

Tablo 13. İşlem türüne göre RII refleks testi sonuçlarının değerlendirilmesi

		İşlem türü				p
		GON (n=17)	BoNT (n=3)	LP (n=9)	CGRP (n=3)	
BF RII ortalama alan (mV.ms)						
1.test	Medyan (Q1-Q3)	0 (0-0,2)	0,4 (0-5,3)	0 (0-0,6)	0 (0-10,2)	*0,684
2.test	Medyan (Q1-Q3)	0 (0-0,2)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	*0,630
3.test	Medyan (Q1-Q3)	0 (0-0,5)	1,1 (1,1-1,1)	0 (0-0,8)	0,75 (0-1,5)	*0,710
	^a p	0,420	0,368	0,926	0,368	
1.test-2.test	^a p	1,000	1,000	1,000	0,952	
1.test-3.test	^a p	1,000	0,867	1,000	1,000	
2.test-3.test	^a p	1,000	0,867	1,000	1,000	
TA RII ortalama süre (ms)						
1.test	Medyan (Q1-Q3)	20,6 (0-36,2)	33,8 (23,3-41,2)	0 (0-35,8)	0 (0-0)	*0,191
2.test	Medyan (Q1-Q3)	31,4 (10,2-36,3)	42,5 (41,7-43,3)	0 (0-37,5)	0 (0-37,9)	*0,198
3.test	Medyan (Q1-Q3)	31,65 (20,9-35,6)	30,3 (30,3-30,3)	13,05 (0-35,5)	15,1 (0-30,2)	*0,698
	^a p	0,972	0,368	0,472	0,368	
1.test-2.test	^a p	1,000	1,000	1,000	1,000	
1.test-3.test	^a p	1,000	1,000	1,000	1,000	
2.test-3.test	^a p	1,000	0,472	1,000	1,000	
BF RII ortalama süre (ms)						
1.test	Medyan (Q1-Q3)	0 (0-30,3)	31,5 (0-34)	0 (0-29,8)	0 (0-50,1)	*0,763
2.test	Medyan (Q1-Q3)	0 (0-17,4)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	*0,630
3.test	Medyan (Q1-Q3)	0 (0-36,8)	34,7 (34,7-34,7)	0 (0-47,3)	14,25 (0-28,5)	*0,893
	^a p	0,779	0,368	0,584	0,368	
1.test-2.test	^a p	1,000	1,000	1,000	0,952	
1.test-3.test	^a p	1,000	0,867	1,000	1,000	
2.test-3.test	^a p	1,000	0,867	1,000	1,000	
TA RII maksimum amplitüd (µV)						
1.test	Medyan (Q1-Q3)	550 (0-1450)	440 (120-1260)	0 (0-740)	0 (0-0)	*0,233
2.test	Medyan (Q1-Q3)	680 (105-1310)	265 (90-440)	300 (0-1150)	0 (0-880)	*0,505
3.test	Medyan (Q1-Q3)	445 (230-1155)	850 (850-850)	160 (0-660)	85 (0-170)	*0,271
	^a p	0,217	0,368	0,472	0,368	
1.test-2.test	^a p	0,859	0,472	1,000	1,000	
1.test-3.test	^a p	1,000	1,000	1,000	1,000	
2.test-3.test	^a p	0,407	1,000	1,000	1,000	
BF RII maksimum amplitüd (µV)						
1.test	Medyan (Q1-Q3)	0 (0-80)	140 (10-710)	0 (0-80)	0 (0-440)	*0,263
2.test	Medyan (Q1-Q3)	0 (0-160)	0 (0-0)	0 (0-20)	0 (0-0)	*0,305
3.test	Medyan (Q1-Q3)	20 (0-115)	160 (160-160)	0 (0-30)	60 (0-120)	*0,491
	^a p	0,513	0,368	1,000	0,368	
1.test-2.test	^a p	1,000	1,000	1,000	0,952	
1.test-3.test	^a p	1,000	1,000	1,000	1,000	
2.test-3.test	^a p	1,000	0,472	1,000	1,000	

^aKruskal Wallis Test

^bFriedman Test

^cBonferroni-Dunn Test

NFR parametreleriyle klinik verilerin korelasyon analizinde NFR durumu (varlığı, yokluğu) farkları, TA NFR RIII'te ortalama latans, amplitüd, alan farkları ve maksimum amplitüd farkları, TA NFR RII'de ise ortalama latans, amplitüd, alan, süre ve maksimum amplitüd farkları ile tedavi etkinliği 2. hafta ve 2. ay verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0,05). TA NFR RIII ortalama sürelerinde ikinci ve üçüncü testler arasındaki farklar ile 2. hafta ve 2. ay tedavi etkinlikleri verileri arasında görülen negatif yöndeki (fark büyüdükçe tedavi etkinliği azalmakta) ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=-0,754; p=0,044; p<0,05/ r=-0,868; p=0,025; p<0,05). İşlemlerden sonra 2. hafta ve 2. ay kontrollerdeki belirtilen tedavi etkinliği ve TA NFR parametrelerinin ilişkisi **tablo 14**'te detaylı olarak sunulmuştur.

Tablo 14. Tedavi etkinliği ile TA NFR takip farklarının ilişkisi

	Tedavi etkinliği 2.hf		Tedavi etkinliği 2.ay	
	r	p	r	p
TA RIII ortalama latans farkı ($\Delta 1:1.test-2.test$)	0,600	0,208	0,406	0,425
TA RIII ortalama latans farkı ($\Delta 2:1.test-3.test$)	-0,086	0,872	-0,232	0,658
TA RIII ortalama latans farkı ($\Delta 3:2.test-3.test$)	-0,657	0,156	-0,348	0,499
TA RIII ort. amplitüd farkı ($\Delta 1:1.test-2.test$)	0,086	0,872	-0,348	0,499
TA RIII ort. amplitüd farkı P ($\Delta 2:1.test-3.test$)	0,086	0,872	-0,348	0,499
TA RIII ort. amplitüd farkı ($\Delta 3:2.test-3.test$)	0,200	0,704	0,580	0,228
TA RIII Alan farkı ($\Delta 1:1.test-2.test$)	-0,314	0,544	-0,754	0,084
TA RIII Alan farkı ($\Delta 2:1.test-3.test$)	-0,143	0,787	-0,580	0,228
TA RIII Alan farkı ($\Delta 3:2.test-3.test$)	0,143	0,787	0,377	0,461
TA RIII ort. süre farkı ($\Delta 1:1.test-2.test$)	0,486	0,329	0,290	0,577
TA RIII ort. süre farkı ($\Delta 2:1.test-3.test$)	-0,086	0,872	-0,087	0,870
TA RIII ort. süre farkı ($\Delta 3:2.test-3.test$)	-0,754	0,044*	-0,868	0,025*
TA RIII Max.Amp farkı ($\Delta 1:1.test-2.test$)	-0,029	0,957	-0,638	0,173
TA RIII Max.Amp farkı ($\Delta 2:1.test-3.test$)	-0,200	0,704	-0,638	0,173
TA RIII Max.Amp farkı ($\Delta 3:2.test-3.test$)	0,086	0,872	0,290	0,577
TA RII ortalama latans farkı ($\Delta 1:1.test-2.test$)	0,029	0,957	-0,232	0,658
TA RII ortalama latans farkı ($\Delta 2:1.test-3.test$)	-0,257	0,623	-0,348	0,499
TA RII ortalama latans farkı ($\Delta 3:2.test-3.test$)	-0,429	0,397	-0,261	0,618
TA RII ort. amplitüd farkı ($\Delta 1:1.test-2.test$)	-0,429	0,397	-0,609	0,200
TA RII ort. amplitüd farkı P ($\Delta 2:1.test-3.test$)	-0,371	0,468	-0,522	0,288
TA RII ort. amplitüd farkı ($\Delta 3:2.test-3.test$)	-0,086	0,872	0,232	0,658
TA RII Alan farkı ($\Delta 1:1.test-2.test$)	-0,429	0,397	-0,609	0,200
TA RII Alan farkı ($\Delta 2:1.test-3.test$)	-0,429	0,397	-0,464	0,354
TA RII Alan farkı ($\Delta 3:2.test-3.test$)	-0,600	0,208	-0,145	0,784
TA RII ort. süre farkı ($\Delta 1:1.test-2.test$)	0,143	0,787	0,232	0,658
TA RII ort. süre farkı ($\Delta 2:1.test-3.test$)	-0,086	0,872	0,087	0,870
TA RII ort. süre farkı ($\Delta 3:2.test-3.test$)	-0,086	0,872	-0,232	0,658
TA RII Max.Amp farkı ($\Delta 1:1.test-2.test$)	-0,429	0,397	-0,609	0,200
TA RII Max.Amp farkı ($\Delta 2:1.test-3.test$)	-0,429	0,397	-0,464	0,354
TA RII Max.Amp farkı ($\Delta 3:2.test-3.test$)	0,058	0,913	-0,191	0,717

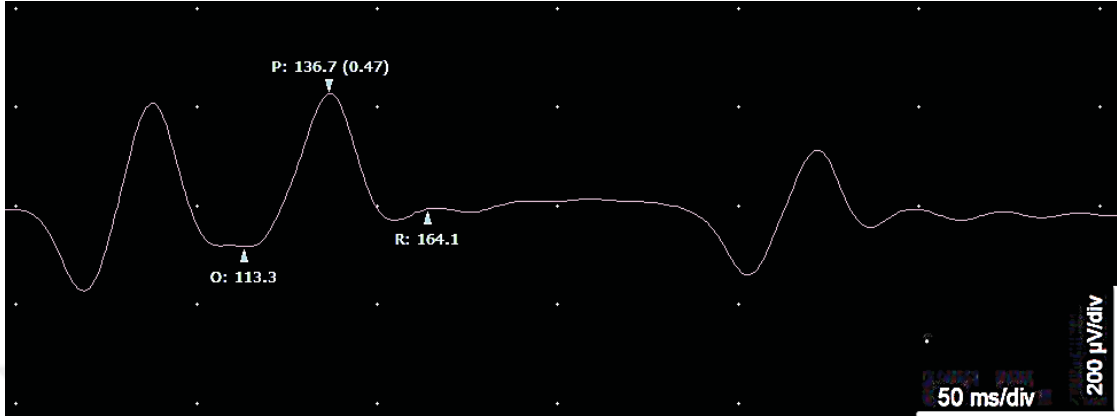
r=Spearman'ın korelasyon katsayısı

*p<0,05

**p<0,01

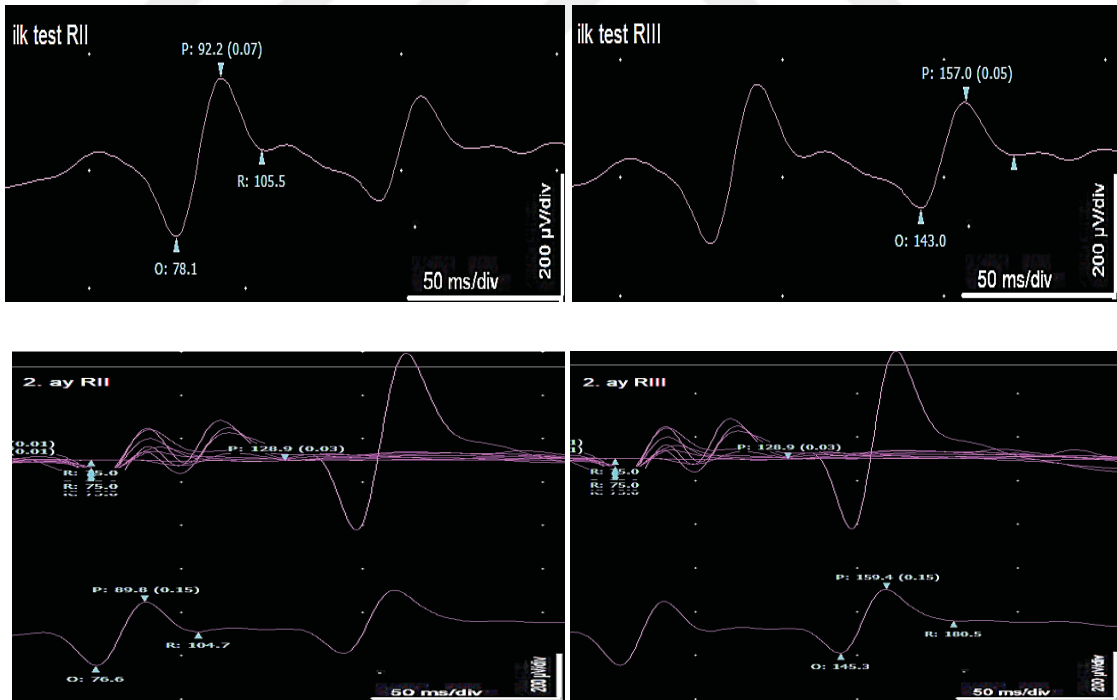
GON grubunda TA NFR parametreleri ve ağrı sıklığı arasında yapılan korelasyon analizinde ilk testte bakılan TA NFR RII ortalama latans, amplitüd, alan değerleriyle 2. aydaki ağrı sıklıkları arasında pozitif yönde istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır (r=0,640; p=0,034/ r=0,736; p=0,010/ r=0,717; p=0,013; p<0,05). İlk testte bakılan TA NFR RIII ortalama amplitüd, alan ve maksimal amplitüd ile 2. aydaki ağrı şiddetleri arasında da pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (r=0,743; p=0,009/ r=0,645; p=0,032/ r=0,622; p=0,041; p<0,05). İkinci testte bakılan TA NFR RII latans değeriyle 2. aydaki ağrı şiddeti verileri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (r=0,815; p=0,002; p<0,01). İİH (LP) grubunda TA NFR ve ağrı sıklığı arasında yapılan korelasyon analizinde ilk testte bakılan TA NFR RIII ortalama alan değeriyle 2. haftadaki ağrı sıklığı arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (r=0,883; p=0,020; p<0,05). İlk testte bakılan TA NFR RIII ortalama süresi ile 2. aydaki ağrı sıklığı arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki

saptanmıştır ($r=0,820$; $p=0,046$; $p<0,05$). İkinci testte bakılan TA NFR RII maksimal amplitüd değeriyle 2. aydaki ağrı sıklığı arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=-0,924$; $p=0,008$; $p<0,01$). GON blokajı yapılmış bir migren hastasında TA NFR RIII örneklerinden biri **şekil 20**'de sunulmuştur.



Şekil 20. GON blokajı planlanan migren hastasında TA NFR RIII örneği.

GON blokajı yapılmış bir migren hastasının ilk ve tedaviden sonraki 2. ay testlerinde izlenen TA NFR RII ve RIII örnekleri **şekil 21**'de sunulmuştur.



Şekil 21. GON blokajı yapılmış migren hastasında işlemden önce ilk ve işlemden sonraki 2.ay testlerinde TA NFR RII ve RIII örnekleri.

Tedavi etkinliği 2. ay ölçümleri ile BF NFR RIII 1.- 2. ve 2.- 3. testler ortalama alan farkları arasında anlamlı ilişki saptanmazken ($p>0,05$), 1.- 3. test alan farkları ile tedavi etkinliği 2. ay

arasında görülen pozitif yöndeki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=0,824$; $p=0,044$; $p<0,05$). İstatistiksel anlamlı olmasa da 1.- 2. testler alan farkları ile tedavi etkinliği 2.ay ilişkisi de dikkat çekici düzeyde yüksektir. BF NFR RII ortalama latans, amplitüd, alan, süre ve maksimum amplitüd farkları ile tedavi etkinliği 2. ay ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). İşlemlerden sonra 2. hafta ve 2. ay kontrollerde belirtilen tedavi etkinliği ve BF NFR parametrelerinin ilişkisi **tablo 15**'te detaylı olarak sunulmuştur. Lomber ponksiyon işlemi yapılmış bir İH hastasında işlemden 2 ay sonra bakılan, eşzamanlı çıkan TA ve BF NFR örnekleri **şekil 22**'de sunulmuştur.

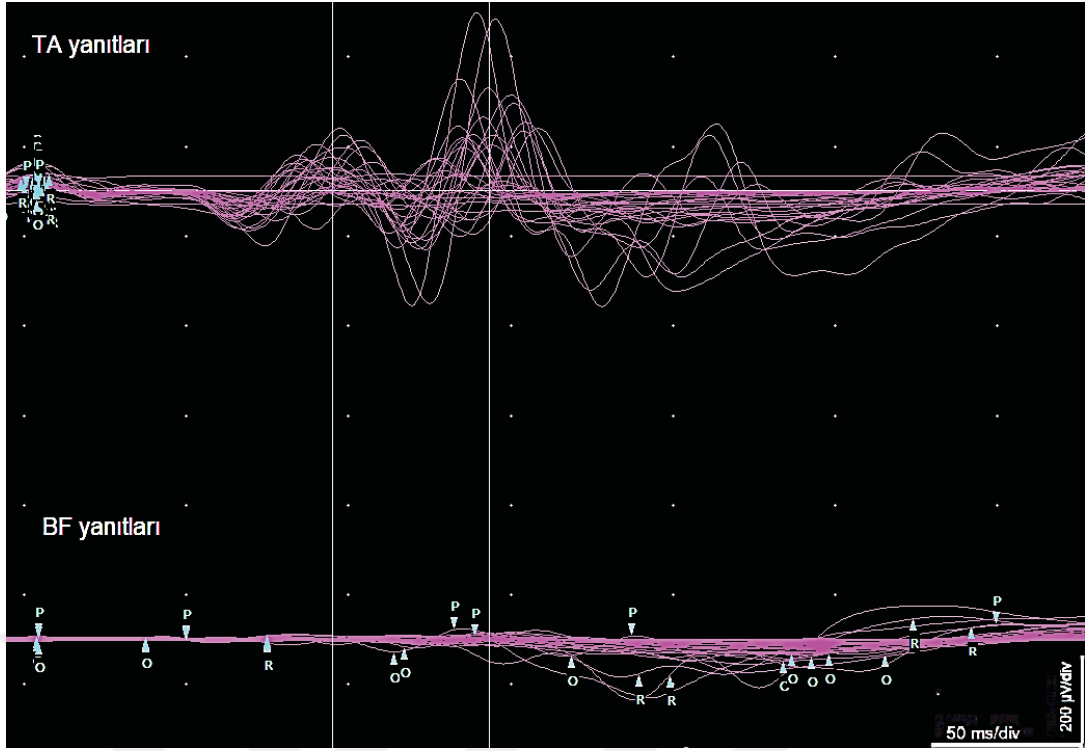
Tablo 15. Tedavi etkinliği ile BF NFR takip farklarının ilişkisi

	Tedavi etkinliği 2.hf		Tedavi etkinliği 2.ay	
	r	p	r	p
RIII ort.latans farkı ($\Delta 1:1.test-2.test$)	-0,655	0,158	-0,664	0,150
RIII ort. latans farkı ($\Delta 2:1.test-3.test$)	-0,655	0,158	-0,664	0,150
RIII ort.latans farkı ($\Delta 3:2.test-3.test$)	0,655	0,158	0,664	0,150
RIII ort. Amp. farkı ($\Delta 1:1.test-2.test$)	0,086	0,872	0,348	0,499
RIII ort. Amp. farkı ($\Delta 2:1.test-3.test$)	0,543	0,266	0,754	0,084
RIII ort. Amp. farkı ($\Delta 3:2.test-3.test$)	0,486	0,329	0,551	0,257
RIII Alan farkı ($\Delta 1:1.test-2.test$)	0,600	0,208	0,783	0,066
RIII Alan farkı ($\Delta 2:1.test-3.test$)	0,638	0,173	0,824	0,044*
RIII Alan farkı ($\Delta 3:2.test-3.test$)	-0,143	0,787	-0,058	0,913
RIII ort. süre farkı ($\Delta 1:1.test-2.test$)	0,429	0,397	0,725	0,103
RIII ort. süre farkı ($\Delta 2:1.test-3.test$)	0,029	0,957	0,406	0,425
RIII ort. süre farkı ($\Delta 3:2.test-3.test$)	0,029	0,957	-0,029	0,957
RIII Max.Amp farkı ($\Delta 1:1.test-2.test$)	-0,493	0,321	-0,397	0,436
RIII Max.Amp farkı ($\Delta 2:1.test-3.test$)	0,371	0,468	0,580	0,228
RIII Max.Amp farkı ($\Delta 3:2.test-3.test$)	0,543	0,266	0,551	0,257
RII ort.latans farkı ($\Delta 1:1.test-2.test$)	-0,655	0,158	-0,664	0,150
RII ort. latans farkı ($\Delta 2:1.test-3.test$)	-0,655	0,158	-0,664	0,150
RII ort.latans farkı ($\Delta 3:2.test-3.test$)	0,655	0,158	0,664	0,150
RII ort. Amp. farkı ($\Delta 1:1.test-2.test$)	0,655	0,158	0,664	0,150
RII ort. Amp. farkı ($\Delta 2:1.test-3.test$)	0,655	0,158	0,664	0,150
RII ort. Amp. farkı ($\Delta 3:2.test-3.test$)	-0,655	0,158	-0,664	0,150
RII Alan farkı ($\Delta 1:1.test-2.test$)	0,655	0,158	0,664	0,150
RII Alan farkı ($\Delta 2:1.test-3.test$)	0,655	0,158	0,664	0,150
RII Alan farkı ($\Delta 3:2.test-3.test$)	-0,655	0,158	-0,664	0,150
RII ort. süre farkı ($\Delta 1:1.test-2.test$)	0,655	0,158	0,664	0,150
RII ort. süre farkı ($\Delta 2:1.test-3.test$)	0,655	0,158	0,664	0,150
RII ort. süre farkı ($\Delta 3:2.test-3.test$)	0,655	0,158	0,664	0,150
RII Max.Amp farkı ($\Delta 1:1.test-2.test$)	0,676	0,140	0,686	0,132
RII Max.Amp farkı ($\Delta 2:1.test-3.test$)	0,338	0,512	0,343	0,506
RII Max.Amp farkı ($\Delta 3:2.test-3.test$)	-0,131	0,805	-0,133	0,802

r =Spearman's korelasyon katsayısı

* $p<0,05$

** $p<0,01$



Şekil 22. LP yapılmış İİH hastasında 2. ayda bakılan, eşzamanlı TA ve BF NFR örnekleri.

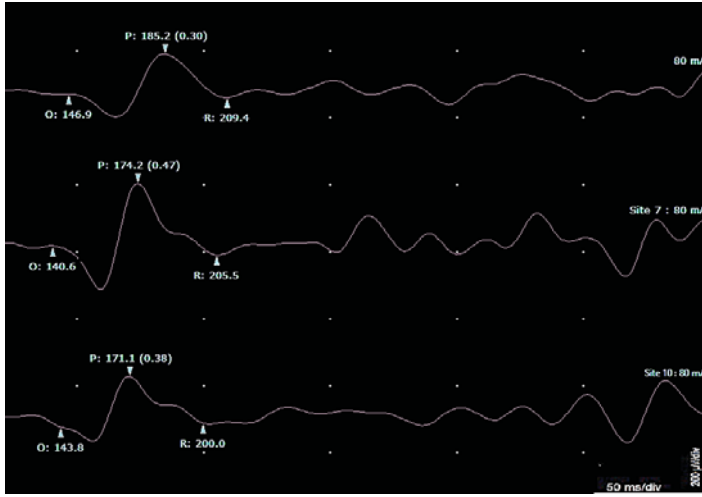
BF NFR RII parametrelerinin değişimi ile aynı zamanlı testlerde ağrı şiddeti ve ağrı sıklığı değişimi arasında korelasyon analizinde 1. ve 2. tetkik arasında ağrı şiddeti değişimi ile ortalama latans, amplitüd, alan ve süre verilerinin 1. ve 2. tetkiklerdeki değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmazken ($p>0,05$), maksimal amplitüd farkları ile 1. ve 2. tetkik arasındaki ağrı şiddeti değişimi arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=0,857$; $p=0,029$; $p<0,05$). Tetkikler arasında BF NFR RII ve RIII parametrelerindeki değişimlerle ağrı sıklığı ve ağrı şiddetleri arasındaki değişimlerin korelasyon analizine dair veriler **tablo 16'**da detaylı olarak sunulmuştur. CGRP enjeksiyonu planlanan bir migren hastasında verilen aynı stimülasyon şiddetinde art arda devamlı olarak çıkan BF NFR RIII örnekleri **şekil 23'**te sunulmuştur.

Tablo 16. Ağrı sıklığı ve ağrı şiddeti farkları ile BF NFR parametrelerinin ilişkisi

	AGRI sıklığı farkı $\Delta 1$ ($\Delta 1: 1.\text{test}-2.\text{test}$)		AGRI sıklığı farkı $\Delta 2$ ($\Delta 2: 1.\text{test}-3.\text{test}$)		AGRI sıklığı farkı $\Delta 3$ ($\Delta 3: 2.\text{test}-3.\text{test}$)		AGRI şiddet farkı $\Delta 1$ ($\Delta 1: 1.\text{test}-2.\text{test}$)		AGRI şiddet farkı $\Delta 2$ ($\Delta 2: 1.\text{test}-3.\text{test}$)		AGRI şiddet farkı $\Delta 3$ ($\Delta 3: 2.\text{test}-3.\text{test}$)	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
RIII ort latans farkı	-0,131	0,805	-0,539	0,269	0,393	0,441	-0,664	0,150	-0,664	0,150	0,539	0,269
RIII ort Amp farkı	0,029	0,957	-0,147	0,781	-0,086	0,872	0,667	0,148	-0,029	0,957	-0,324	0,531
RIII Alan farkı	-0,371	0,468	-0,015	0,978	-0,314	0,544	0,464	0,354	0,147	0,781	-0,647	0,165
RIII ort süre farkı	-0,371	0,468	-0,294	0,571	0,143	0,787	0,348	0,499	-0,406	0,425	-0,677	0,140
RIII Max Amp farkı	0,000	1,000	-0,265	0,612	0,029	0,957	-0,426	0,399	0,058	0,913	-0,294	0,571
RII ort latans farkı	-0,131	0,805	-0,539	0,269	0,393	0,441	-0,664	0,150	-0,664	0,150	0,539	0,269
RII ort Amp farkı	0,131	0,805	0,539	0,269	-0,393	0,441	0,664	0,150	0,664	0,150	-0,539	0,269
RII Alan farkı	0,131	0,805	0,539	0,269	-0,393	0,441	0,664	0,150	0,664	0,150	-0,539	0,269
RII ort süre farkı	0,131	0,805	0,539	0,269	0,393	0,441	0,664	0,150	0,664	0,150	0,539	0,269
RII Max Amp farkı	0,034	0,949	0,000	1,000	-0,655	0,158	0,857	0,029*	0,429	0,396	0,405	0,426

r =Spearman'ın korelasyon katsayısı

* $p<0,05$



Şekil 23. CGRP enjeksiyonu planlanan hastada aynı stimülasyon şiddetinde art arda çıkan BF NFR RIII refleks örnekleri.

Tedaviden önce ve tedaviden sonra 2. haftada bakılan BF NFR RII maksimal amplitüdüleri farkı ile tedaviden önce ve tedaviden sonra 2. aydaki ağrı sıklıkları farkı arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=0,836$; $p=0,038$; $p<0,05$). Tedaviden önce ve tedaviden sonra 2. haftada bakılan BF NFR RIII ortalama amplitüd farkı ile tedaviden sonra 2. hafta ve tedaviden sonra 2. aydaki ağrı şiddeti farkı arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=0,794$; $p=0,049$; $p<0,05$). Tedaviden önce ve tedaviden sonra 2. haftada bakılan BF NFR RIII alan farkı ile tedaviden sonra 2. hafta ve 2. aydaki ağrı sıklıkları farkı arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=0,829$; $p=0,042$; $p<0,05$). Farklı zamanlardaki tetkikler arasında TA, BF NFR RII ve RIII parametrelerindeki değişimlerle farklı zamanlardaki ağrı sıklığı ve ağrı şiddetleri arasındaki değişimlerin korelasyon analizine dair veriler **tablo 17**'de detaylı olarak sunulmuştur.

Tablo 17. Tetkiklerdeki ağrı sıklığı ve ağrı şiddeti farkı ile aynı zamanlı olmayan TA ve BF NFR parametrelerindeki farkların korelasyonu

		r	p
Ağrı Sıklığı	Ağrı sıklığı Δ2 (TÖ-2.ay)- TA RIII Lateral Δ3 (TS 2.hf-TS 2.ay)	-0,971	0,001**
	Ağrı sıklığı Δ2 (TÖ-2.ay)- TA RII Amplitüd Δ3 (TS 2.hf-TS 2.ay)	0,736	0,046*
	Ağrı sıklığı Δ2 (TÖ-2.ay)- TA RII Alan Δ3 (TS 2.hf-TS 2.ay)	-0,853	0,031*
	Ağrı sıklığı Δ2 (TÖ-2.ay)- BF RII Max Amp Δ1 (TÖ-TS 2.hf)	0,836	0,038*
	Ağrı sıklığı Δ3 (2.hf-2.ay)- BF RIII Alan Δ1 (TÖ-TS 2.hf)	0,829	0,042*
	Ağrı Şiddeti	Ağrı şid.Δ1 (TÖ-2.hf)- TA RIII Lateral Δ3 (TS 2.hf-TS 2.hf)	-0,928
Ağrı şid.Δ1 (TÖ-2.hf)- TA RII Lateral Δ3 (TS 2.hf-TS 2.hf)		-0,928	0,008**
Ağrı şid.Δ3 (TS 2.hf-2.ay)- BF RIII ort. ampl. Δ1 (TÖ-TS 2.hf)		0,794	0,049*
Ağrı şid.Δ3 (TS 2.hf-2.ay)- TA RII Lateral Δ2 (TÖ-TS 2.ay)		0,765	0,046*
Ağrı şid.Δ3 (TS 2.hf-2.ay)- TA RII süre Δ2 (TÖ-TS 2.ay)		0,912	0,011*

r=Spearman's korelasyon katsayısı

* $p<0,05$

** $p<0,01$

4.2.2. Sempatik Deri Yanıtı (SSR)

Farklı işlemler uygulanan hasta grupları arasında her üç testte (ilk, 2. hafta, 2. ay) ve gruplar içinde takiplere göre SSR alınma (SSR varlığı) oranları, düzeltilmiş ortalama latans, düzeltilmiş maksimal latans, ortalama amplitüd ve maksimal amplitüd değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Hasta gruplarında incelenen SSR varlığı, düzeltilmiş ortalama latans ve maksimal latans, ortalama ve maksimal amplitüd verileri hakkında bilgiler **tablo 18'**te detaylı olarak sunulmuştur.

Tablo 18. İşlem türüne göre SSR sonuçlarının değerlendirilmesi

		İşlem türü				p
		GON	BoNT	LP	CGRP	
SSR durumu						
1.test	Yok	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (33,3)	^a 0,194
	Var	17 (100)	3 (100)	9 (100)	2 (66,7)	
2.test	Yok	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (33,3)	^a 0,185
	Var	16 (100)	2 (100)	7 (100)	2 (66,7)	
3.test	Yok	0 (0)	0 (0)	1 (16,7)	1 (50,0)	^a 0,138
	Var	12 (100)	2 (100)	5 (83,3)	1 (50,0)	
SSR düzeltilmiş ortalama latans (ms)						
1.test	Medyan (Q1-Q3)	1,4 (1,3-1,5)	1,3 (1,3-1,4)	1,5 (1,2-1,8)	1,4 (0-1,7)	^a 0,897
2.test	Medyan (Q1-Q3)	1,4 (1,3-1,6)	1,6 (1,5-1,7)	1,5 (1,3-1,5)	1,5 (0-1,7)	^a 0,550
3.test	Medyan (Q1-Q3)	1,5 (1,4-1,6)	1,3 (1,3-1,3)	1,3 (1-1,5)	0,8 (0-1,6)	^a 0,549
	^c p	0,772	0,368	0,348	0,368	
1.test-2.test	^c p	1,000	0,867	0,937	1,000	
1.test-3.test	^c p	1,000	1,000	0,745	1,000	
2.test-3.test	^c p	1,000	0,867	1,000	1,000	
SSR düzeltilmiş maksimum latans (ms)						
1.test	Medyan (Q1-Q3)	1,6 (1,4-1,7)	1,5 (1,4-1,6)	1,6 (1,4-1,9)	1,5 (0-1,7)	^a 0,782
2.test	Medyan (Q1-Q3)	1,55 (1,5-1,8)	1,65 (1,5-1,8)	1,6 (1,4-1,7)	1,6 (0-1,8)	^a 0,949
3.test	Medyan (Q1-Q3)	1,6 (1,6-1,7)	1,5 (1,5-1,5)	1,4 (1,3-1,5)	0,95 (0-1,9)	^a 0,319
	^c p	0,908	1,000	0,143	0,368	
1.test-2.test	^c p	1,000	1,000	0,447	1,000	
1.test-3.test	^c p	1,000	1,000	0,337	0,952	
2.test-3.test	^c p	1,000	1,000	1,000	1,000	
SSR ortalama amplitüd (µV)						
1.test	Medyan (Q1-Q3)	969 (525-1204)	1289 (837-1929)	616 (455-1086)	356 (0-1122)	^a 0,257
2.test	Medyan (Q1-Q3)	761,5 (340-1297)	444,65 (32,3-857)	767 (673-990)	328 (0-774)	^a 0,388
3.test	Medyan (Q1-Q3)	470 (352,5-636)	327 (327-327)	597,5 (384-1118)	92,5 (0-185)	^a 0,150
	^c p	0,148	0,368	0,311	0,368	
1.test-2.test	^c p	0,163	1,000	0,447	1,000	
1.test-3.test	^c p	0,602	0,472	1,000	0,952	
2.test-3.test	^c p	1,000	1,000	0,745	1,000	
SSR maksimum amplitüd (µV)						
1.test	Medyan (Q1-Q3)	1205 (811-1631)	2043 (1280-2497)	842 (630-1699)	463 (0-1462)	^a 0,148
2.test	Medyan (Q1-Q3)	1302 (556-2096)	734,5 (36-1433)	1174 (1011-1353)	593 (0-975)	^a 0,342
3.test	Medyan (Q1-Q3)	633,5 (536-1082)	656 (656-656)	829,5 (592-1394)	214 (0-428)	^a 0,280
	^c p	0,441	0,368	0,513	0,368	
1.test-2.test	^c p	1,000	1,000	0,745	1,000	
1.test-3.test	^c p	0,602	0,472	1,000	1,000	
2.test-3.test	^c p	1,000	1,000	1,000	0,952	

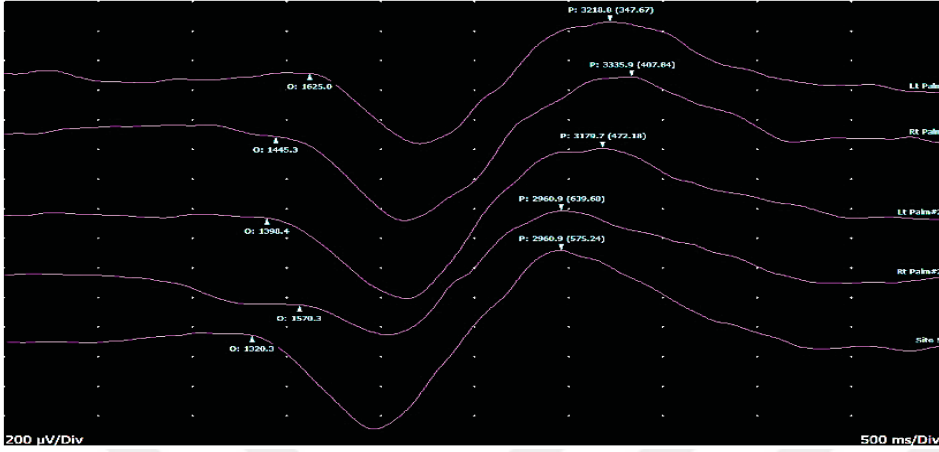
^aKruskal Wallis Test

^bFisher Freeman Halton Test

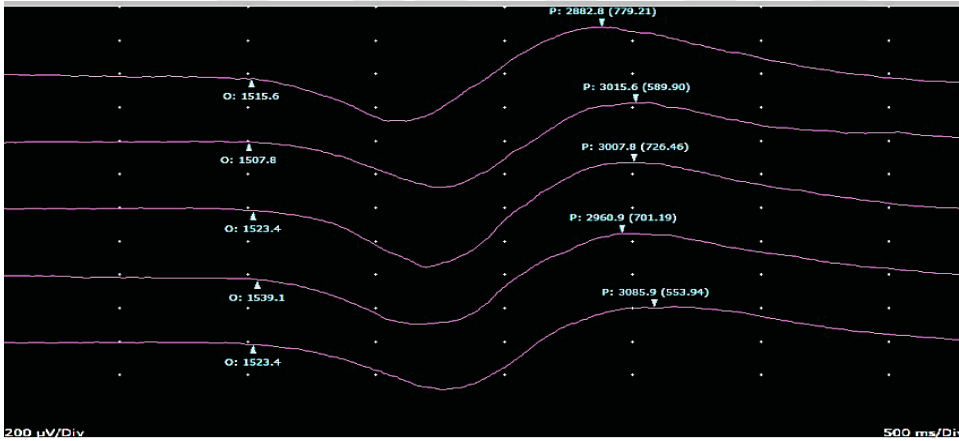
^cFriedman Test

^dBonferroni-Dunn Test

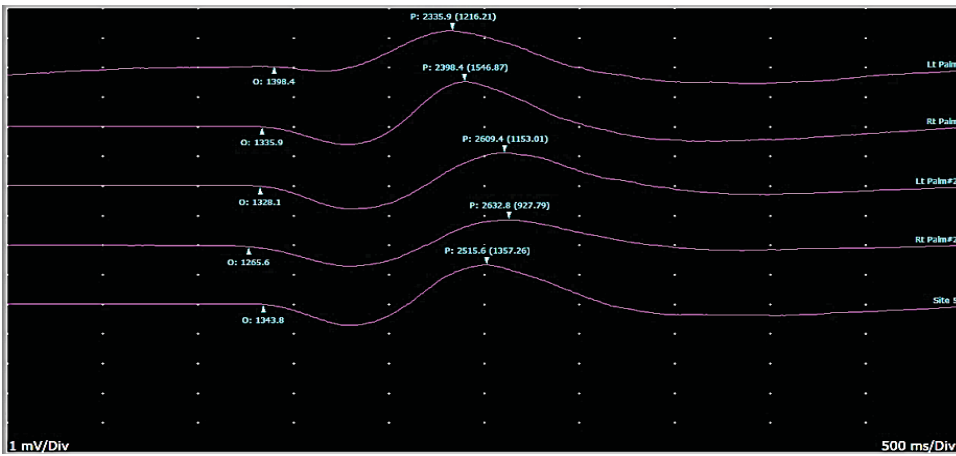
LP yapılmış olan bir İİH hastasında işlemden 2 hafta sonra ve işlemden 2 ay sonra bakılan SSR örnekleri **şekil 24** ve **25**'te sunulmuştur. GON blokajı planlanan bir migren hastasında işlemden önceki SSR yanıtları **şekil 26**'da sunulmuştur.



Şekil 24. LP yapılmış İİH hastasında, işlemden 2 hafta sonraki SSR örnekleri.



Şekil 25. LP yapılmış İİH hastasında, işlemden 2 ay sonraki SSR örnekleri.



Şekil 26. GON blokajı planlanan migren hastasında işlemden önceki SSR örnekleri.

SSR parametreleri ve tedavi etkinlikleri arasında yapılan korelasyon analizinde ilk, 2. hafta ve 2. ay SSR ortalama ve maksimal latans farkları ile tedavi etkinliği 2. ay ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). SSR ortalama amplitüd 1. ve 2. test farkı ile tedavi etkinliği 2. ay ölçümleri arasında negatif yönde kuvvetli düzeyde anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=-0,812$; $p:0,048$; $p<0,05$). Ortalama amplitüd 1. ve 3. test farkı ile tedavi etkinliği 2. ay ölçümleri arasında da yine negatif yönde kuvvetli düzeyde anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=-0,986$; $p:0,001$; $p<0,05$). Ortalama amplitüd 2. ve 3. test farkı ile tedavi etkinliği 2. ay ölçümleri arasında da yine negatif yönde kuvvetli düzeyde anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=-0,899$; $p:0,015$; $p<0,05$). SSR maksimal amplitüd 1. ve 2. test farkı ile tedavi etkinliği 2. ay ölçümleri arasında anlamlı ilişki saptanmazken ($p>0,05$), maksimal amplitüd 1. ve 3. test farkı ile tedavi etkinliği 2. ay ölçümleri arasında da negatif yönde kuvvetli düzeyde anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=-0,812$; $p:0,048$; $p<0,05$). Maksimal amplitüd 2. test ve 3. test farkı ile tedavi etkinliği 2. ay ölçümleri arasında negatif yönde korelasyon dikkat çekici olmakla birlikte hasta sayısı sebebiyle istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). İncelenen SSR parametrelerinde tetkikler arasındaki değişimlerle 2. hafta ve 2. aydaki tedavi etkinlikleri arasındaki değişimlerin korelasyon analizine dair veriler **tablo 19**'da detaylı olarak sunulmuştur.

Tablo 19. Tedavi etkinliği ile SSR'nin takip farklarının ilişkisi

	Tedavi etkinliği 2.hf		Tedavi etkinliği 2.ay	
	r	p	r	p
SSR ort. latans ($\Delta 1:1.test-2.test$)	-0,068	0,899	-0,189	0,720
SSR ort. latans ($\Delta 2:1.test-3.test$)	-0,062	0,908	0,172	0,744
SSR ort. latans ($\Delta 3:2.test-3.test$)	-0,174	0,742	0,088	0,868
SSR Max.Latans ($\Delta 1:1.test-2.test$)	-0,091	0,864	0,062	0,908
SSR Max.Latans ($\Delta 2:1.test-3.test$)	-0,759	0,080	-0,246	0,638
SSR Max.Latans ($\Delta 3:2.test-3.test$)	-0,339	0,510	-0,204	0,699
SSR ort.Amplitüd ($\Delta 1:1.test-2.test$)	-0,314	0,544	-0,812	0,048*
SSR ort.Amplitüd ($\Delta 2:1.test-3.test$)	-0,600	0,208	-0,986	0,001**
SSR ort.Amplitüd ($\Delta 3:2.test-3.test$)	-0,486	0,329	-0,899	0,015*
SSR Max.Amplitüd ($\Delta 1:1.test-2.test$)	0,029	0,957	-0,522	0,288
SSR Max.Amplitüd ($\Delta 2:1.test-3.test$)	-0,257	0,623	-0,812	0,048*
SSR Max.Amplitüd ($\Delta 3:2.test-3.test$)	-0,143	0,787	-0,638	0,173

r =Spearman's korelasyon katsayısı

* $p<0,05$

** $p<0,01$

Tetkikler arasında değişen ağrı sıklığı ve ağrı şiddeti verileriyle, aynı zamanlı değişen SSR parametreleri arasında yapılan korelasyon analizinde 1. ve 2. tetkik arasındaki ağrı sıklığı değişim ile 1 ve 2. tetkik arasındaki SSR ortalama amplitüd değişimleri ve ayrıca 1. ve 2. tetkik arasındaki SSR maksimal amplitüd değişimleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=0,771$; $p=0,042$ / $r=0,943$; $p=0,005$; $p<0,05$). 1. ve 3. tetkik arasındaki ağrı şiddeti değişim ile aynı zamanda değişimi gösteren SSR ortalama latans değişimleri arasında, pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=0,861$; $p=0,028$; $p<0,05$). Tedaviden önce ile tedaviden sonraki 2. ayda olan ağrı şiddeti farkı ve tedaviden sonraki 2. hafta ile tedaviden sonraki 2. ay SSR maksimal amplitüd farkları arasında, negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=-0,899$; $p=0,015$; $p<0,05$). İncelenen SSR parametrelerinde tetkikler arasındaki değişimlerle ağrı sıklığı ve ağrı şiddetleri arasındaki değişimlerin korelasyon analizine dair veriler **tablo 20**'de detaylı olarak sunulmuştur.

Tablo 20. Ağrı sıklığı ve ağrı şiddeti farkları ile SSR parametrelerinin ilişkisi

		SSR ort latans	SSR Max Latans	SSR ort Amplitüd	SSR Max Amplitüd
AĞRI sıklığı farkı $\Delta 1$ ($\Delta 1:1.test-2.test$)	r p	0,270 0,604	-0,091 0,864	0,771 0,042*	0,943 0,005**
AĞRI sıklığı farkı $\Delta 2$ ($\Delta 2:1.test-3.test$)	r p	0,636 0,175	-0,563 0,245	-0,294 0,571	-0,029 0,956
AĞRI sıklığı farkı $\Delta 3$ ($\Delta 3:2.test-3.test$)	r p	0,377 0,461	0,247 0,637	-0,600 0,208	-0,543 0,266
AĞRI şiddeti farkı $\Delta 1$ ($\Delta 1:1.test-2.test$)	r p	0,171 0,745	-0,031 0,954	-0,058 0,913	0,464 0,354
AĞRI şiddeti farkı $\Delta 2$ ($\Delta 2:1.test-3.test$)	r p	0,861 0,028*	-0,031 0,954	-0,406 0,425	-0,551 0,257
AĞRI şiddeti farkı $\Delta 3$ ($\Delta 3:2.test-3.test$)	r p	0,552 0,256	0,397 0,435	-0,265 0,612	-0,765 0,076

r =Spearman's korelasyon katsayısı

* $p<0,05$

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada invazif işlemler (tedaviler) planlanan ve uygulanan migren ve idyopatik intrakranial hipertansiyon hastaları, işlemlerden önce, işlemlerden 2 hafta ve 2 ay sonra klinik, elektrofizyolojik olarak incelenmiş, elde edilen veriler bir-biriyle gruplar içinde takiplere göre ve gruplar arasında kıyaslanmış, ayrıca klinik verilerle elektrofizyolojik verilerin korelasyonu araştırılmıştır. Çalışmadan elde edilen en önemli bulgular aşağıdakilerdir:

1) GON uygulanan grubun takiplere göre ağrı sıklıkları arasındaki analizde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,004$; $p<0,01$); anlamlılığın hangi takipten kaynaklandığı incelendiğinde ise tedavi öncesine göre 2. hafta ve 2. ayda görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,009$; $p=0,043$; $p<0,05$).

2) LP uygulanan grubun takiplere göre ağrı sıklıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,032$; $p<0,05$); anlamlılığın hangi takipten kaynaklandığı incelendiğinde ise tedavi öncesine göre 2. hafta ve 2. ayda görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,048$; $p=0,013$; $p<0,05$).

3) GON uygulanan grubun takiplere göre ağrı şiddetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$); anlamlılığın hangi takipten kaynaklandığı incelendiğinde ise tedavi öncesine göre 2. haftada anlamlı değişim göstermezken ($p>0,05$); 2. ayda görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,003$; $p<0,01$).

4) LP uygulanan grubun takiplere göre ağrı şiddetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,026$; $p<0,05$); anlamlılığın hangi takipten kaynaklandığı incelendiğinde ise tedavi öncesine göre 2. haftada anlamlı değişim görülmezken ($p>0,05$); 2. ayda görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,047$; $p<0,05$).

5) GON grubundaki hastalarda takibe göre tetkik sırasında baş ağrısı görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,011$; $p<0,05$); anlamlılığın hangi veriden kaynaklandığı incelendiğinde ise tedaviden önceye göre tedaviden sonraki 2. ayda görülen düşme istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ($p=0,043$; $p<0,05$), bu açıdan diğer tetkikler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

6) Diğer tüm gruplar içinde takiplere göre TA NFR RIII maksimal amplitüd ölçümleri açısından istatistiksel olarak anlamlı değişim saptanmazken, GON uygulaması yapılanlarda anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,029$; $p<0,05$). Anlamlılık incelendiğinde ilk teste göre 3. testte maksimal amplitüdde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,032$; $p<0,05$).

7) Üçüncü tetkikte gruplar arasında BF NFR durumu istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,047$; $p<0,05$). CGRP grubundaki BF NFR oranı diğer gruplardan düşüktür.

8) Gruplar arasında 2. test BF NFR RIII ortalama alan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,029$; $p<0,05$). Anlamlı farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu, BoNT grubunun BF NFR RIII alan değeri CGRP grubundan büyük bulunmuştur ($p=0,020$; $p<0,05$).

9) Diğer tüm grupları içinde takiplere göre BF NFR RIII maksimum amplitüd ölçümleri açısından istatistiksel olarak anlamlı değişim saptanmazken ($p>0,05$), LP grubunda farklılık saptanmış olup ($p=0,019$; $p<0,05$), incelendiğinde bu grup içinde ilk teste göre 3. testte görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,032$; $p<0,05$).

Çalışmadan elde edilen en önemli klinik-elektrofizyolojik korelasyonlar aşağıdakilerdir:

1) Tetkikler arasında farklılık gösteren ağrı sıklığı ve ağrı şiddetiyle elektrofizyolojik parametrelerin korelasyon analizlerinde ağrı sıklığı farkı olan 1. tetkik ile 3. tetkik arasındaki değişim ile aynı zamanlara ait duyuşal eşikteki değişimler arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=-0,875$; $p:0,022$; $p<0,05$).

2) Ağrı şiddeti farkı olan 1. ve 2. tetkik arasındaki değişim ile aynı zamana ait duyuşal eşikteki değişimler arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=-0,838$; $p:0,037$; $p<0,05$).

3) GON grubunda bakılan ağrı sıklığı ve ağrı eşiği arasındaki korelasyon analizinde ilk testteki ağrı eşiği değeriyle 2. hafta ve 2. aydaki ağrı sıklığı arasında, pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=0,707$; $p=0,033$ / $r=0,685$; $p=0,042$; $p<0,05$). Saptanan bu ilişki prediktif veri olarak önemli bulgudur.

4) GON grubunda tedaviden önce ve tedaviden sonra 2. haftada bakılan maksimal stimülasyon şiddeti farkı ile tedaviden önce ve tedaviden sonraki 2. ay ağrı şiddetleri farkı arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=0,899$; $p=0,015$; $p<0,05$). Saptanan bu ilişki, prediktif veri olarak önemli bulgudur.

5) GON grubunda ilk testte bakılan TA NFR RII ortalama latans, amplitüd, alan değerleriyle 2. aydaki ağrı sıklıkları arasında pozitif yönde istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=0,640$; $p=0,034$ / $r=0,736$; $p=0,010$ / $r=0,717$; $p=0,013$; $p<0,05$). Saptanan bu ilişki, prediktif veri olarak önemli bulgudur.

6) GON grubunda ikinci testte bakılan TA NFR RII ortalama latans değeriyle 2. aydaki ağrı şiddeti verileri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=0,815$; $p=0,002$; $p<0,01$). Saptanan bu ilişki, prediktif veri olarak önemli bulgudur.

7) LP grubunda ikinci testte bakılan TA NFR RII maksimal amplitüd değeriyle 2. aydaki ağrı sıklığı arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=-0,924$; $p=0,008$; $p<0,01$). Saptanan bu ilişki, prediktif veri olarak önemli bulgudur.

8) GON grubunda ilk testte bakılan TA NFR RIII ortalama amplitüd, alan ve maksimal amplitüd ile 2. aydaki ağrı şiddetleri arasında da pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=0,743$; $p=0,009$ / $r=0,645$; $p=0,032$ / $r=0,622$; $p=0,041$; $p<0,05$). Saptanan bu ilişki, prediktif veri olarak önemli bulgudur.

9) LP grubunda ilk testte bakılan TA NFR RIII ortalama alan değeriyle 2. haftadaki ağrı sıklığı arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=0,883$; $p=0,020$; $p<0,05$).

10) LP grubunda ilk testte bakılan TA NFR RIII ortalama süresi ile 2. aydaki ağrı sıklığı arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=0,820$; $p=0,046$; $p<0,05$). Saptanan bu ilişki, prediktif veri olarak önemli bulgudur.

11) BF NFR RII parametrelerinin değişimi ile aynı zamanlı testlerde ağrı şiddeti ve ağrı sıklığı değişimi arasında korelasyon analizinde 1. ve 2. tetkik arasında ağrı şiddeti değişimi ile ortalama latans, amplitüd, alan ve süre verilerinin 1. ve 2. tetkiklerdeki değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmazken ($p>0,05$), maksimal amplitüd farkları ile 1. ve 2.

tetkik arasındaki ağrı şiddeti değişimi arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=0,857$; $p=0,029$; $p<0,05$).

12) Tedaviden önce ve tedaviden sonra 2. haftada bakılan BF NFR RII maksimal amplitüdlere farkı ile tedaviden önce ve tedaviden sonra 2. aydaki ağrı sıklıkları farkı arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=0,836$; $p=0,038$; $p<0,05$). Saptanan bu ilişki, prediktif veri olarak önemli bulgudur.

13) Tedaviden önce ve tedaviden sonra 2. haftada bakılan BF NFR RIII ortalama amplitüd farkı ile tedaviden sonra 2. hafta ve tedaviden sonra 2. aydaki ağrı şiddeti farkı arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=0,794$; $p=0,049$; $p<0,05$). Saptanan bu ilişki, prediktif veri olarak önemli bulgudur.

14) Tedaviden önce ve tedaviden sonra 2. haftada bakılan BF NFR RIII alan farkı ile tedaviden sonra 2. hafta ve 2. aydaki ağrı sıklıkları farkı arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=0,829$; $p=0,042$; $p<0,05$). Saptanan bu ilişki, prediktif veri olarak önemli bulgudur.

15) SSR ortalama amplitüd 1. ve 2. test farkı ile tedavi etkinliği 2. ay ölçümleri arasında negatif yönde kuvvetli düzeyde anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=-0,812$; $p:0,048$; $p<0,05$). Saptanan bu ilişki, prediktif veri olarak önemli bulgudur.

16) SSR ortalama amplitüd 1. ve 3. test farkı ile tedavi etkinliği 2. ay ölçümleri arasında da negatif yönde kuvvetli düzeyde anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=-0,986$; $p:0,001$; $p<0,05$). Ortalama amplitüd 2. ve 3. test farkı ile tedavi etkinliği 2. ay ölçümleri arasında da yine negatif yönde kuvvetli düzeyde anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=-0,899$; $p:0,015$; $p<0,05$).

17) SSR maksimal amplitüd 1. ve 3. test farkı ile tedavi etkinliği 2. ay ölçümleri arasında da negatif yönde kuvvetli düzeyde anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=-0,812$; $p:0,048$; $p<0,05$).

18) Birinci ve 2. tetkik arasındaki SSR ortalama amplitüd değişimleri ve ayrıca 1. ve 2. tetkik arasındaki SSR maksimal amplitüd değişimleri ile 1. ve 2. tetkik ağrı sıklığı değişimleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=0,771$; $p=0,042$ / $r=0,943$; $p=0,005$; $p<0,05$).

19) Birinci ve 3. tetkik arasındaki SSR ortalama latans farkı ile aynı zamanlarda değişim gösteren ağrı şiddeti farkı arasında, pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=0,861$; $p=0,028$; $p<0,05$).

20) Tedaviden önce ve sonraki 2. ayda olan ağrı şiddeti farkı ile tedaviden sonraki 2. hafta ve 2. ay SSR maksimal amplitüd farkı arasında, negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=-0,899$; $p=0,015$; $p<0,05$).

Bahsedildiği gibi tüm dünyada 1 milyardan fazla insanın migren hastası olduğu düşünölmektedir [252,253]. Baş ağrısının en önemli ve en sık nedenlerinden biri olan migren hastalığının tedavisinde gün geçtikçe yeni invazif ve noninvazif tedavi stratejileri geliştirilmektedir. Amerikan Baş Ağrısı Topluluğu (American Headache Society) çalışmalarına dayanarak migrenin mevcut yıllık maliyetinin 28 milyar doları aştığını bildirmektedir. Yüksek maliyetli ve negatif yönde yüksek sosyal etkili olan bu hastalıkta, hasta bazında uygun, optimal tedavi stratejisi geliştirmek açısından patofizyolojisini, mekanizmalarını ve ağrı modölasyon metotlarını detaylı bir şekilde araştırarak öğrenmek önemlidir. Uygun hastalarda GON blokajı, BoNT enjeksiyonu ve son zamanlarda CGRP enjeksiyonu sık tercih edilen tedavi metotlarındanır. Uluslararası Baş Ağrısı Sınıflandırmasına göre sekonder baş ağrılarında dahil olan idyopatik intrakranial hipertansiyon da hastanın günlük yaşam aktivitesini ve kalitesinin düşüren, hastalık evresi ilerledikçe önemli ölçüde engelliliğe (körlük dahil) neden olabilen bir hastalıktır. İİH'nin hem kesin tanısında önemli olan hem de tedavisinde etkili olabilen lomber ponksiyon işleminin uygun hastalarda bu açıdan ilk önerilen ve başvurulan işlemdir. Ağrılı durumların araştırılmasında birçok elektrofizyolojik metot kullanılmaktadır. Bunlardan sıkça tercih edilenlere Nosisseptif Fleksör Refleks (NFR) ve Sempatik Deri Yanıtı (SSR) örnek olarak gösterilebilir. Bu metotların önemi kolayca ölçölebilen, düşük maliyetli ve objektif bir araç olmalarıdır. Subjektif ağrı verisini objektif verilere çevirmede başarılı olan NFR ve SSR incelenmesi gibi metotlar bu amaçla uzun yıllardır tercih edilmektedir. Alt ekstremitedeki NFR, vücudu zararlı veya potansiyel zararlı uyarılardan korumaya yönelik doğuştan gelen bir refleks tepkisidir ve hem de nosisepsiyonun güvenilir bir ölçümünü temsil eder [180]. NFR doğası gereği açıkça savunma amaçlıdır ve potansiyel bedensel tehdit durumlarında bazı evrimsel avantajlar sunmaktadır. Bu refleksin parametrelerinin ölçümü, bize ağrı beyanındaki sübjektifliğe, yanıt verenin önyargısına karşı savunmasız olmamamız açısından da bir avantaja sağlamaktadır [218]. NFR'nin düşük eşikli erken RII ve yüksek eşikli geç RIII gibi iki ana bileşeni

vardır. Özellikle NFR RIII parametrelerinin ağrıyla ilişkili olduğu ve ağrı modülasyonunda etkili olan ilaçlarla da değişebildiği bilinmektedir. Normal (ağrısız) insanlarda NFR RIII bileşeninin, DNIC'ler sisteminin bir parçası olan spinal-supraspinal geri bildirim döngüsü yoluyla güçlü bir şekilde inhibe edildiği gösterilmiştir lakin ağrılı hastalarda ise durum bunun aksinedir [218]. Bizim çalışmamızda da bu bilgiyi destekler şekilde tüm hastalarda ya TA ya da BF NFR RIII yanıtı alınmıştır. Bu açıdan NFR yöntemi, ağrılı durumlarda çeşitli farmakolojik ve farmakolojik olmayan müdahalelerin etkisini araştırmada değerli bir incelemedir [218]. EFNS nöropatik ağrı değerlendirme kılavuzunda, RIII "en çok kullanılan ve tedavi etkinliğini değerlendirmede en güvenilir görünen nosiseptif refleks" olarak kabul edilmiştir (B sınıfı öneri) [219]. Örneğin düşük NFR eşliğinin artan merkezi hipereksitabilite ile ilişkili olduğu birçok çalışmalarda gösterilmiştir [226,227,254,255]. Bir çalışmada epizodik migren hastalarında RIII eşik değerleri normal kontrollerde gözlenen değerlere benzerlik gösterirken, kronik migren hastalarında anlamlı bir düşüş gözlenmiştir. Başka bir çalışmada kronik migren grubunda ağrı toplam indeksi, baş ağrısı indeksi, aylık analjezik tüketimi ve RIII eşik değerleri arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmemiştir, ancak en şiddetli vakaların bazıları en düşük RIII eşik değerlerini sergilemiştir [256]. Yapılan bazı çalışmalarda RIII refleks eşiği, epizodik migrende interiktal ağrısız dönemde kontrol deneklerine kıyasla anlamlı farklılıklar göstermemiştir [257-259]. RIII refleks alanı, epizodik migrenlilerde kontrol grubundaki sağlıklılara kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur [257,258]. Başka bir sistematik meta-analitik derlemede refleks eşiğinin ağrılı kişilerde sağlıklı, ağrısız kontrollere göre daha düşük olduğunu bildirilmekte [260]. Fazlaca sayıda olan literatür bilgilerinin aksine bazı farklı ağrılı durumlarda (fibromiyalji, osteoartrit gibi) NFR RIII eşik incelemesi yapan birkaç çalışmada ise ortalama NFR eşiği hasta ve sağlıklı grupları arasında farklılık göstermemiştir [208,261,262]. Bunların dışında NFR farklı kronik baş ağrısı tipleri olan hastalarda da araştırılarak, aralıklı baş ağrısı olan migren hastalarında refleks ve ağrı arasında iyi bir korelasyon gösterilmiştir, ancak gerilim tipi baş ağrısı ve hemikrania continua hastalarında yapılan çalışmalar yine çelişkili veriler vermiştir [263].

Bizim çalışmamızdaki BF NFR RIII ortalama latans değerleri (ilk testte GON grubunda 133,8 (123,3-162,7), BoNT grubunda 123,4 (115,2-166,7), CGRP grubunda ise 146,6 (0-167,6)) aurasız migrenli hastalarda NFR bakılan bir çalışmadaki ortalama latans değerlerinden ($86,8 \pm 3,4$) daha uzun saptanmıştır. Bu fark bize refrakter, dirençli, invazif işlem gerektiren migren

hastalarında (hastalarımızın ortalama ağrı eşiği de bahsedilen çalışmadaki hastaların ortalama ağrı eşiğinden daha yüksek saptanmış) NFR RIII latans değerlerinin dirençli olmayan migrenlilere kıyasla daha uzun olduğunu göstermektedir. Lakin bu veriyi netleştirmek için daha fazla hasta sayısı ile dirençli migren hastaları ve dirençli olmayan migren hastaları kontrol grupları oluşturularak yapılacak olan detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır. Aynı çalışmada BF NFR RIII refleks eşiği ortalama değerine bakıldığında ($10,7 \pm 2,1$), bizim hastalarımız daha tedavi dirençli ve kronik hastalar olmasına rağmen, baktığımız TA RIII refleks eşiği ortalama değerlerinin (GON grubunda 15 (10-24) BoNT grubunda 12 (7-100) CGRP grubunda ise 65 (11-80)) daha yüksek saptandığı dikkat çekmektedir. Bu ağrılı durumları yansıtmada BF NFR RIII eşik değerlerinin TA NFR RIII eşik değerlerinden daha sensitif olduğunu desteklemektedir. Distal kasların (TA) reseptif alanının proksimal kaslara (BF) göre daha dar olduğu bilinmektedir [264]. Evrimsel önemine göre plantar uyarı ile TA NFR yanıtının oluşmasının, eşzamanlı BF NFR yanıtının oluşmasından daha önemli olduğu ve bu nedenle oluşma ihtimalinin daha fazla olacağı mantıklı olsa da neredeyse tüm ayak tabanında geri çekilme reaksiyonuna katılan BF gibi proksimal kaslar daha geniş reseptif alanıyla ağrılı durumları yansıtmada daha duyarlı olabilir. Bahsedildiği gibi çalışmamızın verilerinde de bu bilgi desteklense de bu alanda daha fazla hasta sayıları ile benzer araştırmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Kronik gerilim tipli baş ağrısı olan hastalarda NFR incelenen bir çalışmada bakılan medyan tolerans seviyesi 25,1 mA (18,8-31,6) olarak saptanmış, bizim çalışmamızdaki migrenli hastalarda ise bu değer daha yüksek olarak bulunmuştur (GON grubunda 33 (28-90) BoNT 28 (8-100) CGRP 100 (100-100)) [265]. Bahsedilen çalışmada aynı zamanda hem baş ağrılı hastalarda hem de kontrol grubunda NFR eşiği ile tolere edilen stimülasyon şiddeti (tolerans seviyesi) arasında yüksek derecede korelasyon bulunmuştur.

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda migren patofizyolojisinde otonom sinir sistemi (OSS) tutulumunu, otonomik regülasyonda işlev bozukluğunu (hipo ve hiper regülasyon) gösterilebilmiştir. Çalışmaların çoğunluğu, ağrısız dönemlerde sempatik hipoaktiviteye, ağrılı dönemlerde ise sempatik yanıt eğilim olduğunu göstermektedir [266]. Bunun aksine Sacks, migren atağı sırasında parasempatik aktivitenin, öncesinde ve sonrasında ise sempatik aktivitenin arttığını öne sürmüştür [267]. Ayrıca migrende otonomik semptomların santral sensitizasyonla da ilişkili olduğu bilinmektedir [268]. Bu açıdan otonom sinir sistemi durumu hakkında bilgi verebilen SSR gibi yanıtların araştırılması hastanın ağrı durumunu da indirekt

yansıtılabilirliğine sahiptir ve bu amaçla sık kullanılmaktadır. Şimdiye kadar SSR ve ağrı ilişkisini araştıran birçok önemli çalışma yapılmıştır. Yapılan bir çalışmada aurasız migrende SSR'ler kaydedilirken normal kontrollere kıyasla habituasyon eksikliği saptanmıştır [269]. Diğer bir çalışmada migrenli hastaların SSR latansları kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha uzun saptanmıştır [270]. Başka bir çalışmada unilateral migrenli hastalarda, boyun bölgesinde bilateral sempatik hipofonksiyonun devam ettiği ve baş ağrılarının iyileşme döneminde sempatik sudomotor aktivite fonksiyonunda geçici bir artış olduğunu gösterilmiştir [271]. Migrende atak ve interiktal dönemlerde semptomatik tarafta asemptomatik tarafa kıyasla SSR ortalama latansların daha uzun ve maksimum amplitüdlerin daha küçük olduğu da bildirilmiştir [272]. Diğer bir çalışmada ilaç aşırı kullanımı baş ağrısı olan hastalarda ve migrenlilerde SSR latanslarının kontrol grubuna göre anlamlı derecede uzun olduğu saptanmıştır [273]. Migren hastalarında SSR latans ortalaması üst ekstremitelerde $573 \pm 145,7$ msn, amplitüd ortalaması ise $676,4 \pm 308,0$ μ V olarak bulunmuştur [274]. Çalışmamızda CGRP grubundaki bir hasta dışında tüm hastalarda SSR yanıtı alınmış olup ortalama değerler hesaplanabilmiştir. Hasta sayısı diğer gruplara göre daha fazla olan, GON işlemi uygulanmış olan migren hastalarında düzeltilmiş SSR latansının ortalama değerinin ilk ve ikinci testte 1,4 sn. olup, üçüncü testte hafif uzayarak 1,5 sn olduğu dikkati çekmektedir. Hasta sayısı GON dışındaki diğer gruplardan fazla olan İİH (LP) grubunda ise SSR ortalama düzeltilmiş latans değerinin ilk ve ikinci testte yine değişmeyerek 1,5 sn olduğu üçüncü testte ise azalarak 1,3 sn olduğu izlenmiştir. SSR ortalama amplitüd değerlerine bakıldığında ise bu değer GON grubunda ilk testle (969 (525-1204) μ V) kıyasla 2. ve 3. testlerde (470 (352,5-636) μ V) giderek azaldığını, LP grubunda ise ilk teste (616 (455-1086) μ V) kıyasla 2. testte arttığını (767 (673-990) μ V), 3. testte ise tekrar azalarak (597,5 (384-1118) μ V) ilk baştaki değerden yine daha az olduğu izlenmiştir. Gruplardaki bu takiplere göre SSR ortalama latans ve amplitüd değerlerindeki bahsedilen değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Normal bireylerde palmar SSR ortalama amplitüdü 3100 ± 1800 μ V, ortalama başlangıç latansı ise $1,5 \pm 0,08$ veya $1,51 \pm 0,15$ sn olarak kabul edilirse, hastalarımızda saptadığımız latans değerlerinin, literatürlerdeki bu veriyle benzer olduğu amplitüd değerlerinin ise daha düşük olduğu dikkati çekmektedir. Migren hastalarında SSR bakılan diğer çalışmalardaki değerlerle (latans ortalaması $573 \pm 145,7$ msn, amplitüd ortalaması ise $676,4 \pm 308,0$ μ V) kıyaslandığında ise hasta sayısı daha fazla olan GON grubumuzdaki tüm testlerde saptanan latans ortalamasının daha uzun (normale daha yakın), amplitüd

ortalamasının ise ilk testte daha yüksek olduğu ikinci ve üçüncü testlere doğru ise azalarak daha düşük olduğu izlenmiştir.

Depresyon, migren hastalarının neredeyse %80'ini etkilemekte [275]. Anksiyete ve depresyonla SSR parametreleri arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada, tedaviden önce yaygın anksiyete bozukluğu (YAB) olan hastalarında SSR latansı sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede kısayken, amplitüdü sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmış, majör depresif bozukluk (MDB) grubunda ise bunun aksine, tedavi öncesi latans sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede uzun, amplitüd ise sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Tedaviden sonra, YAB grubunda SSR latansı başlangıç seviyesine kıyasla uzamış ve sağlıklı kontrol seviyesine yaklaşmıştır, amplitüdü tedaviden sonra düşmüş, ancak yine de kontrol grubundan daha yüksek kalmıştır. MDB hastalarında SSR latansı tedavi sonrasında başlangıç seviyesine kıyasla anlamlı derecede kısalmıştır [276]. Başka bir çalışmada MDB hastalarının SSR'leri daha kısa latanslar, daha yüksek amplitüdülerle daha güçlü bir sempatik yanıt göstermiştir ve ağırlı uyarılar hasta grubunda daha az acı verici olarak algılanmıştır [277]. Depresyonla NFR ilişkisini araştıran çalışmalardan birinde mevcut ağrı şiddeti ve depresyon varlığı, zaman içinde NFR eşiği ile negatif olarak ilişkilendirilmiştir. Spesifik olarak, daha yüksek ağrı şiddeti ve depresyon varlığı, daha düşük NFR eşiği ile kendini gösteren daha yüksek nosiseptif duyarlılık ile ilişkili bulunmuştur [278].

Önceki çalışmalar, yüksek düzeydeki anksiyetenin, santral hipereksitabiliteyi artırarak NFR eşiklerinin düşmesi ile sonuçlanabileceğini öne sürmüştür [226,227,255]. NFR çalışmasının kendisinin de anlık anksiyete düzeyini değiştirebileceği gösterilmiştir. Tüm bu bilgilere rağmen anksiyetenin NFR parametrelerini önemli ölçüde etkilemediği destekleyen çalışma da mevcuttur (RIII uyarılma eşiği ile anksiyete arasında bir korelasyon bulunmamış) [256]. Çalışmamızda tedavi öncesi bakılan Beck Anksiyete Skalmasına göre yüksek anksiyete düzeyi bulunan hastalarda ilk tetkikteki TA NFR RIII eşik değerinin diğer hastalarla kıyasla önemli farklılıkları göstermediğini ancak bu hastalarda NFR eşik değerlerinin ikinci ve üçüncü testlerdeki yükselişinin diğer hastalardaki yükselişlerle kıyasla daha fazla ve daha kritik olduğu dikkati çekmiştir. Daha önce yapılan bir çalışmada ilk NFR değerlendirmesinin ardından anksiyetenin başlangıç seviyelerin önemli ölçüde üzerine çıktığını, daha sonra ikinci NFR değerlendirmesinin ardından önemli ölçüde azaldığını, ancak ilk başlangıç bazal seviyelerine kıyasla yüksek kaldığını, buna bakmayarak NFR eşiklerinin hem 1. günde hem de 2. gündeki

tetkiklerde güvenilir olduğunu ve 24 saatlik bir aralıkta değişen anksiyete durumuna rağmen stabil olduğunu göstermiştir [279]. Her ne kadar bizim çalışmamızda bakılan testler arası süre literatürde bakılan testler arası süreden çok daha fazla olsa da çalışmamızda yüksek anksiyete düzeyi olan hastalarda saptanan ikinci ve üçüncü ölçümlerdeki NFR eşığının kritik yükselişi bahsedilen literatür verisiyle uyumsuz bulunmuştur. Bu uyumsuzluğu NFR eşığının sadece anksiyete ile değil birçok faktörlerle, özellikle ağrı modülasyonu ile alakalı olarak değişebileceği bilgisi açıklamaktadır. Anksiyete ile NFR eşığı ilişkisini araştıran bahsedilen çalışmadaki popülasyondan farklı olarak bizim vakalarımızın baş ağrılı hastalar olup, yapılan etkin tedavilerden bu açıdan fayda görmeleri ve çalışmamızda tetkikler arası sürenin daha uzun olması ilk testle kıyasla ikinci ve üçüncü testlerde farklı olarak NFR eşığının kritik yükselmesini açıklamaktadır. CGRP uygulanan hastaların hepsinde ilk teste kıyasla ikinci ve üçüncü testte NFR eşığı kritik yükselmesi bu hastalarda migrenin dirençli gidişatı açısından kötü durumlarına, ilk baştaki yüksek ağrı eşiklerine bakmayarak uygulanan bu tedaviden ağrı modülasyonu olarak belirgin fayda gördükleri anlamına da gelmektedir. Saptadığımız bu elektrofizyolojik veri migren hastalarına CGRP enjeksiyonlarının hastalık süresi çok uzamadan ve refrakter bir hal almadan erken planlanmasının başarılı ağrı tedavisi açısından uygun bir yaklaşım olabileceğini desteklemektedir, ancak bu bilgiyi netleştirmek için daha fazla hasta sayısı ile detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda mevcut birçok literatür bilgileriyle uyumlu olarak, tetkik edilen hastalardan 8 hasta dışında geriye kalan tüm hastalarda ağrı durumu iyileştikçe (ağrı sıklığı, şiddeti azalarak tedavi etkinliği yükseldikçe) TA NFR RIII eşikleri de buna korele bir şekilde yükselmiştir, ancak hasta sayısı kısıtlaması nedeniyle bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlılık kazanamamıştır. 8 hastadan 6'ında beyan edilen ağrı durumunun iyileşmesine rağmen NFR eşikleri azalmış, 2 hastada ise NFR eşiklerinin yükselmesine rağmen hastalar ağrı durumlarında iyileşme beyan etmemişler. NFR eşiklerinin yükselmesine rağmen iyileşme beyan etmeyen bu 2 hastanın (her ikisi GON grubunda) birinde şiddetli anksiyete ve orta derecede depresyon, öbüründe ise şiddetli depresyon derecesi saptanmıştır. Mevcut literatür bilgilerine göre yüksek anksiyete, depresyon düzeyi ve hastaların beyan ettiği yüksek ağrı şiddetiyle NFR eşığının negatif korelasyonu bilinmektedir (ağrı şiddeti, anksiyete ve depresyon arttıkça NFR eşığının azalması beklenmektedir) [226,227,255,278]. Ağrı durumunda iyileşme belirtmeyen ve buna rağmen NFR eşığında yükselme saptanan bu 2 hastada ağrı durumu ile

NFR eşiği arasındaki tutarsızlığın nedeni olarak yapılan etkili tedavinin (GON) ağrı modülasyonunu iyi yönde değiştirmesine rağmen hastalarda yüksek anksiyete ve depresyon derecelerinin saptanması, bu derecelerde bir düşüş olmaması (bu hastalar ayrıca depresyon ve anksiyeteye yönelik bir tedavi almamaktaydılar) düşünölmüştür. Sonuç olarak bahsedilen 2 hastada takiplerde beyan edilen ağrı durumunun iyileşmemesinin sebebi olarak yapılan tedavinin migren baş ağrısına etkisizliğinden ziyade ağrı algısını bozan depresyon ve anksiyete durumunun toparlanmaması olduğu düşünölmektedir. Çünkü yüksek anksiyete ve depresyon durumunun bozulmuş ağrı algısına- ağrı algısının şiddetlenmesine neden olduğu bilinmektedir [280]. Çalışmamızın verdiği klinik-elektrofizyolojik korelasyon sonuçları baş ağrısı olan hastalarda tedavi stratejisi belirlendiği zaman mutlaka hastalarda anksiyete ve depresyon durumunu da öğrenmeye çalışmanın ve başarılı ağrı tedavisi açısından depresyon ve anksiyetesi yüksek olan hastaları bu açıdan da tedavi etmenin veya yönlendirmenin çok önemli olduğunu bir daha göstermektedir.

6. SONUÇ

İnvazif işlemler (tedaviler) planlanarak uygulanan migren ve idyopatik intrakranial hipertansiyon hastalarında bu işlemlerin klinik ve elektrofizyolojik verilere etkisi, bu etkilerin zaman içinde dinamiği ve elektrofizyolojik verilerle klinik verilerin dinamik korelasyonunu araştırmayı amaçladığımız bu çalışmamızda saptadığımız bazı bulgular tedavi planlanması, devam kararı ve tedaviden faydanın objektif verileri açısından elektrofizyolojik tetkiklerin yeri hakkında bilgiler sunmaktadır. Çalışmamızda saptadığımız bulguların verilen tedavinin etkinliği hakkında tarafımıza iletilen subjektif bilgilerden emin olmadığımız durumlarda özellikle ağrı günlüğüne devamsızlığı olan, ağrı durumunu yansıtmada netliğinden emin olmadığımız (demans, psikiyatrik durumlar) hastalarda önemli olabileceğini ve daha yeni uygulanan tedavinin, erken bir zamanda bazı refleks parametrelerini kıyaslayarak geç dönemde baş ağrısına yeteri kadar etkili olup olmayacağını öngörebilmeyi sağlayacağını düşünmekteyiz. Çalışmamızda saptadığımız prediktif değeri olabilecek önemli korelasyon bulguları aşağıdaki gibidir.

GON planlanan ve yapılan migren hastalarında:

1) İlk testteki ağrı eşik değeriyle 2. hafta ve 2. aydaki ağrı sıklığı arasında, pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Bulgunun klinik önemi, işlemden önce ağrı eşik değerinin düşük saptanması hastanın işlemden sonra 2. haftada ve 2. ayda ağrı sıklığının az olacağını ve bu açıdan mevcut tedaviden fayda göreceğini öngörebiliriz.

2) Tedaviden önce ve tedaviden sonra 2. haftada bakılan maksimal stimülasyon şiddeti farkı ile tedaviden önce ve tedaviden sonraki 2. ay ağrı şiddetleri farkı arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Bulgunun klinik önemi, işlemden sonra 2. haftadaki maksimal stimülasyon şiddeti (tolerans seviyesi) işlemden öncekine kıyasla artarsa bu artışa korele bir şekilde 2. aydaki ağrı şiddetinin işlemden önceki ağrı şiddetine kıyasla azalacağını ve hastanın bu açıdan mevcut tedaviden fayda göreceğini öngörebiliriz.

3) İlk testte bakılan TA NFR RII ortalama latans, amplitüd, alan değerleriyle 2. aydaki ağrı sıklıkları arasında pozitif yönde istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır. Bulgunun klinik önemi, işlemden önce bakılan TA NFR RII ortalama latans, amplitüd ve alan değeri azaldıkça işlemden

sonra 2. ayda ağrı sıklığının da azalacağını ve hastanın bu açıdan mevcut tedaviden fayda göreceğini öngörebiliriz.

4) İkinci testte bakılan TA NFR RII ortalama latans değeriyle 2. aydaki ağrı şiddeti verileri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Bulgunun klinik önemi, işlemden sonra 2. haftada bakılan TA NFR RII ortalama latans değeri azaldıkça, 2. aydaki ağrı şiddetinin de azalacağını ve hastanın bu açıdan mevcut tedaviden fayda göreceğini öngörebiliriz.

5) İlk testte bakılan TA NFR RIII ortalama amplitüd, alan ve maksimal amplitüd ile 2. aydaki ağrı şiddetleri arasında da pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Bulgunun klinik önemi, ilk testte bakılan TA NFR RIII ortalama amplitüd, alan ve maksimal amplitüd azaldıkça 2. aydaki ağrı şiddetinin de azalacağını ve hastanın bu açıdan mevcut tedaviden fayda göreceğini öngörebiliriz.

LP planlanan ve yapılan İİH hastalarında:

1) İkinci haftada bakılan TA NFR RII maksimal amplitüd değeriyle 2. aydaki ağrı sıklığı arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Bulgunun klinik önemi, LP yapılan İİH hastasında işlemden 2 hafta sonra bakılan TA NFR RII maksimal amplitüdü arttıkça, 2. aydaki ağrı sıklığının azalacağını ve hastanın bu açıdan mevcut tedaviden fayda göreceğini öngörebiliriz.

2) İşlemden önce bakılan TA NFR RIII ortalama süresi ile 2. aydaki ağrı sıklığı arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Bulgunun klinik önemi LP planlanan İİH hastasında işlemden önce bakılan TA NFR RIII ortalama süresi azaldıkça, işlemden sonra 2. aydaki ağrı sıklığının azalacağını ve hastanın bu açıdan mevcut tedaviden fayda göreceğini öngörebiliriz.

Tüm gruplarda:

1) Tedaviden önce ve tedaviden sonra 2. haftada bakılan BF NFR RII maksimal amplitüdü farkı ile tedaviden önce ve tedaviden sonra 2. aydaki ağrı sıklıkları farkı arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=0,836$; $p=0,038$; $p<0,05$). Bulgunun klinik önemi, işlemlerden sonra 2. haftadaki BF NFR RII maksimal amplitüdü tedaviden öncekine

kıyasla azalır, buna korele bir şekilde 2. aydaki ağrı sıklığının da tedaviden öncekiyle kıyasla azalacağını ve hastanın bu açıdan mevcut tedaviden fayda göreceğini öngörebiliriz.

2) Tedaviden önce ve tedaviden sonra 2. haftada bakılan BF NFR RIII ortalama amplitüd farkı ile tedaviden sonra 2. hafta ve tedaviden sonra 2. aydaki ağrı şiddeti farkı arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Bulgunun klinik önemi, işlemlerden 2 hafta sonra bakılan BF NFR RIII ortalama amplitüd ilk teste kıyasla azaldıkça, buna korele bir şekilde 2. aydaki ağrı şiddetinin de 2. haftadakine kıyasla azalacağını ve hastanın bu açıdan mevcut tedaviden fayda göreceğini öngörebiliriz.

3) Tedaviden önce ve tedaviden sonra 2. haftada bakılan BF NFR RIII alan farkı ile tedaviden sonra 2. hafta ve 2. aydaki ağrı sıklıkları farkı arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Bulgunun klinik önemi, işlemlerden 2 hafta sonra bakılan BF NFR RIII ortalama alanı işlemlerden öncesine kıyasla azaldıkça buna korele bir şekilde 2. aydaki ağrı sıklığının da 2. haftadakine kıyasla azalacağını ve hastanın bu açıdan mevcut tedaviden fayda göreceğini öngörebiliriz.

4) SSR ortalama amplitüd 1. ve 2. test farkı ile tedavi etkinliği 2. ay ölçümleri arasında negatif yönde kuvvetli düzeyde anlamlı ilişki saptanmıştır. Bu veri tedavi öncesi ve tedaviden sonra 2. haftada bakılan SSR ortalama amplitüdüdeki düşmeler arttıkça tedavi etkinliğinin azaldığını göstermektedir. Bulgunun klinik önemi, bahsedilen işlemlerden sonra 2. haftada bakılan SSR ortalama amplitüdü işlemden önce bakılan SSR ortalama amplitüdüne kıyasla azalmazsa (ilk testtekine yakın veya ondan yüksek bir değer olursa) bununla 2. ayda tedavi etkinliğinin artacağını ve hastanın mevcut tedaviden fayda göreceğini öngörebiliriz.

Çalışmamızın başlıca limitasyonları hasta sayısının azlığı ve kontrol grubunun olmayışıdır. Çalışmamızda günümüze kadar yapılan diğer tüm çalışmalardan farklı olarak girişimsel (invazif) işlem yapılan hastalar klinik ve elektrofizyolojik açıdan dinamik takip edilmiştir. Çalışmamızın ağırlı bir refleks çalışması olması nedeniyle hem baş ağrılı hastaların hem de sağlıklı bireylerin testlerden kaçınması veya sonraki tetkiklere gelmek istememesi, çalışmanın yürütüldüğü sırada birimimizin fiziki şartlarındaki kısıtlamalar ve çalışmamızın asıl amacı nedeniyle (amacımız kontrol grubuyla kıyasla hastalarda ortalama değerler bulmak değil, bahsedilen invazif işlemlerin yapıldığı hastaların elektrofizyolojik ve klinik dinamiğini izlemek ve mümkünse bu dinamikler arasında korelasyonları saptamaktır) kontrol grubu alınmamıştır.

7. KAYNAKLAR

- [1] M. KARACAN GÖLEN and D. YILMAZ OKUYAN, "The Efficacy of Greater Occipital Nerve Block in Patients With Chronic Migraine," *Journal of Contemporary Medicine*, vol. 11, no. 6, pp. 799–803, Nov. 2021, doi: 10.16899/jcm.955017.
- [2] C. Robertson, C. Robertson, and I. Garza, "Critical analysis of the use of onabotulinumtoxinA (botulinum toxin type A) in migraine," *Neuropsychiatr Dis Treat*, p. 35, Jan. 2012, doi: 10.2147/NDT.S17923.
- [3] Y.-F. Wang, "OnabotulinumtoxinA injection in the treatment of chronic migraine," 2020, pp. 171–206. doi: 10.1016/bs.pbr.2020.05.013.
- [4] R. B. Lipton, R. K. Cady, W. F. Stewart, K. Wilks, and C. Hall, "Diagnostic lessons from the Spectrum Study," *Neurology*, vol. 58, no. 9_suppl_6, May 2002, doi: 10.1212/WNL.58.9_suppl_6.S27.
- [5] A. Kuriyama, "Botulinum Toxin A for Prophylactic Treatment of Migraine and Tension Headaches in Adults," *JAMA*, vol. 307, no. 16, p. 1736, Apr. 2012, doi: 10.1001/jama.2012.505.
- [6] Matak, Bölcskei, Bach-Rojecky, and Helyes, "Mechanisms of Botulinum Toxin Type A Action on Pain," *Toxins (Basel)*, vol. 11, no. 8, p. 459, Aug. 2019, doi: 10.3390/toxins11080459.
- [7] F. A. Russell, R. King, S.-J. Smillie, X. Kodji, and S. D. Brain, "Calcitonin Gene-Related Peptide: Physiology and Pathophysiology," *Physiol Rev*, vol. 94, no. 4, pp. 1099–1142, Oct. 2014, doi: 10.1152/physrev.00034.2013.
- [8] P. J. Goadsby and L. Edvinsson, "The trigeminovascular system and migraine: Studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats," *Ann Neurol*, vol. 33, no. 1, pp. 48–56, Jan. 1993, doi: 10.1002/ana.410330109.
- [9] P. J. Goadsby, L. Edvinsson, and R. Ekman, "Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache," *Ann Neurol*, vol. 28, no. 2, pp. 183–187, Aug. 1990, doi: 10.1002/ana.410280213.
- [10] R. K. Cady, C. V. Vause, T. W. Ho, M. E. Bigal, and P. L. Durham, "Elevated Saliva Calcitonin Gene-Related Peptide Levels During Acute Migraine Predict Therapeutic Response to Rizatriptan," *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, vol. 49, no. 9, pp. 1258–1266, Oct. 2009, doi: 10.1111/j.1526-4610.2009.01523.x.
- [11] K. Kamm, A. Straube, and R. Ruscheweyh, "Calcitonin gene-related peptide levels in tear fluid are elevated in migraine patients compared to healthy controls," *Cephalalgia*, vol. 39, no. 12, pp. 1535–1543, Oct. 2019, doi: 10.1177/0333102419856640.
- [12] G. Juhasz, T. Zsombok, B. Jakab, J. Nemeth, J. Szolcsanyi, and G. Bagdy, "Sumatriptan Causes Parallel Decrease in Plasma Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) Concentration and Migraine Headache During Nitroglycerin Induced Migraine Attack,"

- Cephalalgia*, vol. 25, no. 3, pp. 179–183, Mar. 2005, doi: 10.1111/j.1468-2982.2005.00836.x.
- [13] E. Cernuda-Morollon, D. Larrosa, C. Ramon, J. Vega, P. Martinez-Camblor, and J. Pascual, “Interictal increase of CGRP levels in peripheral blood as a biomarker for chronic migraine,” *Neurology*, vol. 81, no. 14, pp. 1191–1196, Oct. 2013, doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a6cb72.
- [14] R. M. van Dongen *et al.*, “Migraine biomarkers in cerebrospinal fluid: A systematic review and meta-analysis,” *Cephalalgia*, vol. 37, no. 1, pp. 49–63, Jan. 2017, doi: 10.1177/0333102415625614.
- [15] K. Messlinger and A. F. Russo, “Current understanding of trigeminal ganglion structure and function in headache,” *Cephalalgia*, vol. 39, no. 13, pp. 1661–1674, Nov. 2019, doi: 10.1177/0333102418786261.
- [16] “Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition,” *Cephalalgia*, vol. 38, no. 1, pp. 1–211, Jan. 2018, doi: 10.1177/0333102417738202.
- [17] Feray KARAALİ SAVRUN, “Ağrıda Nörofizyolojik Yöntemlerin Yeri,” *Türkiye Klinikleri Neurology - Special Topics*, pp. 46–339, Oct. 2017, Accessed: Dec. 20, 2023. [Online]. Available: <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-agrida-norofizyolojik-yontemlerin-yeri-80030.html>
- [18] R. Vetrugno, R. Liguori, P. Cortelli, and P. Montagna, “Sympathetic skin response,” *Clinical Autonomic Research*, vol. 13, no. 4, pp. 256–270, Aug. 2003, doi: 10.1007/s10286-003-0107-5.
- [19] C. Woolf and Z. Wiesenfeld-Hallin, “Substance P and calcitonin gene-related peptide synergistically modulate the gain of the nociceptive flexor withdrawal reflex in the rat,” *Neurosci Lett*, vol. 66, no. 2, pp. 226–230, May 1986, doi: 10.1016/0304-3940(86)90195-3.
- [20] T. Bartsch, “Stimulation of the greater occipital nerve induces increased central excitability of dural afferent input,” *Brain*, vol. 125, no. 7, pp. 1496–1509, Jul. 2002, doi: 10.1093/brain/awf166.
- [21] H. Koizumi *et al.*, “Spinal Central Effects of Peripherally Applied Botulinum Neurotoxin A in Comparison between Its Subtypes A1 and A2,” *Front Neurol*, vol. 5, Jun. 2014, doi: 10.3389/fneur.2014.00098.
- [22] M. Caleo, F. Antonucci, L. Restani, and R. Mazzocchio, “A reappraisal of the central effects of botulinum neurotoxin type A: by what mechanism?,” *J Neurochem*, vol. 109, no. 1, pp. 15–24, Apr. 2009, doi: 10.1111/j.1471-4159.2009.05887.x.
- [23] F. Antonucci, C. Rossi, L. Gianfranceschi, O. Rossetto, and M. Caleo, “Long-Distance Retrograde Effects of Botulinum Neurotoxin A,” *The Journal of Neuroscience*, vol. 28, no. 14, pp. 3689–3696, Apr. 2008, doi: 10.1523/JNEUROSCI.0375-08.2008.

- [24] L. Restani, F. Antonucci, L. Gianfranceschi, C. Rossi, O. Rossetto, and M. Caleo, "Evidence for Anterograde Transport and Transcytosis of Botulinum Neurotoxin A (BoNT/A)," *The Journal of Neuroscience*, vol. 31, no. 44, pp. 15650–15659, Nov. 2011, doi: 10.1523/JNEUROSCI.2618-11.2011.
- [25] I. Matak, P. Riederer, and Z. Lacković, "Botulinum toxin's axonal transport from periphery to the spinal cord," *Neurochem Int*, vol. 61, no. 2, pp. 236–239, Jul. 2012, doi: 10.1016/j.neuint.2012.05.001.
- [26] V. Marchand-Pauvert, C. Aymard, L. Giboin, F. Dominici, A. Rossi, and R. Mazzocchio, "Beyond muscular effects: depression of spinal recurrent inhibition after botulinum neurotoxin A," *J Physiol*, vol. 591, no. 4, pp. 1017–1029, Feb. 2013, doi: 10.1113/jphysiol.2012.239178.
- [27] Öztürk Mungan S, "Nöropatik Ağrı," *Galenos Aylık Tıp Dergisi. Nöroloji Özel Sayısı*, vol. 9, no. 122, pp. 41–45, Jan. 2006.
- [28] M. Serpell, "Anatomy, physiology and pharmacology of pain," *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, vol. 6, no. 1, pp. 7–10, Jan. 2005, doi: 10.1383/anes.6.1.7.57133.
- [29] Luis Villanueva and Jean-Francois Bernard, *The Multiplicity of Ascending Pain Pathways*. 1999.
- [30] R. Melzack, "Pain: Past, present and future.," *Can J Exp Psychol*, vol. 47, no. 4, pp. 615–629, Dec. 1993, doi: 10.1037/h0078871.
- [31] W. D. Willis and K. N. Westlund, "Neuroanatomy of the Pain System and of the Pathways That Modulate Pain," *Journal of Clinical Neurophysiology*, vol. 14, no. 1, pp. 2–31, Jan. 1997, doi: 10.1097/00004691-199701000-00002.
- [32] A. D. (Bud) Craig, "Pain Mechanisms: Labeled Lines Versus Convergence in Central Processing," *Annu Rev Neurosci*, vol. 26, no. 1, pp. 1–30, Mar. 2003, doi: 10.1146/annurev.neuro.26.041002.131022.
- [33] A. D. (Bud) Craig, "Distribution of trigeminothalamic and spinothalamic lamina I terminations in the macaque monkey," *Journal of Comparative Neurology*, vol. 477, no. 2, pp. 119–148, Sep. 2004, doi: 10.1002/cne.20240.
- [34] E. H. Chudler and W. K. Dong, "The role of the basal ganglia in nociception and pain," *Pain*, vol. 60, no. 1, pp. 3–38, Jan. 1995, doi: 10.1016/0304-3959(94)00172-B.
- [35] H.-C. Pape and D. Pare, "Plastic Synaptic Networks of the Amygdala for the Acquisition, Expression, and Extinction of Conditioned Fear," *Physiol Rev*, vol. 90, no. 2, pp. 419–463, Apr. 2010, doi: 10.1152/physrev.00037.2009.
- [36] L. Stefanacci and D. G. Amaral, "Topographic organization of cortical inputs to the lateral nucleus of the macaque monkey amygdala: A retrograde tracing study," *J Comp Neurol*, vol. 421, no. 1, pp. 52–79, May 2000, doi: 10.1002/(SICI)1096-9861(20000522)421:1<52::AID-CNE4>3.0.CO;2-O.

- [37] V. Neugebauer, W. Li, G. C. Bird, and J. S. Han, "The Amygdala and Persistent Pain," *The Neuroscientist*, vol. 10, no. 3, pp. 221–234, Jun. 2004, doi: 10.1177/1073858403261077.
- [38] D. Paré, G. J. Quirk, and J. E. Ledoux, "New Vistas on Amygdala Networks in Conditioned Fear," *J Neurophysiol*, vol. 92, no. 1, pp. 1–9, Jul. 2004, doi: 10.1152/jn.00153.2004.
- [39] P. C. Holland and M. Gallagher, "Amygdala–frontal interactions and reward expectancy," *Curr Opin Neurobiol*, vol. 14, no. 2, pp. 148–155, Apr. 2004, doi: 10.1016/j.conb.2004.03.007.
- [40] R.-D. Treede, D. R. Kenshalo, R. H. Gracely, and A. K. P. Jones, "The cortical representation of pain," *Pain*, vol. 79, no. 2, pp. 105–111, Feb. 1999, doi: 10.1016/S0304-3959(98)00184-5.
- [41] A. V. Apkarian, M. C. Bushnell, R. Treede, and J. Zubieta, "Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease," *European Journal of Pain*, vol. 9, no. 4, pp. 463–463, Aug. 2005, doi: 10.1016/j.ejpain.2004.11.001.
- [42] L. Garcia-Larrea, M. Frot, and M. Valeriani, "Brain generators of laser-evoked potentials: from dipoles to functional significance," *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, vol. 33, no. 6, pp. 279–292, Dec. 2003, doi: 10.1016/j.neucli.2003.10.008.
- [43] M. Ingvar, "Pain and functional imaging," *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, vol. 354, no. 1387, pp. 1347–1358, Jul. 1999, doi: 10.1098/rstb.1999.0483.
- [44] R. Peyron, B. Laurent, and L. García-Larrea, "Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000)," *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, vol. 30, no. 5, pp. 263–288, Oct. 2000, doi: 10.1016/S0987-7053(00)00227-6.
- [45] C. A. Porro, "Functional Imaging and Pain: Behavior, Perception, and Modulation," *The Neuroscientist*, vol. 9, no. 5, pp. 354–369, Oct. 2003, doi: 10.1177/1073858403253660.
- [46] P. Rainville, "Brain mechanisms of pain affect and pain modulation," *Curr Opin Neurobiol*, vol. 12, no. 2, pp. 195–204, Apr. 2002, doi: 10.1016/S0959-4388(02)00313-6.
- [47] I. Tracey and P. W. Mantyh, "The Cerebral Signature for Pain Perception and Its Modulation," *Neuron*, vol. 55, no. 3, pp. 377–391, Aug. 2007, doi: 10.1016/j.neuron.2007.07.012.
- [48] E. J. Mufson and M. -Marsel Mesulam, "Insula of the old world monkey. II: Afferent cortical input and comments on the claustrum," *Journal of Comparative Neurology*, vol. 212, no. 1, pp. 23–37, Nov. 1982, doi: 10.1002/cne.902120103.
- [49] M. -Marsel Mesulam and E. J. Mufson, "Insula of the old world monkey. III: Efferent cortical output and comments on function," *Journal of Comparative Neurology*, vol. 212, no. 1, pp. 38–52, Nov. 1982, doi: 10.1002/cne.902120104.

- [50] I. Tracey, "Getting the pain you expect: mechanisms of placebo, nocebo and reappraisal effects in humans," *Nat Med*, vol. 16, no. 11, pp. 1277–1283, Nov. 2010, doi: 10.1038/nm.2229.
- [51] I. Tracey and E. Johns, "The pain matrix: Reloaded or reborn as we image tonic pain using arterial spin labelling," *Pain*, vol. 148, no. 3, pp. 359–360, Mar. 2010, doi: 10.1016/j.pain.2009.11.009.
- [52] H. L. Fields and A. I. Basbaum, "Brainstem Control of Spinal Pain-Transmission Neurons," *Annu Rev Physiol*, vol. 40, no. 1, pp. 217–248, Mar. 1978, doi: 10.1146/annurev.ph.40.030178.001245.
- [53] A. I. Basbaum and H. L. Fields, "Endogenous Pain Control Systems: Brainstem Spinal Pathways and Endorphin Circuitry," *Annu Rev Neurosci*, vol. 7, no. 1, pp. 309–338, Mar. 1984, doi: 10.1146/annurev.ne.07.030184.001521.
- [54] Heinricher MM and Fields HL., "Central nervous system mechanisms of pain modulation," in *Wall and Melzack's Textbook of Pain*, McMahon SB, Koltzenburg M, Tracey I, and Turk D, Eds., Philadelphia: Elsevier, 2013, pp. 42–129.
- [55] M. Sasa and S. Takaori, "Influence of the locus coeruleus on transmission in the spinal trigeminal nucleus neurons," *Brain Res*, vol. 55, no. 1, pp. 203–208, May 1973, doi: 10.1016/0006-8993(73)90502-7.
- [56] L. Villanueva, D. Bouhassira, and D. Le Bars, "The medullary subnucleus reticularis dorsalis (SRD) as a key link in both the transmission and modulation of pain signals," *Pain*, vol. 67, no. 2, pp. 231–240, Oct. 1996, doi: 10.1016/0304-3959(96)03121-1.
- [57] M. Zhuo and G. F. Gebhart, "Biphasic Modulation of Spinal Nociceptive Transmission From the Medullary Raphe Nuclei in the Rat," *J Neurophysiol*, vol. 78, no. 2, pp. 746–758, Aug. 1997, doi: 10.1152/jn.1997.78.2.746.
- [58] D. Lima, "The medullary dorsal reticular nucleus as a pronociceptive centre of the pain control system," *Prog Neurobiol*, vol. 66, no. 2, pp. 81–108, Feb. 2002, doi: 10.1016/S0301-0082(01)00025-9.
- [59] L. Villanueva, S. W. Cadden, and D. Le Bars, "Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC): evidence for post-synaptic inhibition of trigeminal nucleus caudalis convergent neurones," *Brain Res*, vol. 321, no. 1, pp. 165–168, Oct. 1984, doi: 10.1016/0006-8993(84)90695-4.
- [60] D. Bouhassira, L. Villanueva, Z. Bing, and D. le Bars, "Involvement of the subnucleus reticularis dorsalis in diffuse noxious inhibitory controls in the rat," *Brain Res*, vol. 595, no. 2, pp. 353–357, Nov. 1992, doi: 10.1016/0006-8993(92)91071-L.
- [61] J. C. Yeung, T. L. Yaksh, and T. A. Rudy, "Concurrent mapping of brain sites for sensitivity to the direct application of morphine and focal electrical stimulation in the production of antinociception in the rat," *Pain*, vol. 4, no. Supp C, pp. 23–40, Oct. 1977, doi: 10.1016/0304-3959(77)90084-7.

- [62] K. Gao, Y.-H. H. Kim, and P. Mason, "SEROTONERGIC Pontomedullary Neurons Are Not Activated by Antinociceptive Stimulation in the Periaqueductal Gray," *The Journal of Neuroscience*, vol. 17, no. 9, pp. 3285–3292, May 1997, doi: 10.1523/JNEUROSCI.17-09-03285.1997.
- [63] A. J. Waters and B. M. Lumb, "Inhibitory effects evoked from both the lateral and ventrolateral periaqueductal grey are selective for the nociceptive responses of rat dorsal horn neurones," *Brain Res*, vol. 752, no. 1–2, pp. 239–249, Mar. 1997, doi: 10.1016/S0006-8993(96)01462-X.
- [64] Fields HL, Basbaum AI, and Heinricher MM, *Central nervous system mechanisms of pain modulation*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2005.
- [65] M. M. Behbehani and H. L. Fields, "Evidence that an excitatory connection between the periaqueductal gray and nucleus raphe magnus mediates stimulation produced analgesia," *Brain Res*, vol. 170, no. 1, pp. 85–93, Jul. 1979, doi: 10.1016/0006-8993(79)90942-9.
- [66] Fields HL, Basbaum AI, and Heinricher MM, "Central nervous system mechanisms of pain modulation," in *Textbook of pain.*, McMahon SB and Koltzenburg M, Eds., 2005, pp. 125–142.
- [67] H. Vanegas and H.-G. Schaible, "Descending control of persistent pain: inhibitory or facilitatory?," *Brain Res Rev*, vol. 46, no. 3, pp. 295–309, Nov. 2004, doi: 10.1016/j.brainresrev.2004.07.004.
- [68] M. M. Heinricher, I. Tavares, J. L. Leith, and B. M. Lumb, "Descending control of nociception: Specificity, recruitment and plasticity," *Brain Res Rev*, vol. 60, no. 1, pp. 214–225, Apr. 2009, doi: 10.1016/j.brainresrev.2008.12.009.
- [69] F. Denk, S. B. McMahon, and I. Tracey, "Pain vulnerability: a neurobiological perspective," *Nat Neurosci*, vol. 17, no. 2, pp. 192–200, Feb. 2014, doi: 10.1038/nn.3628.
- [70] H. Kehlet, T. S. Jensen, and C. J. Woolf, "Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention," *The Lancet*, vol. 367, no. 9522, pp. 1618–1625, May 2006, doi: 10.1016/S0140-6736(06)68700-X.
- [71] I. Belfer *et al.*, "Persistent Postmastectomy Pain in Breast Cancer Survivors: Analysis of Clinical, Demographic, and Psychosocial Factors," *J Pain*, vol. 14, no. 10, pp. 1185–1195, Oct. 2013, doi: 10.1016/j.jpain.2013.05.002.
- [72] M. M. Heinricher, I. Tavares, J. L. Leith, and B. M. Lumb, "Descending control of nociception: Specificity, recruitment and plasticity," *Brain Res Rev*, vol. 60, no. 1, pp. 214–225, Apr. 2009, doi: 10.1016/j.brainresrev.2008.12.009.
- [73] D. Le Bars, A. H. Dickenson, and J. Besson, "Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). II. Lack of effect on non-convergent neurones, supraspinal involvement and theoretical implications," *Pain*, vol. 6, no. 3, pp. 305–327, Jun. 1979, doi: 10.1016/0304-3959(79)90050-2.

- [74] D. Le Bars, A. H. Dickenson, and J.-M. Besson, "Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). I. Effects on dorsal horn convergent neurones in the rat," *Pain*, vol. 6, no. 3, pp. 283–304, Jun. 1979, doi: 10.1016/0304-3959(79)90049-6.
- [75] L. Villanueva and D. Le Bars, "The activation of bulbo-spinal controls by peripheral nociceptive inputs: diffuse noxious inhibitory controls.," *Biol Res*, vol. 28, no. 1, pp. 113–25, 1995.
- [76] A. ROBY-BRAMI and B. BUSSEL, "LONG-LATENCY SPINAL REFLEX IN MAN AFTER FLEXOR REFLEX AFFERENT STIMULATION," *Brain*, vol. 110, no. 3, pp. 707–725, 1987, doi: 10.1093/brain/110.3.707.
- [77] J. C. Willer, D. Bouhassira, and D. Le Bars, "Bases neurophysiologiques du phénomène de contre-irritation: les contrôles inhibiteurs diffus induits par stimulations nociceptives," *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, vol. 29, no. 5, pp. 379–400, Oct. 1999, doi: 10.1016/S0987-7053(00)87263-9.
- [78] L. Villanueva, "Diffuse Noxious Inhibitory Control (DNIC) as a tool for exploring dysfunction of endogenous pain modulatory systems," *Pain*, vol. 143, no. 3, pp. 161–162, Jun. 2009, doi: 10.1016/j.pain.2009.03.003.
- [79] A. P. Friedman, "The headache in history, literature, and legend.," *Bull N Y Acad Med*, vol. 48, no. 4, pp. 661–81, May 1972.
- [80] J. Jones, "Great Pains: Famous People with Headaches," *Cephalalgia*, vol. 19, no. 7, pp. 627–630, Sep. 1999, doi: 10.1046/j.1468-2982.1999.019007627.x.
- [81] Walls and Hoyt, "Walsh and Hoyt's clinical neuro-ophthalmology," in *Walsh and Hoyt's clinical neuro-ophthalmology*, 6., Neil R. Miller and Nancy J. Newman, Eds., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 1275.
- [82] Borsook D, *The migraine brain: imaging, structure, and function*. New York: Oxford University Press, 2017.
- [83] Waldman SD, *Pain management*, 2nd ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders. , 2011.
- [84] C. Trompoukis and K. Vadikolias, "The 'Byzantine Classification' of Headache Disorders," *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, vol. 47, no. 7, pp. 1063–1068, Jul. 2007, doi: 10.1111/j.1526-4610.2007.00813.x.
- [85] C. Salazar, "Continuity and Innovation in Paul of Aegina's Chapters on Headaches and Migraines," in *Collecting Recipes*, De Gruyter, 2017, pp. 175–194. doi: 10.1515/9781501502538-009.
- [86] A. Zargaran, A. Borhani-Haghighi, P. Faridi, S. Daneshamouz, and A. Mohagheghzadeh, "A review on the management of migraine in the Avicenna's Canon of Medicine," *Neurological Sciences*, vol. 37, no. 3, pp. 471–478, Mar. 2016, doi: 10.1007/s10072-016-2498-9.
- [87] Avicenna H., *Al-Qanon fi al-Tibb (Canon on medicine.)*, vol. 2. Beirut Lebanon: Alalami Library , 2005.

- [88] N. Abokrysha, "Ibn Sina (Avicenna) on Pathogenesis of Migraine Compared With the Recent Theories," *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, vol. 49, no. 6, pp. 923–927, Jun. 2009, doi: 10.1111/j.1526-4610.2009.01394.x.
- [89] F. C. Rose, "Chapter 39 An historical overview of British neurology," 2009, pp. 613–628. doi: 10.1016/S0072-9752(08)02139-8.
- [90] A. Argiolas and M. R. Melis, "The neuropharmacology of yawning," *Eur J Pharmacol*, vol. 343, no. 1, pp. 1–16, Feb. 1998, doi: 10.1016/S0014-2999(97)01538-0.
- [91] M. Denuelle, N. Fabre, P. Payoux, F. Chollet, and G. Geraud, "Hypothalamic Activation in Spontaneous Migraine Attacks," *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, vol. 47, no. 10, pp. 1418–1426, Nov. 2007, doi: 10.1111/j.1526-4610.2007.00776.x.
- [92] L. H. Schulte and A. May, "The migraine generator revisited: continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks," *Brain*, vol. 139, no. 7, pp. 1987–1993, Jul. 2016, doi: 10.1093/brain/aww097.
- [93] F. M. Cutrer *et al.*, "Perfusion-weighted imaging defects during spontaneous migrainous aura," *Ann Neurol*, vol. 43, no. 1, pp. 25–31, Jan. 1998, doi: 10.1002/ana.410430108.
- [94] P. J. Goadsby, P. R. Holland, M. Martins-Oliveira, J. Hoffmann, C. Schankin, and S. Akerman, "Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing," *Physiol Rev*, vol. 97, no. 2, pp. 553–622, Apr. 2017, doi: 10.1152/physrev.00034.2015.
- [95] C. Weidner *et al.*, "Acute Effects of Substance P and Calcitonin Gene-Related Peptide in Human Skin – A Microdialysis Study," *Journal of Investigative Dermatology*, vol. 115, no. 6, pp. 1015–1020, Dec. 2000, doi: 10.1046/j.1523-1747.2000.00142.x.
- [96] L. Edvinsson, "The Journey to Establish CGRP as a Migraine Target: A Retrospective View," *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, vol. 55, no. 9, pp. 1249–1255, Oct. 2015, doi: 10.1111/head.12656.
- [97] H. Yuan, C. G. Lauritsen, E. A. Kaiser, and S. D. Silberstein, "CGRP Monoclonal Antibodies for Migraine: Rationale and Progress," *BioDrugs*, vol. 31, no. 6, pp. 487–501, Dec. 2017, doi: 10.1007/s40259-017-0250-5.
- [98] M. G. Rosenfeld *et al.*, "Production of a novel neuropeptide encoded by the calcitonin gene via tissue-specific RNA processing," *Nature*, vol. 304, no. 5922, pp. 129–135, Jul. 1983, doi: 10.1038/304129a0.
- [99] S. Eftekhari, C. A. Salvatore, S. Johansson, T. Chen, Z. Zeng, and L. Edvinsson, "Localization of CGRP, CGRP receptor, PACAP and glutamate in trigeminal ganglion. Relation to the blood–brain barrier," *Brain Res*, vol. 1600, pp. 93–109, Mar. 2015, doi: 10.1016/j.brainres.2014.11.031.
- [100] C. Weiller *et al.*, "Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks," *Nat Med*, vol. 1, no. 7, pp. 658–660, Jul. 1995, doi: 10.1038/nm0795-658.

- [101] T. J. Steiner, L. J. Stovner, and T. Vos, "GBD 2015: migraine is the third cause of disability in under 50s," *J Headache Pain*, vol. 17, no. 1, p. 104, Dec. 2016, doi: 10.1186/s10194-016-0699-5.
- [102] L. Al-Hassany, J. Haas, M. Piccininni, T. Kurth, A. Maassen Van Den Brink, and J. L. Rohmann, "Giving Researchers a Headache – Sex and Gender Differences in Migraine," *Front Neurol*, vol. 11, Oct. 2020, doi: 10.3389/fneur.2020.549038.
- [103] R. B. Lipton and M. E. Bigal, "Migraine: Epidemiology, Impact, and Risk Factors for Progression," *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, vol. 45, no. s1, Apr. 2005, doi: 10.1111/j.1526-4610.2005.4501001.x.
- [104] B. Baykan *et al.*, "Migraine incidence in 5 years: a population-based prospective longitudinal study in Turkey," *J Headache Pain*, vol. 16, no. 1, p. 103, Dec. 2015, doi: 10.1186/s10194-015-0589-2.
- [105] D. Mohanty and S. Lippmann, "CGRP Inhibitors for Migraine.," *Innov Clin Neurosci*, vol. 17, no. 4–6, pp. 39–40, Apr. 2020.
- [106] M. Gawel and P. Rothbart, "Occipital Nerve Block in the Management of Headache and Cervical Pain," *Cephalalgia*, vol. 12, no. 1, pp. 9–13, Feb. 1992, doi: 10.1046/j.1468-2982.1992.1201009.x.
- [107] M. KARACAN GÖLEN and D. YILMAZ OKUYAN, "The Efficacy of Greater Occipital Nerve Block in Patients With Chronic Migraine," *Journal of Contemporary Medicine*, vol. 11, no. 6, pp. 799–803, Nov. 2021, doi: 10.16899/jcm.955017.
- [108] C. A. Caputi and V. Firetto, "Therapeutic Blockade of Greater Occipital and Supraorbital Nerves in Migraine Patients," *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, vol. 37, no. 3, pp. 174–179, Mar. 1997, doi: 10.1046/j.1526-4610.1997.3703174.x.
- [109] A. Ashkenazi and W. B. Young, "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*, vol. 45, no. 4, pp. 350–354, Apr. 2005, doi: 10.1111/j.1526-4610.2005.05073.x.
- [110] S. K. Afridi, K. G. Shields, R. Bhola, and P. J. Goadsby, "Greater occipital nerve injection in primary headache syndromes – prolonged effects from a single injection," *Pain*, vol. 122, no. 1, pp. 126–129, May 2006, doi: 10.1016/j.pain.2006.01.016.
- [111] G. Bovim, T. A. Fredriksen, A. Stolt-Nielsen, and O. Sjaastad, "Neurolysis of the Greater Occipital Nerve in Cervicogenic Headache. A Follow Up Study," *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, vol. 32, no. 4, pp. 175–179, Apr. 1992, doi: 10.1111/j.1526-4610.1992.hed3204175.x.
- [112] O. Sjaastad and L. Bakketeig, "Tension-type headache: comparison with migraine without aura and cervicogenic headache. The Vågå study of headache epidemiology.," *Funct Neurol*, vol. 23, no. 2, pp. 71–6, 2008.

- [113] L.-M. Terrier and D. Fontaine, "Intracranial nociception," *Rev Neurol (Paris)*, vol. 177, no. 7, pp. 765–772, Sep. 2021, doi: 10.1016/j.neurol.2021.07.012.
- [114] E. J. Piovesan, P. A. Kowacs, and M. L. Oshinsky, "Convergence of cervical and trigeminal sensory afferents," *Curr Pain Headache Rep*, vol. 7, no. 5, pp. 377–383, Oct. 2003, doi: 10.1007/s11916-003-0037-x.
- [115] W. B. Young, "Blocking the Greater Occipital Nerve: Utility in Headache Management," *Curr Pain Headache Rep*, vol. 14, no. 5, pp. 404–408, Oct. 2010, doi: 10.1007/s11916-010-0130-x.
- [116] J. Li and A. Szabova, "Ultrasound-Guided Nerve Blocks in the Head and Neck for Chronic Pain Management: The Anatomy, Sonoanatomy, and Procedure.," *Pain Physician*, vol. 24, no. 8, pp. 533–548, Dec. 2021.
- [117] O. Shauly, D. J. Gould, S. Sahai-Srivastava, and K. M. Patel, "Greater Occipital Nerve Block for the Treatment of Chronic Migraine Headaches: A Systematic Review and Meta-Analysis," *Plast Reconstr Surg*, vol. 144, no. 4, pp. 943–952, Oct. 2019, doi: 10.1097/PRS.0000000000006059.
- [118] S. J. Tepper and M. J. Stillman, "Cluster Headache: Potential Options for Medically Refractory Patients (When All Else Fails)," *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, vol. 53, no. 7, pp. 1183–1190, Jul. 2013, doi: 10.1111/head.12148.
- [119] M. G. Saracco, W. Valfrè, M. Cavallini, and M. Aguggia, "RETRACTED ARTICLE: Greater occipital nerve block in chronic migraine," *Neurological Sciences*, vol. 31, no. S1, pp. 179–180, Jun. 2010, doi: 10.1007/s10072-010-0320-7.
- [120] A. Ashkenazi, R. Matro, J. W. Shaw, M. A. Abbas, and S. D. Silberstein, "Greater occipital nerve block using local anaesthetics alone or with triamcinolone for transformed migraine: a randomised comparative study," *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 79, no. 4, pp. 415–417, Apr. 2008, doi: 10.1136/jnnp.2007.124420.
- [121] D. Chowdhury, D. Datta, and A. Mundra, "Role of Greater Occipital Nerve Block in Headache Disorders: A Narrative Review," *Neurol India*, vol. 69, no. 7, p. 228, 2021, doi: 10.4103/0028-3886.315993.
- [122] L. Fernandes, M. Randall, and L. Idrovo, "Peripheral nerve blocks for headache disorders," *Pract Neurol*, p. practneurol-2020-002612, Oct. 2020, doi: 10.1136/practneurol-2020-002612.
- [123] M. Karaoğlan, İ. E. Durmuş, B. Küçükçay, S. A. Takmaz, and L. E. İnan, "Comparison of the clinical efficacy of bilateral and unilateral GON blockade at the C2 level in chronic migraine," *Neurological Sciences*, vol. 43, no. 5, pp. 3297–3303, May 2022, doi: 10.1007/s10072-021-05739-5.
- [124] M. Austin and M. R. Hinson, *Occipital Nerve Block*. 2023.
- [125] R. Burstein, A. M. Blumenfeld, S. D. Silberstein, A. Manack Adams, and M. F. Brin, "Mechanism of Action of OnabotulinumtoxinA in Chronic Migraine: A Narrative

- Review,” *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, vol. 60, no. 7, pp. 1259–1272, Jul. 2020, doi: 10.1111/head.13849.
- [126] R. Ramachandran and T. L. Yaksh, “Therapeutic use of botulinum toxin in migraine: mechanisms of action,” *Br J Pharmacol*, vol. 171, no. 18, pp. 4177–4192, Sep. 2014, doi: 10.1111/bph.12763.
- [127] S. Aurora *et al.*, “OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial,” *Cephalalgia*, vol. 30, no. 7, pp. 793–803, Jul. 2010, doi: 10.1177/0333102410364676.
- [128] H. Diener *et al.*, “OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial,” *Cephalalgia*, vol. 30, no. 7, pp. 804–814, Jul. 2010, doi: 10.1177/0333102410364677.
- [129] A. Blumenfeld, S. D. Silberstein, D. W. Dodick, S. K. Aurora, C. C. Turkel, and W. J. Binder, “Method of Injection of OnabotulinumtoxinA for Chronic Migraine: A Safe, Well-Tolerated, and Effective Treatment Paradigm Based on the PREEMPT Clinical Program,” *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, vol. 50, no. 9, pp. 1406–1418, Oct. 2010, doi: 10.1111/j.1526-4610.2010.01766.x.
- [130] K. Kępczyńska and I. Domitrz, “Botulinum Toxin—A Current Place in the Treatment of Chronic Migraine and Other Primary Headaches,” *Toxins (Basel)*, vol. 14, no. 9, p. 619, Sep. 2022, doi: 10.3390/toxins14090619.
- [131] D. W. Dodick, A. Mauskop, A. H. Elkind, R. DeGryse, M. F. Brin, and S. D. Silberstein, “Botulinum Toxin Type A for the Prophylaxis of Chronic Daily Headache: Subgroup Analysis of Patients Not Receiving Other Prophylactic Medications: A Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Study,” *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, vol. 45, no. 4, pp. 315–324, Apr. 2005, doi: 10.1111/j.1526-4610.2005.05068.x.
- [132] C. Robertson, C. Robertson, and I. Garza, “Critical analysis of the use of onabotulinumtoxinA (botulinum toxin type A) in migraine,” *Neuropsychiatr Dis Treat*, p. 35, Jan. 2012, doi: 10.2147/NDT.S17923.
- [133] R. Ramachandran, C. Lam, and T. L. Yaksh, “Botulinum toxin in migraine: Role of transport in trigemino-somatic and trigemino-vascular afferents,” *Neurobiol Dis*, vol. 79, pp. 111–122, Jul. 2015, doi: 10.1016/j.nbd.2015.04.011.
- [134] S. Pellett, T. Yaksh, and R. Ramachandran, “Current Status and Future Directions of Botulinum Neurotoxins for Targeting Pain Processing,” *Toxins (Basel)*, vol. 7, no. 11, pp. 4519–4563, Nov. 2015, doi: 10.3390/toxins7114519.
- [135] W. J. Becker, “Botulinum Toxin in the Treatment of Headache,” *Toxins (Basel)*, vol. 12, no. 12, p. 803, Dec. 2020, doi: 10.3390/toxins12120803.
- [136] I. Matak and Z. Lacković, “Botulinum toxin A, brain and pain,” *Prog Neurobiol*, vol. 119–120, pp. 39–59, Aug. 2014, doi: 10.1016/j.pneurobio.2014.06.001.

- [137] M. Schueler, W. L. Neuhuber, R. De Col, and K. Messlinger, "Innervation of Rat and Human Dura Mater and Pericranial Tissues in the Parieto-Temporal Region by Meningeal Afferents," *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, vol. 54, no. 6, pp. 996–1009, Jun. 2014, doi: 10.1111/head.12371.
- [138] E. Cernuda-Morollón, C. Ramón, P. Martínez-Cambor, E. Serrano-Pertierra, D. Larrosa, and J. Pascual, "OnabotulinumtoxinA decreases interictal CGRP plasma levels in patients with chronic migraine," *Pain*, vol. 156, no. 5, pp. 820–824, May 2015, doi: 10.1097/j.pain.000000000000119.
- [139] P. Gazerani, C. Staahl, A. M. Drewes, and L. Arendt-Nielsen, "The effects of Botulinum Toxin type A on capsaicin-evoked pain, flare, and secondary hyperalgesia in an experimental human model of trigeminal sensitization," *Pain*, vol. 122, no. 3, pp. 315–325, Jun. 2006, doi: 10.1016/j.pain.2006.04.014.
- [140] K. R. Aoki, "Review of a Proposed Mechanism for the Antinociceptive Action of Botulinum Toxin Type A," *Neurotoxicology*, vol. 26, no. 5, pp. 785–793, Oct. 2005, doi: 10.1016/j.neuro.2005.01.017.
- [141] W. S. Sim, "Application of Botulinum Toxin in Pain Management," *Korean J Pain*, vol. 24, no. 1, pp. 1–6, Mar. 2011, doi: 10.3344/kjp.2011.24.1.1.
- [142] F. A. Russell, R. King, S.-J. Smillie, X. Kodji, and S. D. Brain, "Calcitonin Gene-Related Peptide: Physiology and Pathophysiology," *Physiol Rev*, vol. 94, no. 4, pp. 1099–1142, Oct. 2014, doi: 10.1152/physrev.00034.2013.
- [143] C. Robert *et al.*, "Paraventricular Hypothalamic Regulation of Trigeminovascular Mechanisms Involved in Headaches," *The Journal of Neuroscience*, vol. 33, no. 20, pp. 8827–8840, May 2013, doi: 10.1523/JNEUROSCI.0439-13.2013.
- [144] B. M. Assas, J. I. Pennock, and J. A. Miyan, "Calcitonin gene-related peptide is a key neurotransmitter in the neuro-immune axis," *Front Neurosci*, vol. 8, 2014, doi: 10.3389/fnins.2014.00023.
- [145] L. Edvinsson, R. Ekman, I. Jansen, J. McCulloch, and R. Uddman, "Calcitonin Gene-Related Peptide and Cerebral Blood Vessels: Distribution and Vasomotor Effects," *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, vol. 7, no. 6, pp. 720–728, Dec. 1987, doi: 10.1038/jcbfm.1987.126.
- [146] J. M. Hansen, A. W. Hauge, J. Olesen, and M. Ashina, "Calcitonin gene-related peptide triggers migraine-like attacks in patients with migraine with aura," *Cephalalgia*, vol. 30, no. 10, pp. 1179–1186, Oct. 2010, doi: 10.1177/0333102410368444.
- [147] U. Pedersen-Bjergaard, L. B. Nielsen, K. Jensen, L. Edvinsson, I. Jansen, and J. Olesen, "Calcitonin gene-related peptide, neurokinin A and substance P: Effects on Nociception and neurogenic inflammation in human skin and temporal muscle," *Peptides (N.Y.)*, vol. 12, no. 2, pp. 333–337, Mar. 1991, doi: 10.1016/0196-9781(91)90022-H.
- [148] A. Fujimori *et al.*, "Neurogenic vasodilation and release of calcitonin gene-related peptide (CGRP) from perivascular nerves in the rat mesenteric artery," *Biochem Biophys*

Res Commun, vol. 165, no. 3, pp. 1391–1398, Dec. 1989, doi: 10.1016/0006-291X(89)92758-7.

- [149] R. Uddman, L. Edvinsson, E. Ekblad, R. Håkanson, and F. Sundler, “Calcitonin gene-related peptide (CGRP): perivascular distribution and vasodilatory effects,” *Regul Pept*, vol. 15, no. 1, pp. 1–23, Aug. 1986, doi: 10.1016/0167-0115(86)90071-6.
- [150] C. R. Morion and W. D. Hutchison, “Release of sensory neuropeptides in the spinal cord: Studies with calcitonin gene-related peptide and galanin,” *Neuroscience*, vol. 31, no. 3, pp. 807–815, Jan. 1989, doi: 10.1016/0306-4522(89)90443-0.
- [151] S. K. Sauer, G. M. Bove, B. Averbeck, and P. W. Reeh, “Rat peripheral nerve components release calcitonin gene-related peptide and prostaglandin E2 in response to noxious stimuli: evidence that nervi nervorum are nociceptors,” *Neuroscience*, vol. 92, no. 1, pp. 319–325, Aug. 1999, doi: 10.1016/S0306-4522(98)00731-3.
- [152] H.-G. Schaible, U. Freudenberger, V. Neugebauer, and R. U. Stiller, “Intraspinal release of immunoreactive calcitonin gene-related peptide during development of inflammation in the joint in vivo—a study with antibody microprobes in cat and rat,” *Neuroscience*, vol. 62, no. 4, pp. 1293–1305, Oct. 1994, doi: 10.1016/0306-4522(94)90361-1.
- [153] A. C. Ogonna, A. K. Clark, C. Gentry, C. Hobbs, and M. Malcangio, “Pain-like behaviour and spinal changes in the monosodium iodoacetate model of osteoarthritis in C57Bl/6 mice,” *European Journal of Pain*, vol. 17, no. 4, pp. 514–526, Apr. 2013, doi: 10.1002/j.1532-2149.2012.00223.x.
- [154] R.-Q. Sun, Y.-J. Tu, N. B. Lawand, J.-Y. Yan, Q. Lin, and W. D. Willis, “Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor Activation Produces PKA- and PKC-Dependent Mechanical Hyperalgesia and Central Sensitization,” *J Neurophysiol*, vol. 92, no. 5, pp. 2859–2866, Nov. 2004, doi: 10.1152/jn.00339.2004.
- [155] J. W. Leem, Y. S. Gwak, E. H. Lee, S. S. Chung, Y. S. Kim, and T. S. Nam, “Effects of iontophoretically applied substance P, calcitonin gene-related peptide on excitability of dorsal horn neurones in rats,” *Yonsei Med J*, vol. 42, no. 1, p. 74, 2001, doi: 10.3349/ymj.2001.42.1.74.
- [156] C. Geber *et al.*, “Psychophysics, Flare, and Neurosecretory Function in Human Pain Models: Capsaicin Versus Electrically Evoked Pain,” *J Pain*, vol. 8, no. 6, pp. 503–514, Jun. 2007, doi: 10.1016/j.jpain.2007.01.008.
- [157] B. J. Van der Schueren *et al.*, “Calcitonin Gene-Related Peptide₈₋₃₇ Antagonizes Capsaicin-Induced Vasodilation in the Skin: Evaluation of a Human in Vivo Pharmacodynamic Model,” *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 325, no. 1, pp. 248–255, Apr. 2008, doi: 10.1124/jpet.107.133868.
- [158] J. C. Ray *et al.*, “Calcitonin gene related peptide in migraine: current therapeutics, future implications and potential off-target effects,” *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 92, no. 12, pp. 1325–1334, Dec. 2021, doi: 10.1136/jnnp-2020-324674.

- [159] S. Iyengar, M. H. Ossipov, and K. W. Johnson, "The role of calcitonin gene-related peptide in peripheral and central pain mechanisms including migraine," *Pain*, vol. 158, no. 4, pp. 543–559, Apr. 2017, doi: 10.1097/j.pain.0000000000000831.
- [160] H. C. Detke *et al.*, "Rapid Onset of Effect of Galcanezumab for the Prevention of Episodic Migraine: Analysis of the EVOLVE Studies," *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, vol. 60, no. 2, pp. 348–359, Feb. 2020, doi: 10.1111/head.13691.
- [161] H. C. Detke, P. J. Goadsby, S. Wang, D. I. Friedman, K. J. Selzler, and S. K. Aurora, "Galcanezumab in chronic migraine," *Neurology*, vol. 91, no. 24, Dec. 2018, doi: 10.1212/WNL.0000000000006640.
- [162] F. Vernieri *et al.*, "Galcanezumab for the prevention of high frequency episodic and chronic migraine in real life in Italy: a multicenter prospective cohort study (the GARLIT study)," *J Headache Pain*, vol. 22, no. 1, p. 35, Dec. 2021, doi: 10.1186/s10194-021-01247-1.
- [163] J. J. Corbett, "Visual Loss in Pseudotumor Cerebri," *Arch Neurol*, vol. 39, no. 8, p. 461, Aug. 1982, doi: 10.1001/archneur.1982.00510200003001.
- [164] M. Wall, W. M. Hart, and R. M. Burde, "Visual Field Defects in Idiopathic Intracranial Hypertension (Pseudotumor Cerebri)," *Am J Ophthalmol*, vol. 96, no. 5, pp. 654–669, Nov. 1983, doi: 10.1016/S0002-9394(14)73425-7.
- [165] T. Deonna and J. P. Guignard, "Acute intracranial hypertension after nalidixic acid administration.," *Arch Dis Child*, vol. 49, no. 9, pp. 743–743, Sep. 1974, doi: 10.1136/adc.49.9.743.
- [166] G. R. Mushet, "Pseudotumor and Nitrofurantoin Therapy," *Arch Neurol*, vol. 34, no. 4, pp. 257–257, Apr. 1977, doi: 10.1001/archneur.1977.00500160071019.
- [167] "Indomethacin Causing Pseudotumor Cerebri in Bartter's Syndrome," *New England Journal of Medicine*, vol. 298, no. 15, pp. 855–855, Apr. 1978, doi: 10.1056/NEJM197804132981519.
- [168] "Ketoprofen Causing Pseudotumor Cerebri in Bartter's Syndrome," *New England Journal of Medicine*, vol. 300, no. 14, pp. 796–796, Apr. 1979, doi: 10.1056/NEJM197904053001414.
- [169] M. H. Feldman and N. S. Schlezinger, "Benign Intracranial Hypertension Associated With Hypervitaminosis A," *Arch Neurol*, vol. 22, no. 1, pp. 1–7, Jan. 1970, doi: 10.1001/archneur.1970.00480190005001.
- [170] R. H. Spector and J. Carlisle, "Pseudotumor cerebri caused by a synthetic vitamin A preparation," *Neurology*, vol. 34, no. 11, pp. 1509–1509, Nov. 1984, doi: 10.1212/WNL.34.11.1509.
- [171] C. Van Dop, F. A. Conte, T. K. Koch, S. J. Clark, S. L. Wilson-Davis, and M. M. Grumbach, "Pseudotumor Cerebri Associated with Initiation of Levothyroxine Therapy for Juvenile

- Hypothyroidism," *New England Journal of Medicine*, vol. 308, no. 18, pp. 1076–1080, May 1983, doi: 10.1056/NEJM198305053081807.
- [172] R. F. Saul, H. A. Hamburger, and J. B. Selhorst, "Pseudotumor cerebri secondary to lithium carbonate.," *JAMA*, vol. 253, no. 19, pp. 2869–70, May 1985.
- [173] A. Shah, T. Roberts, I. N. McQueen, J. G. Graham, and K. Walker, "Danazol and benign intracranial hypertension.," *BMJ*, vol. 294, no. 6583, pp. 1323–1323, May 1987, doi: 10.1136/bmj.294.6583.1323.
- [174] M. Greer, "Benign intracranial hypertension," *Neurology*, vol. 13, no. 5, pp. 439–439, May 1963, doi: 10.1212/WNL.13.5.439.
- [175] B. G. R. Neville and J. Wilson, "Benign Intracranial Hypertension following Corticosteroid Withdrawal in Childhood," *BMJ*, vol. 3, no. 5722, pp. 554–556, Sep. 1970, doi: 10.1136/bmj.3.5722.554.
- [176] F. J. Durcan, J. J. Corbett, and M. Wall, "The Incidence of Pseudotumor Cerebri," *Arch Neurol*, vol. 45, no. 8, p. 875, Aug. 1988, doi: 10.1001/archneur.1988.00520320065016.
- [177] M. Wall, "Idiopathic Intracranial Hypertension," *Neurol Clin*, vol. 28, no. 3, pp. 593–617, Aug. 2010, doi: 10.1016/j.ncl.2010.03.003.
- [178] M. Wall *et al.*, "The Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial," *JAMA Neurol*, vol. 71, no. 6, p. 693, Jun. 2014, doi: 10.1001/jamaneurol.2014.133.
- [179] S. Miskov, "[Neurophysiological methods in headache diagnosis].," *Acta Med Croatica*, vol. 62, no. 2, pp. 189–96, May 2008.
- [180] A. Perrotta, "Spinal Reflexes in Migraine," 2021, pp. 105–111. doi: 10.1007/978-3-030-56538-1_8.
- [181] F. Clarac, "Some historical reflections on the neural control of locomotion," *Brain Res Rev*, vol. 57, no. 1, pp. 13–21, Jan. 2008, doi: 10.1016/j.brainresrev.2007.07.015.
- [182] E. KUGELBERG, K. EKLUND, and L. GRIMBY, "AN ELECTROMYOGRAPHIC STUDY OF THE NOCICEPTIVE REFLEXES OF THE LOWER LIMB. MECHANISM OF THE PLANTAR RESPONSES," *Brain*, vol. 83, no. 3, pp. 394–410, 1960, doi: 10.1093/brain/83.3.394.
- [183] H.-M. Meinck, B. Piesiur-Strehlow, and W. Koehler, "Some principles of flexor reflex generation in human leg muscles," *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, vol. 52, no. 2, pp. 140–150, Aug. 1981, doi: 10.1016/0013-4694(81)90161-9.
- [184] K. E. Hagbarth and B. L. Finer, "The Plasticity of Human Withdrawal Reflexes to Noxious Skin Stimuli in Lower Limbs," 1963, pp. 65–81. doi: 10.1016/S0079-6123(08)60589-0.
- [185] M. Grönroos and A. Pertovaara, "Capsaicin-induced central facilitation of a nociceptive flexion reflex in humans," *Neurosci Lett*, vol. 159, no. 1–2, pp. 215–218, Sep. 1993, doi: 10.1016/0304-3940(93)90837-B.

- [186] O. K. Andersen, L. M. Jensen, J. Brennum, and L. Arendt-Nielsen, "Evidence for central summation of C and A δ nociceptive activity in man," *Pain*, vol. 59, no. 2, pp. 273–280, Nov. 1994, doi: 10.1016/0304-3959(94)90080-9.
- [187] H.-M. Meinck, S. Küster, R. Benecke, and B. Conrad, "The flexor reflex — influence of stimulus parameters on the reflex response," *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, vol. 61, no. 4, pp. 287–298, Oct. 1985, doi: 10.1016/0013-4694(85)91095-8.
- [188] N. Danziger *et al.*, "Different strategies of modulation can be operative during hypnotic analgesia: a neurophysiological study," *Pain*, vol. 75, no. 1, pp. 85–92, Mar. 1998, doi: 10.1016/S0304-3959(97)00208-X.
- [189] J. Ellrich, H. Steffens, and E. D. Schomburg, "Neither a general flexor nor a withdrawal pattern of nociceptive reflexes evoked from the human foot," *Neurosci Res*, vol. 37, no. 1, pp. 79–82, May 2000, doi: 10.1016/S0168-0102(00)00093-6.
- [190] G. Sandrini, A. Arrigo, G. Bono, and G. Nappi, "The Nociceptive Flexion Reflex as a Tool for Exploring Pain Control Systems in Headache and Other Pain Syndromes," *Cephalalgia*, vol. 13, no. 1, pp. 21–27, Feb. 1993, doi: 10.1046/j.1468-2982.1993.1301021.x.
- [191] J. A. B. Manresa, A. Y. Neziri, M. Curatolo, L. Arendt-Nielsen, and O. K. Andersen, "Reflex receptive fields are enlarged in patients with musculoskeletal low back and neck pain," *Pain*, vol. 154, no. 8, pp. 1318–1324, Aug. 2013, doi: 10.1016/j.pain.2013.04.013.
- [192] J. C. de Willer, "Comparative study of perceived pain and nociceptive flexion reflex in man," *Pain*, vol. 3, no. 1, pp. 69–80, Feb. 1977, doi: 10.1016/0304-3959(77)90036-7.
- [193] M. Hugon, "Exteroceptive Reflexes to Stimulation of the Sural Nerve in Normal Man," in *Human Reflexes, Pathophysiology of Motor Systems, Methodology of Human Reflexes*, S. Karger AG, pp. 713–729. doi: 10.1159/000394186.
- [194] G. Sandrini, M. Serrao, P. Rossi, A. Romaniello, G. Cruccu, and J. C. Willer, "The lower limb flexion reflex in humans," *Prog Neurobiol*, vol. 77, no. 6, pp. 353–395, Dec. 2005, doi: 10.1016/j.pneurobio.2005.11.003.
- [195] D. Bouhassira, J.-M. Sabaté, B. Coffin, D. Le Bars, J.-C. Willer, and R. Jian, "Effects of rectal distensions on nociceptive flexion reflexes in humans," *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, vol. 275, no. 3, pp. G410–G417, Sep. 1998, doi: 10.1152/ajpgi.1998.275.3.G410.
- [196] J. A. Desmeules *et al.*, "Neurophysiologic evidence for a central sensitization in patients with fibromyalgia," *Arthritis Rheum*, vol. 48, no. 5, pp. 1420–1429, May 2003, doi: 10.1002/art.10893.
- [197] R. Dowman, "Spinal and supraspinal correlates of nociception in man," *Pain*, vol. 45, no. 3, pp. 269–281, Jun. 1991, doi: 10.1016/0304-3959(91)90051-X.

- [198] R. Dowman, "Possible startle response contamination of the spinal nociceptive withdrawal reflex," *Pain*, vol. 49, no. 2, pp. 187–197, May 1992, doi: 10.1016/0304-3959(92)90142-X.
- [199] P. D. Wall and C. J. Woolf, "Muscle but not cutaneous C-afferent input produces prolonged increases in the excitability of the flexion reflex in the rat.," *J Physiol*, vol. 356, no. 1, pp. 443–458, Nov. 1984, doi: 10.1113/jphysiol.1984.sp015475.
- [200] A. Rossi and B. Decchi, "Flexibility of lower limb reflex responses to painful cutaneous stimulation in standing humans: evidence of load-dependent modulation.," *J Physiol*, vol. 481, no. 2, pp. 521–532, Dec. 1994, doi: 10.1113/jphysiol.1994.sp020460.
- [201] O. K. Andersen, F. A. Sonnenborg, and L. Arendt-Nielsen, "Reflex receptive fields for human withdrawal reflexes elicited by non-painful and painful electrical stimulation of the foot sole," *Clinical Neurophysiology*, vol. 112, no. 4, pp. 641–649, Apr. 2001, doi: 10.1016/S1388-2457(01)00485-0.
- [202] E. G. Spaich, L. Arendt-Nielsen, and O. K. Andersen, "Modulation of Lower Limb Withdrawal Reflexes During Gait: A Topographical Study," *J Neurophysiol*, vol. 91, no. 1, pp. 258–266, Jan. 2004, doi: 10.1152/jn.00360.2003.
- [203] L. Villanueva and D. Le Bars, "The activation of bulbo-spinal controls by peripheral nociceptive inputs: diffuse noxious inhibitory controls.," *Biol Res*, vol. 28, no. 1, pp. 113–25, 1995.
- [204] M. B. Jensen, J. Biurrun Manresa, and O. K. Andersen, "Reliable estimation of nociceptive withdrawal reflex thresholds," *J Neurosci Methods*, vol. 253, pp. 110–115, Sep. 2015, doi: 10.1016/j.jneumeth.2015.06.014.
- [205] G. Sandrini, A. Arrigo, G. Bono, and G. Nappi, "The Nociceptive Flexion Reflex as a Tool for Exploring Pain Control Systems in Headache and Other Pain Syndromes," *Cephalalgia*, vol. 13, no. 1, pp. 21–27, Feb. 1993, doi: 10.1046/j.1468-2982.1993.1301021.x.
- [206] L. D. Linde, F. C. Duarte, H. Esmaeili, A. Hamad, K. Masani, and D. A. Kumbhare, "The nociceptive flexion reflex: a scoping review and proposed standardized methodology for acquisition in those affected by chronic pain," *Br J Pain*, vol. 15, no. 1, pp. 102–113, Feb. 2021, doi: 10.1177/2049463720913289.
- [207] G. Ertürk Çelik, "Evaluation of pain and flexor reflex responses and their association with clinical parameters in patients with fibromyalgia," *Turk J Phys Med Rehabil*, vol. 66, no. 1, pp. 1–9, Mar. 2020, doi: 10.5606/tftrd.2020.3753.
- [208] J. Ydrefors *et al.*, "Automated Nociceptive Withdrawal Reflex Measurements Reveal Normal Reflex Thresholds and Augmented Pain Ratings in Patients with Fibromyalgia," *J Clin Med*, vol. 9, no. 6, p. 1992, Jun. 2020, doi: 10.3390/jcm9061992.
- [209] J.-W. Lee and S.-W. Yoon, "Effects of measurement posture and stimulation intensity on the nociceptive flexion reflex (RIII reflex)," *J Phys Ther Sci*, vol. 29, no. 6, pp. 1066–1069, 2017, doi: 10.1589/jpts.29.1066.

- [210] M. J. Fuhrer, "Interstimulus interval effects on habituation of flexor withdrawal activity mediated by the functionally transected human spinal cord.," *Arch Phys Med Rehabil*, vol. 57, no. 12, pp. 577–82, Dec. 1976.
- [211] J. Toorring, E. Pedersen, and B. Klemar, "Standardisation of the electrical elicitation of the human flexor reflex.," *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 44, no. 2, pp. 129–132, Feb. 1981, doi: 10.1136/jnnp.44.2.129.
- [212] L. Arendt-Nielsen, J. Brennum, S. Sindrup, and P. Bak, "Electrophysiological and psychophysical quantification of temporal summation in the human nociceptive system," *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, vol. 68, no. 3, pp. 266–273, Mar. 1994, doi: 10.1007/BF00376776.
- [213] E. C. W. Lim, M. Sterling, A. Stone, and B. Vicenzino, "Central hyperexcitability as measured with nociceptive flexor reflex threshold in chronic musculoskeletal pain: A systematic review," *Pain*, vol. 152, no. 8, pp. 1811–1820, Aug. 2011, doi: 10.1016/j.pain.2011.03.033.
- [214] B. Schick *et al.*, "Measurement of the nociceptive flexion reflex threshold in critically ill patients – a randomized observational pilot study," *BMC Anesthesiol*, vol. 21, no. 1, p. 270, Dec. 2021, doi: 10.1186/s12871-021-01490-8.
- [215] J. C. Willer and N. Bathien, "Determination of an indication of pain by the saphenobicipital reflex method: physiological and pharmacological variations.," *Electromyogr Clin Neurophysiol*, vol. 15, no. 2, pp. 127–35, 1975.
- [216] G. Sandrini, E. Alfonsi, G. Bono, F. Facchinetti, L. Montalbetti, and G. Nappi, "Circadian variations of human flexion reflex," *Pain*, vol. 25, no. 3, pp. 403–410, Jun. 1986, doi: 10.1016/0304-3959(86)90245-9.
- [217] J. Ellrich, O. K. Andersen, R.-D. Treede, and L. Arendt-Nielsen, "Convergence of nociceptive and non-nociceptive input onto the medullary dorsal horn in man," *Neuroreport*, vol. 9, no. 14, pp. 3213–3217, Oct. 1998, doi: 10.1097/00001756-199810050-00015.
- [218] V. Skljarevski and N. M. Ramadan, "The nociceptive flexion reflex in humans – review article," *Pain*, vol. 96, no. 1, pp. 3–8, Mar. 2002, doi: 10.1016/S0304-3959(02)00018-0.
- [219] G. Cruccu *et al.*, "EFNS guidelines on neuropathic pain assessment," *Eur J Neurol*, vol. 11, no. 3, pp. 153–162, Mar. 2004, doi: 10.1111/j.1468-1331.2004.00791.x.
- [220] L. Arendt-Nielsen, J. Brennum, S. Sindrup, and P. Bak, "Electrophysiological and psychophysical quantification of temporal summation in the human nociceptive system," *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, vol. 68, no. 3, pp. 266–273, Mar. 1994, doi: 10.1007/BF00376776.
- [221] G. Sandrini, E. Alfonsi, C. De Rysky, S. Marini, F. Facchinetti, and G. Nappi, "Evidence for serotonin-2 receptor involvement in analgesia in humans," *Eur J Pharmacol*, vol. 130, no. 3, pp. 311–314, Nov. 1986, doi: 10.1016/0014-2999(86)90283-9.

- [222] J.-C. Willer, A. Roby, A. Gerard, and C. Maulet, "Electrophysiological evidence for a possible serotonergic involvement in some endogenous opiate activity in humans," *Eur J Pharmacol*, vol. 78, no. 1, pp. 117–120, Feb. 1982, doi: 10.1016/0014-2999(82)90379-X.
- [223] O. Velioglu, M. Yıldızgoren, H. Ogut, H. Guler, and A. Turhanoglu, "Short-term effects of pregabalin plus exercise therapy on pain, emotional status, physical function and nociceptive responses in patients with fibromyalgia," *Medicine International*, vol. 3, no. 4, p. 41, Aug. 2023, doi: 10.3892/mi.2023.101.
- [224] D. C. Ang *et al.*, "Association of Nociceptive Responsivity With Clinical Pain and the Moderating Effect of Depression," *J Pain*, vol. 12, no. 3, pp. 384–389, Mar. 2011, doi: 10.1016/j.jpain.2010.09.004.
- [225] J. C. Willer, H. Dehen, and J. Cambier, "Stress-Induced Analgesia in Humans: Endogenous Opioids and Naloxone-Reversible Depression of Pain Reflexes," *Science (1979)*, vol. 212, no. 4495, pp. 689–691, May 1981, doi: 10.1126/science.6261330.
- [226] J. C. Miller, F. Boureau, and D. Albe-Fessard, "Supraspinal influences on nociceptive flexion reflex and pain sensation in man," *Brain Res*, vol. 179, no. 1, pp. 61–68, Dec. 1979, doi: 10.1016/0006-8993(79)90489-X.
- [227] J. C. Willer, "Anticipation of pain-produced stress: Electrophysiological study in man," *Physiol Behav*, vol. 25, no. 1, pp. 49–51, Jul. 1980, doi: 10.1016/0031-9384(80)90181-X.
- [228] B. T. Shahani, J. J. Halperin, P. Boulu, and J. Cohen, "Sympathetic skin response--a method of assessing unmyelinated axon dysfunction in peripheral neuropathies.," *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 47, no. 5, pp. 536–542, May 1984, doi: 10.1136/jnnp.47.5.536.
- [229] P. Kucera, Z. Goldenberg, and E. Kurca, "Sympathetic skin response: review of the method and its clinical use.," *Bratisl Lek Listy*, vol. 105, no. 3, pp. 108–16, 2004.
- [230] H. Karl, A. Sato, and R. F. Schmidt, "Electrodermal reflexes induced by activity in somatic afferent fibers," *Brain Res*, vol. 87, no. 2–3, pp. 145–150, Apr. 1975, doi: 10.1016/0006-8993(75)90410-2.
- [231] R. Vetrugno, R. Liguori, P. Cortelli, and P. Montagna, "Sympathetic skin response," *Clinical Autonomic Research*, vol. 13, no. 4, pp. 256–270, Aug. 2003, doi: 10.1007/s10286-003-0107-5.
- [232] H. Hensel, "Neural processes in thermoregulation.," *Physiol Rev*, vol. 53, no. 4, pp. 948–1017, Oct. 1973, doi: 10.1152/physrev.1973.53.4.948.
- [233] P. Kucera, Z. Goldenberg, and E. Kurca, "Sympathetic skin response: review of the method and its clinical use.," *Bratisl Lek Listy*, vol. 105, no. 3, pp. 108–16, 2004.
- [234] G. R. Arunodaya and A. B. Taly, "Sympathetic skin response: a decade later," *J Neurol Sci*, vol. 129, no. 2, pp. 81–89, Apr. 1995, doi: 10.1016/0022-510X(94)00265-P.

- [235] M. Baba, Y. Watahiki, M. Matsunaga, and K. Takebe, "Sympathetic skin response in healthy man.," *Electromyogr Clin Neurophysiol*, vol. 28, no. 5, pp. 277–83, 1988.
- [236] B. A. Shaver, S. W. Brusilow, and R. E. Cooke, "Origin of the Galvanic Skin Response.," *Exp Biol Med*, vol. 110, no. 3, pp. 559–564, Jul. 1962, doi: 10.3181/00379727-110-27579.
- [237] K. TAKAGI and T. NAKAYAMA, "PERIPHERAL EFFECTOR MECHANISM OF GALVANIC SKIN REFLEX," *Jpn J Physiol*, vol. 9, no. 1, pp. 1–7, 1959, doi: 10.2170/jjphysiol.9.1.
- [238] A. Trehub, I. Tucker, and J. Cazavelan, "Epidermal b-Waves and Changes in Basal Potentials of the Skin," *Am J Psychol*, vol. 75, no. 1, p. 140, Mar. 1962, doi: 10.2307/1419553.
- [239] "Recommendations for the practice of clinical neurophysiology: guidelines of the International Federation of Clinical Neurophysiology.," *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, vol. 52, pp. 1–304, 1999.
- [240] B. Elie and P. Guiheneuc, "Sympathetic skin response: normal results in different experimental conditions," *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, vol. 76, no. 3, pp. 258–267, Sep. 1990, doi: 10.1016/0013-4694(90)90020-K.
- [241] A. Uncini, S. L. Pullman, R. E. Lovelace, and D. Gambi, "The sympathetic skin response: Normal values, elucidation of afferent components and application limits," *J Neurol Sci*, vol. 87, no. 2–3, pp. 299–306, Nov. 1988, doi: 10.1016/0022-510X(88)90254-7.
- [242] M. Denislic and D. Meh, "Sympathetic skin response in parkinsonian patients.," *Electromyogr Clin Neurophysiol*, vol. 36, no. 4, pp. 231–5, Jun. 1996.
- [243] V. E. Drory, P. F. Nisipeanu, and A. D. Korczyn, "Tests of autonomic dysfunction in patients with multiple sclerosis," *Acta Neurol Scand*, vol. 92, no. 5, pp. 356–360, Jan. 2009, doi: 10.1111/j.1600-0404.1995.tb00146.x.
- [244] Wolfram Boucsein, *Electrodermal activity*, Second. New York: Plenum Press, 1992.
- [245] S. A. F. D. Dawson ME, "The electrodermal system," in *Handbook of psychophysiology*, Second., Cacioppo JT, Tassinari LG, and Berntson GG, Eds., Cambridge: Cambridge University Press, 2000, pp. 200–223.
- [246] R. Broughton, R. Poire, and C. A. Tassinari, "Electrodermogram (Tarchanoff Effect) during Sleep," *Percept Mot Skills*, vol. 20, no. 1, pp. 181–182, Feb. 1965, doi: 10.2466/pms.1965.20.1.181.
- [247] A. J. Hogarth, A. F. Mackintosh, and D. A. S. G. Mary, "Gender-related differences in the sympathetic vasoconstrictor drive of normal subjects," *Clin Sci*, vol. 112, no. 6, pp. 353–361, Mar. 2007, doi: 10.1042/CS20060288.
- [248] R. Brown and V. G. Macefield, "Skin sympathetic nerve activity in humans during exposure to emotionally-charged images: sex differences," *Front Physiol*, vol. 5, Mar. 2014, doi: 10.3389/fphys.2014.00111.

- [249] J. P. Brasil-Neto, C. A. Gonçalves, C. D. Araújo, C. R. Carneiro, and M. V. A. Soares, "Circadian latency variability of sympathetic skin responses," *Clinical Autonomic Research*, vol. 8, no. 4, pp. 237–239, Aug. 1998, doi: 10.1007/BF02267787.
- [250] B. Elie and P. Guiheneuc, "Sympathetic skin response: normal results in different experimental conditions," *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, vol. 76, no. 3, pp. 258–267, Sep. 1990, doi: 10.1016/0013-4694(90)90020-K.
- [251] R. Vetrugno, R. Liguori, P. Cortelli, and P. Montagna, "Sympathetic skin response," *Clinical Autonomic Research*, vol. 13, no. 4, pp. 256–270, Aug. 2003, doi: 10.1007/s10286-003-0107-5.
- [252] T. Vos *et al.*, "Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016," *The Lancet*, vol. 390, no. 10100, pp. 1211–1259, Sep. 2017, doi: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2.
- [253] R. Burch, P. Rizzoli, and E. Loder, "The Prevalence and Impact of Migraine and Severe Headache in the United States: Figures and Trends From Government Health Studies," *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, vol. 58, no. 4, pp. 496–505, Apr. 2018, doi: 10.1111/head.13281.
- [254] J. C. Willer, "Nociceptive flexion reflexes as a tool for pain research in man.," *Adv Neurol*, vol. 39, pp. 809–27, 1983.
- [255] J. C. Willer and D. Albe-Fessard, "Electrophysiological evidence for a release of endogenous opiates in stress-induced 'Analgesia' in man," *Brain Res*, vol. 198, no. 2, pp. 419–426, Oct. 1980, doi: 10.1016/0006-8993(80)90755-6.
- [256] G. Sandrini, E. Alfonsi, G. Sances, F. Facchinetti, G. Bono, and G. pe Nappi, "Nociceptive Flexion Reflex Threshold in Migraine Sufferers," *Cephalalgia*, vol. 5, no. 3_suppl, pp. 26–27, Jul. 1985, doi: 10.1177/03331024850050S302.
- [257] A. Perrotta *et al.*, "Sensitisation of spinal cord pain processing in medication overuse headache involves supraspinal pain control," *Cephalalgia*, vol. 30, no. 3, pp. 272–284, Mar. 2010, doi: 10.1111/j.1468-2982.2009.01914.x.
- [258] A. Perrottat *et al.*, "Oral nitric-oxide donor glyceryl-trinitrate induces sensitization in spinal cord pain processing in migraineurs: A double-blind, placebo-controlled, cross-over study," *European Journal of Pain*, vol. 15, no. 5, pp. 482–490, May 2011, doi: 10.1016/j.ejpain.2010.09.010.
- [259] G. Sandrini, E. Martignoni, G. Micieli, E. Alfonsi, G. Sances, and G. Nappi, "Pain reflexes in the clinical assessment of migraine syndromes.," *Funct Neurol*, vol. 1, no. 4, pp. 423–9, 1986.
- [260] S. B. Wallwork, L. Grabherr, N. E. O'Connell, M. J. Catley, and G. L. Moseley, "Defensive reflexes in people with pain – a biomarker of the need to protect? A meta-analytical systematic review," *Rev Neurosci*, vol. 28, no. 4, pp. 381–396, May 2017, doi: 10.1515/revneuro-2016-0057.

- [261] E. C. W. Lim, M. Sterling, A. Pedler, B. K. Coombes, and B. Vicenzino, "Evidence of Spinal Cord Hyperexcitability as Measured With Nociceptive Flexion Reflex (NFR) Threshold in Chronic Lateral Epicondylalgia With or Without a Positive Neurodynamic Test," *J Pain*, vol. 13, no. 7, pp. 676–684, Jul. 2012, doi: 10.1016/j.jpain.2012.04.005.
- [262] C. A. Courtney, M. D. Lewek, P. O. Witte, S. J. Chmell, and T. G. Hornby, "Heightened Flexor Withdrawal Responses in Subjects With Knee Osteoarthritis," *J Pain*, vol. 10, no. 12, pp. 1242–1249, Dec. 2009, doi: 10.1016/j.jpain.2009.05.004.
- [263] G. Sandrini, A. Arrigo, G. Bono, and G. Nappi, "The Nociceptive Flexion Reflex as a Tool for Exploring Pain Control Systems in Headache and Other Pain Syndromes," *Cephalalgia*, vol. 13, no. 1, pp. 21–27, Feb. 1993, doi: 10.1046/j.1468-2982.1993.1301021.x.
- [264] J. Schouenborg, "Modular organisation and spinal somatosensory imprinting," *Brain Res Rev*, vol. 40, no. 1–3, pp. 80–91, Oct. 2002, doi: 10.1016/S0165-0173(02)00191-1.
- [265] M. Langemark, F. W. Bach, T. S. Jensen, and J. Olesen, "Decreased Nociceptive Flexion Reflex Threshold in Chronic Tension-Type Headache," *Arch Neurol*, vol. 50, no. 10, pp. 1061–1064, Oct. 1993, doi: 10.1001/archneur.1993.00540100056015.
- [266] J. C. Ray *et al.*, "The prevalence of headache disorders in Postural Tachycardia Syndrome: A systematic review and meta-analysis of the literature," *Cephalalgia*, vol. 42, no. 11–12, pp. 1274–1287, Oct. 2022, doi: 10.1177/03331024221095153.
- [267] Oliver Wolf Sacks, "The physiological organisation of migraines," in *Migraine*, London: Picador, 1995, pp. 193–204.
- [268] D. Danno, J. Wolf, K. Ishizaki, S. Kikui, K. Hirata, and T. Takeshima, "Cranial autonomic symptoms in migraine are related to central sensitization: a prospective study of 164 migraine patients at a tertiary headache center," *BMC Neurol*, vol. 22, no. 1, p. 89, Dec. 2022, doi: 10.1186/s12883-022-02610-8.
- [269] Y. Ozkul and H. Ay, "Habituation of sympathetic skin response in migraine and tension type headache," *Autonomic Neuroscience*, vol. 134, no. 1–2, pp. 81–84, Jul. 2007, doi: 10.1016/j.autneu.2007.02.006.
- [270] A. Milanlioğlu and T. Tombul, "Sympathetic skin responses in migraineurs," *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, vol. 2, no. 1, Mar. 2011, doi: 10.5799/ahinjs.01.2011.01.0204.
- [271] B. Korkmaz, S. Yildiz, and N. Yildiz, "Sympathetic Skin Responses from the Neck Area in Patients with Unilateral Migraine," *Noro Psikiyatr Ars*, vol. 52, no. 2, pp. 151–156, Jun. 2015, doi: 10.5152/npa.2015.7601.
- [272] S. Yildiz, N. Yildiz, B. Korkmaz, B. Altunrende, A. Gezici, and S. Alkoy, "Sympathetic Skin Responses From Frontal Region in Migraine Headache: A Pilot Study," *Cephalalgia*, vol. 28, no. 7, pp. 696–704, Jul. 2008, doi: 10.1111/j.1468-2982.2008.01574.x.

- [273] H. T. Atasoy, N. Atasoy, A. E. Unal, and M. Sumer, "Sympathetic Skin Response in Migraineurs and Patients With Medication Overuse Headache," *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, vol. 44, no. 4, pp. 305–310, Apr. 2004, doi: 10.1111/j.1526-4610.2004.04091.x.
- [274] Hikmet Yılmaz, Munife Muftuoglu Neyal, Cemal Ozcan, Atilla İlhan, and Hakan Ekmekci, "Migren Başağrısında Sempatik Deri Yanıtı," *Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi*, vol. 4, no. 3, pp. 285–290, 1997.
- [275] R. J. Leo and J. Singh, "Migraine headache and bipolar disorder comorbidity: A systematic review of the literature and clinical implications," *Scand J Pain*, vol. 11, no. 1, pp. 136–145, Apr. 2016, doi: 10.1016/j.sjpain.2015.12.002.
- [276] H. Jiang *et al.*, "[Comparison of skin sympathetic reaction in patients with generalized anxiety disorder and with major depression disorder].," *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, vol. 42, no. 2, pp. 192–6, Mar. 2013, doi: 10.3785/j.issn.1008-9292.2013.02.010.
- [277] M. K. Boettger, W. Greiner, T. Rachow, C. Brühl, and K.-J. Bär, "Sympathetic skin response following painful electrical stimulation is increased in major depression," *Pain*, vol. 149, no. 1, pp. 130–134, Apr. 2010, doi: 10.1016/j.pain.2010.01.022.
- [278] D. C. Ang *et al.*, "Association of Nociceptive Responsivity With Clinical Pain and the Moderating Effect of Depression," *J Pain*, vol. 12, no. 3, pp. 384–389, Mar. 2011, doi: 10.1016/j.jpain.2010.09.004.
- [279] D. J. French, C. R. France, J. L. France, and L. F. Arnott, "The influence of acute anxiety on assessment of nociceptive flexion reflex thresholds in healthy young adults," *Pain*, vol. 114, no. 3, pp. 358–363, Apr. 2005, doi: 10.1016/j.pain.2004.12.034.
- [280] A. K. Woo, "Depression and Anxiety in Pain," *Rev Pain*, vol. 4, no. 1, pp. 8–12, Mar. 2010, doi: 10.1177/204946371000400103.