

**T.C.**  
**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**  
**MERAM TIP FAKÜLTESİ**  
**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**MİGREN TİPİ BAŞ AĞRISINDA MAJOR OKSİPİTAL SİNİR BLOĞUNUN**  
**UYKU VE YAŞAM KALİTESİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Gökhan KOCADAĞ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**KONYA 2022**

## TEŞEKKÜR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim süresince kliniğinde her zaman çalışmaktan büyük onur ve gurur duyduğum, iyi bir anesteziyoloji ve reanimasyon bilimi uzmanı olarak yetişmemizi sağlayan, engin tecrübe ve bilgilerini bizlere aktaran ve saygın kişilikleri ile bizlere örnek olan Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Aybars Tavlan ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Sema Tuncer Uzun başta olmak üzere değerli hocalarım; Prof. Dr. Alper Yosunkaya, Prof. Dr. Ruhiye Reisli, Prof. Dr. Atilla Erol, Prof. Dr. Ahmet Topal, Prof. Dr. Alper Kılıçaslan, Doç.Dr. Gamze SARKILAR, Doç. Dr.Funda Gök, Doç. Dr. Şule Arıcan, Dr. Öğr. Üyesi Gülçin Hacıbeyoğlu, Dr. Öğr. Üyesi Resul Yılmaz'a teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık yıllarımda ve tez sürecimde desteğini esirgemeyen kıymetli eşim,hayat arkadaşım Dr. Ümmühan Kocadağ başta olmak üzere; bugünlere gelmemde en büyük emeği olan sevgili anneme, kardeşime; 5 yılı beraber geçirdiğimiz, zorlukları ve güzellikleri paylaştığımız değerli asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Dr. Gökhan KOCADAĞ

## ÖZET

### MİGREN TİPİ BAŞ AĞRISINDA MAJOR OKSİPİTAL SINİR BLOĞUNUN UYKU VE YAŞAM KALİTESİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. GÖKHAN KOCADAĞ, UZMANLIK TEZİ, KONYA, 2022

**AMAÇ:** Migren toplumda yeti kaybına yol açan en önemli nörolojik bozukluktur. Çalışmamızın amacı Uluslararası Başağrısı kriterleri-3'e göre migren tanısı almış hastalarda, daha önce birçok çalışmayla etkinliği gösterilmiş olan major oksipital sinir bloğunun migrenli hastaların yaşam ve uyku kalitesini nasıl etkilediğini ortaya çıkarmak.

**YÖNTEM:** Çalışmamıza bire bir görüşme ile 45 hasta dahil edilmiştir. Algoloji polikliniğimize başvurmuş ve migren tanısı alıp, major oksipital blok prosedürü uygulanma kararı alınan hastalara blok öncesinde ve blok prosedürü tamamlandıktan 1 ay sonra polikliniğe kontrole geldiğinde, Pittsburg uyku kalitesi indeksi (PUKİ) ve SF-36 yaşam kalitesi ölçeği anketleri yapıldı. Hastaların tedavi öncesinde ve major oksipital sinir blok prosedürü tamamlandıktan 1 ay sonraki aylık atak sayısı ve atak sırasındaki baş ağrısı şiddeti Numerical Rating Scale (NRS) skorları kaydedildi. Hastalarımız değerlendirilirken olguların antropometrik ölçümleri (yaş, boy, kilo, cinsiyet) ve sosyodemografik özellikleri (sigara kullanım öyküsü, medeni durum, eğitim durumu) değerlendirildi.

**BULGULAR:** Çalışmada sosyo-demografik özelliklerine göre kadın cinsiyet, evli, eğitim düzeyi ilköğretim, ağrı süresi 10 yıl ve üzeri olan bireyler çoğunluğu oluşturmaktaydı. Tedavi sonrası aylık atak sayısı ve NRS değerleri, öncesine göre azaldı ( $p<0,05$ ). İlk değerlendirmede bireylerin kötü uyku kalitesine sahip oldukları, tedavi sonrasında ise Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksinin tüm alt parametrelerinde düzelme olduğu görüldü ( $p<0,05$ ). SF-36 skalasının tüm alt parametrelerinde tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüştür ( $p<0,05$ ).

**SONUÇ:** Major oksipital sinir bloğu ağrı tedavisi sağlamanın yanı sıra hem uyku kalitesinin ve uyku parametrelerinin hem de yaşam kalitesinin artırılmasında önemli bir seçenek olarak durmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Migren, başağrısı, GON blokajı, Yaşam kalitesi ölçeği, Pittsburg uyku kalitesi ölçeği

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Migraine is the most important neurological disorder that causes disability in the society. The aim of our study is to reveal how major occipital nerve block, which has been shown to be effective in many studies before, affects the quality of life and sleep of patients with migraine in patients diagnosed with migraine according to the International Headache criteria-3.

**METHODS:** Forty-five patients were included in our study through one-on-one interviews. Pittsburg sleep quality scale (PUKO) and SF-36 quality of life scale questionnaires were administered to patients who applied to our algology outpatient clinic and were diagnosed with migraine and decided to undergo major occipital block procedure, before the block and 1 month after the block procedure was completed, when they came to the outpatient clinic for control. The number of monthly attacks and the Numerical Rating Scale (NRS) scores of the patients before the treatment and 1 month after the completion of the major occipital nerve block procedure were recorded. While evaluating our patients, anthropometric measurements (age, height, weight, gender) and sociodemographic characteristics (smoking history, marital status, educational status) were evaluated.

**RESULTS:** According to their socio-demographic characteristics, female gender, married, primary school education level, pain duration of 10 years or more constituted the majority in the study. The number of monthly attacks and NRS values decreased after treatment compared to before ( $p < 0.05$ ). It was observed that the individuals had poor sleep quality in the first evaluation, and that all sub-parameters of the Pittsburgh Sleep Quality Index improved after the treatment ( $p < 0.05$ ). A statistically significant difference was observed in all sub-parameters of the SF-36 scale before and after treatment ( $p < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Major occipital nerve block stands as an important option in increasing both sleep quality, sleep parameters and quality of life, as well as providing pain relief.

**Keywords:** Migraine, headache, GON blockade, Quality of life scale, Pittsburg sleep quality scale

## TABLULAR

Tablo 2. 1. Basit ve kombine analjezikler ve NSAİİ'lerin önerilen doz ve yan etkileri .....	20
Tablo 2. 2. Triptanların önerilen doz, kullanım şekilleri ve kontrendikasyonları .....	21
Tablo 2. 3. Ergotamin tartaratın özellikleri .....	22
Tablo 2. 4. Antiemetik ilaçlar doz, yan etki ve kontrendikasyonları .....	23
Tablo 2. 5. Nöroleptiklerin doz, yan etki ve kontrendikasyonları .....	23
Tablo 2. 6. Opioidlerin doz, yan etki ve kontrendikasyonları .....	24
Tablo 2. 7. Beta blokerlerin önerilen doz, yan etki ve kontrendikasyonları .....	26
Tablo 2. 8. Kalsiyum kanal blokerlerinin önerilen doz, yan etki ve kontrendikasyonları .....	26
Tablo 2. 9. Anti-epileptik ilaçların önerilen doz, yan etki ve kontrendikasyonları .....	27
Tablo 2. 10. Antidepresan ilaçların önerilen doz, yan etki ve kontrendikasyonları .....	28
Tablo 2. 11. Migren profilaksisinde kullanılan diğer ilaçların önerilen doz, yan etki ve kontrendikasyonları .....	29
Tablo 2. 12. Yaşam Kalitesi SF-36 puan skalası .....	34
Tablo 4. 1. Katılımcıların demografik tablosu .....	41
Tablo 4. 2. Aylık atak sayısı ve NRS değerleri .....	42
Tablo 4. 3. SF-36 Alt parametreleri .....	43
Tablo 4. 4. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) .....	44

## ŞEKİLLER

Şekil 4. 1. Tedavi öncesi ve sonrası aylık atak sayısı .....	42
Şekil 4. 2. SF-36 Alt parametreleri grafiksel gösterimi .....	44
Şekil 4. 3. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi .....	45

## SİMGELER VE KISALTMALAR

**CGRP:** Kalsitonin Geni İle İlişkili Peptit

**FHM:** Familial Hemiplejik Migren (Ailesel Hemiplejik Migren)

**GONB:** Greater Occipital Nerve Block ( Büyük Oksipital Sinir Bloğu)

**HT:** Hipertansiyon

**IHS:** Uluslararası Baş Ağrısı Derneği

**IV:** İntravenöz

**IM:** İntramuskuler

**NMDA:** N-Metil D-Aspartat

**NSAİİ:** Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaçlar

**NRS:** Numerical Rating Scale (Sayısal Derecelendirme Ölçeği)

**PNB:** Periferik Sinir Blokları

**PUKİ:** Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi

**TNC:** Trigeminal Nukleus Caudalis

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	i
ÖZET .....	ii
ABSTRACT .....	iii
TABLolar .....	iv
ŞEKİLLER .....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	v
İÇİNDEKİLER .....	vi
1.GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Migren.....	3
2.1.1. Migrenin Tanımı .....	3
2.1.2. Migrenin Epidemiyolojisi.....	3
2.1.3. Migrenin Genetiği .....	4
2.1.4. Migrenin Patofizyolojisi.....	5
2.1.5. Migren Tanı Kriterleri ve Sınıflandırması .....	10
2.1.6. Migren Tedavisi .....	18
2.2. Büyük Oksipital Sinir Blokajı (GON).....	31
2.3 Yaşam Kalitesi Ölçeği (SF-36) .....	32
2.4 Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeği (PUKÖ).....	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	39
4. BULGULAR .....	41
5.TARTIŞMA .....	46
6.SONUÇ .....	51
KAYNAKÇA.....	52

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Migren, genel popülasyonda 1 yıllık prevalansı yaklaşık %15 olan, oldukça engelleyici bir birincil baş ağrısı bozukluğudur. Küresel Hastalık Yüğü Çalışmasına göre, migren dünya çapında en yaygın ikinci nörolojik bozukluktur ve diğer tüm nörolojik bozuklukların toplamından daha fazla sakatlıktan sorumludur[1].

Migren, 4-72 saat süren tekrarlayan baş ağrısı atakları ile karakterizedir. Tek taraflı, fiziksel aktivite ile şiddetlenen, pulsatil veya zonklayıcı, orta veya şiddetli başağrısı migrenin karakteristik özelliğidir[2]. Ancak, migrenli bireylerin ~%40'ı ataklar sırasında iki taraflı ağrı bildirmektedir[3]. En yaygın ilişkili semptomlar fotofobi, fonofobi, bulantı ve kusmadır[2]. Ağrının başlangıcından önce, depresif bir ruh hali, esneme, yorgunluk gibi prodromal semptomlar görülebilir. Baş ağrısı geçtikten sonra 48 saat kadar sürebilen ve genellikle yorgunluk, konsantrasyon güçlüğü ve boyun sertliğini içeren postdromal semptomlar görülebilir[4]. Migrenli bireylerin yaklaşık üçte birinde, her atakta veya bazı ataklarda aura görülür[3]. Aura, migren atağının baş ağrısı evresinden genellikle önce gelen, bazen de eşlik eden geçici fokal nörolojik semptomlar olarak tanımlanır[2]. Auralar en sık görsel olmakla birlikte, sıklık sırasıyla duysal, dil ve motor aura olarak görülmektedir[5]. 3 aydır 15 günden fazla başağrısı olan ve bu başağrılarının en az 8 günü migren tipinde olmasına kronik migren denmektedir[2].

Açlık, stres, menstrüasyon, hava durumu gibi faktörler migren atağını tetikleyici faktörlerdir[6]. 200 hastayla yapılan migren tetikleyicilerinin analizi çalışmasına göre yüzde 53,5 ile uyku bozuklukları ikinci sırayı almıştır[7]. Nitekim bazı çalışmalar migrenlilerin uyku kalitesinin migrenli olmayanlara göre daha kötü olduğunu ve kötü uyku kalitesinin artan atak sıklığı veya migrenin kronikleşmesi ile ilişkili olduğunu göstermektedir[8].

Migren, bozulmuş iş verimliliği ve yatak istirahati ihtiyacı ile ilişkilidir[9]. Eğitim, istihdam seçenekleri ve iş başarısı, öngörülemeyen ataklarla kısıtlanabilir[10]. Migreni olan kişiler baş ağrısı ihtimalinden dolayı bazı durumlardan kaçınabilir, sosyal planlar yapamayabilirler ve aile ilişkileri bozulur[11].

Migren atakları hastaların %90'ında işlevsel fonksiyonlarında bozulmaya neden olur. Hastaların %50'sini de yatak istirahatine mecbur bırakır[12]. Önemli bir

halk sağlığı problemi olan migren için akut atakları dindirmek ve önleyici tedaviler amaçlanmaktadır. Bu amaçla migrene spesifik ve nonspesifik birçok farmakolojik ajan bulunmaktadır. Fakat bu tedavilere yanıt veren hastalar genellikle popülasyonun yarısından azını temsil eder ve yanıt oranları çoğu çalışmada yaklaşık %40-50 aralığındadır. Ayrıca gereken dozlar dayanılmaz yan etkilere yol açabilir[13]. Nitekim başarılı önleyici tedavilerin, akut tedaviye yanıtı iyileştirebildiği, sakatlığı azaltabildiği, hastaların yaşam kalitesini ve uyku kalitesini iyileştirebildiği gösterilmiştir.[8, 14]. Bundan dolayı alternatif tedavi yöntemleri düşünülmüştür.

Periferik sinir blokları (PNB'ler), çeşitli birincil baş ağrısı bozukluklarının akut ve önleyici tedavisi için onlarca yıldır kullanılmaktadır[15]. PNB'ler için en yaygın kullanılan hedef büyük oksipital sinirdir. Biz de çalışmamızda migren tipi baş ağrısında büyük oksipital sinir bloğunun uyku ve yaşam kalitesi üzerine etkisini değerlendirmek amaçladık.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Migren**

#### **2.1.1. Migrenin Tanımı**

Migren, ataklar halinde ortaya çıkan, bulantı, fotofobi, fonofobi, kusma gibi şikâyetlerin eşlik edebileceği şiddetli zonklama ve tek taraflı baş ağrısı olarak tanımlanır[2]. Tek taraflı baş ağrısı şikâyeti hastalığın çarpıcı bir özelliğidir. Çünkü çoğu kişi başın bir yarısında ağrı hisseder. Bununla birlikte, bilateral ağrı da yaygındır ve başın ön ve arkasında meydana gelir. Ağrının doğası, eforla veya hareketle kötüleşen zonklamadır. Migren atakları genellikle orta veya şiddetlidir. Migren terimi Yunanca kökenlidir ve "başın yarısı" anlamına gelen hemikranias kelimesinden gelir[16]. Kişinin iş gücünde ve yaşam kalitesinde ciddi kayıplara sebep olur[17].

#### **2.1.2. Migrenin Epidemiyolojisi**

Migren, dünya çapında 1 milyardan fazla insanı etkileyen nörovasküler bir hastalıktır[18]. Migren, ölümcül olmamakla birlikte, önemli bir sakatlık nedenidir ve sakatlıkla yaşanan yaşam yılları açısından tüm hastalıklar arasında dünya çapında bel ağrısından sonra ikinci sırada yer almaktadır.[19]

Migren, genel popülasyonun yüzde 12 ila 15'ini etkileyen yaygın bir hastalıktır[19]. Migren prevalansını ırk, yaş ve cins gibi faktörler değiştirmektedir[20]. 1989'da yapılan Amerikan Migren Çalışması [21], Amerika Birleşik Devletleri'nde Uluslararası Baş Ağrısı Derneği (IHS) kriterlerine dayalı bir vaka tanımı kullanarak migren prevalansının nüfusa dayalı bir tahminini sağlayan ilk çalışmaydı. Bu çalışma, tahmini migrenli 23,6 milyon Amerikalı için, kadınların yaklaşık %18'inin ve erkeklerin de %6'sının migrenden muzdarip olduğunu ortaya koydu. Yine bu çalışmaya göre migren prevalansı yaşa göre değişmekle birlikte en yüksek oranda 35-45 yaş arasında görülüyordu.

Hane geliri düşük olanlarda ( yıllık geliri 10 000 doların altında ) ve beyazlarda siyahılara göre daha yüksek görülmüştür[9]. Bir meta-analiz, baş ağrısı ve migren prevalansının farklı coğrafi bölgeler arasında farklılık gösterdiğini, Avrupa'da Kuzey Amerika'dan biraz daha düşük, Asya ve Afrika'dan daha yüksek olduğunu göstermiştir [22]. Beyazlarda migren prevalansının daha yüksek olmasının kültürel

veya çevresel etkilerden ziyade migrene yatkınlıktaki genetik farklılıklar olabileceği öne sürülmüştür[23].

2012 yılında Ertaş ve arkadaşlarının ülkemize yönelik yapmış oldukları geniş tabanlı bir araştırmaya göre 1 yıllık migren prevalansı %16,4 olduğu tahmin edilmiş olup, bu oran kadınlarda % 26,4 erkeklerde %8,5 olarak bulunmuştur. Migren prevalansı 35-40 yaşındaki kadınlar arasında en yüksek bulunmuşken, erkekler arasında yaş gruplarında bu kadar büyük bir fark görülmemiştir[24].

### **2.1.3. Migrenin Genetiği**

Migrende kalıtımın önemi uzun zamandır bilinmektedir[25]. Genel toplum temelli bir çalışma, migrenli hastaların akrabalarında migren riskinin, migren olmayan kontrol deneklerinin akrabalarından üç kat daha fazla olduğunu bulmuştur[26].

Büyük ulusal kayıt tabanlı ikiz çalışmaları, monozigotik ikizlerde, dizigotik ikizlere kıyasla migren uyumunun tutarlı bir şekilde daha yüksek olduğunu doğrulamıştır. Araştırmacılar, poligenik çok faktörlü bir model kullanan böyle bir çalışmada, kalıtımın bir bireyin migrene yatkınlığının yüzde 40 ila 50'sinden sorumlu olduğunu tahmin ettiler[27]. Danimarka'da 4000 kişi içinden örnekleme yöntemiyle seçilen ve 44 probandda yapılan bir ailesel migren çalışmasına göre aurasız migrenin relatif riski birinci derece akrabalarda 1.86 oranında artış görülmüşken; auralı migrenin relatif riskinde 3,79 oranında artış görülmüştür[28]. Yaklaşık 30000 ikiz çiftinden oluşan büyük bir popülasyona dayalı ikiz çalışması, genetik ve çevresel faktörlerin neredeyse eşit derecede büyük bir katkısı olduğunu ortaya koydu[29].

Yapılan bu genetik temelli araştırmalara rağmen şu an için sadece migrenin küçük bir oranını oluşturan ailesel hemiplejik migrenin (familyal hemiplejik migren (FHM)) genleri bulunabilmiştir, fakat daha sık görülen aurasız migren tipinin genleri henüz ortaya konulamamıştır[30]. İki gözenekli bir potasyum kanalı olan ve TRSK y1 kodlayan KCNK18 geni ve kazein kinaz I izoformu deltasını kodlayan CSNK1D geni migrenin yaygın formları olan auralı ve aurasız migrenle ilişkilendirilmiştir[31, 32]. Bununla birlikte, migrendeki gen çalışmalarının bulguları genellikle sonraki raporlarda tekrarlanmamıştır. Örnek olarak, 5175'ten fazla migren hastası ve 13.972 kontrol deneği ile yapılan genom çapında ilişkilendirme çalışmalarından (GWAS) derlenen büyük bir veri setinde, 27 umut verici aday migren geninin sistematik olarak

yeniden değerlendirilmesi sonucunda, aday genlerin hiçbirinin istatistiksel olarak anlamlı eşige ulaşmadığını göstermiştir[33].

Nadir görülen bir migren tipi olan ailesel hemiplejik migren ( Familial Hemiplegic Migraine (FHM) ), şu an için bilinen Mendel tipi otozomal dominant kalıtım gösteren tek tiptir[34]. Ailesel hemiplejik migrenli hastaların hepsini olmasa da bazılarını ailesel hemiplejik migrenin ilk üç tipi oluşturur. İlgili gene göre numaralandırılmış kanalopatilerdir.FHM1 alt tipinde P/Q tipi kalsiyum kanalının alfa-1A alt birimini kodlayan 19p13 kromozomu üzerindeki *CACNA1A* genindeki missens mutasyon tanımlanmıştır[34].FHM2 alt tipi ise bir sodyum/potasyum ATPaz'ın katalitik bir alt birimini kodlayan kromozom 1q23 üzerindeki *ATP1A2* genindeki mutasyonla ilişkilidir[35]. Belirtilen bu iki gende de mutasyon bulunmayan FHM3 tipinde ise beyin sodyum kanalının transmembran alfa alt birimini kodlayan kromozom 2q24 üzerindeki *SCN1A* geninde mutasyon saptanmıştır[36]. Belirtilen ailesel hemiplejik migren türleri, vakaların yalnızca küçük bir bölümünü oluşturur. Mevcut en iyi kanıt, FHM'li 44 aileyi içeren 2007'de Danimarka'da yapılan bir popülasyon temelli çalışmadan gelmektedir. Bu çalışmada *CACNA1A* veya *ATP1A2* genlerindeki mutasyonlar, ailelerin yalnızca yüzde 14'ünde bulundu ve hiçbir *SCN1A* mutasyonu tespit edilememiştir[37].

Hemiplejik migrenli 697 hastanın 2022 analizinde, PRRT2'de varyasyonlara sahip olan yüzde 17'si dahil olmak üzere 105 hastada patolojik varyantlar bulundu. Bu hastaların hiçbirinde *CACNA1A*, *ATP1A2* veya *SCN1A* genlerinde patolojik varyantlar yoktu. Bu veriler, PRRT2'deki varyantların dördüncü bir FHM tipini temsil edebileceğini göstermektedir[38].

#### **2.1.4. Migrenin Patofizyolojisi**

Migrenin tüm evrelerinde gözlenen çeşitli semptomlar ve nörolojik rahatsızlıklar karmaşık ve geniş kapsamlıdır. Son otuz yılda, periferik ve merkezi yollar ve ilgili nöropeptitler, nörotransmitterler ve ilgili reseptörler daha keskin bir şekilde odak haline geldi[39]. Migren atağının çeşitli evrelerinin altında yatan mevcut bilgileri ve önerilen mekanizmalar araştırılmaktadır. Henüz tek bir teori veya hipotez, migrende meydana gelen tüm fenomenleri açıklayamamıştır[40].

## 1.FAZ: PREMONİTORY

Migrenin premonitory fazı, migren baş ağrısından 3 gün önce başlayabilir ve bazı hastaların migren baş ağrısını başlamadan 12 saat öncesine kadar doğru bir şekilde tahmin etmelerine olanak tanır[41]. Bu evrede yaşanan yorgunluk, ruh hali değişiklikleri, esneme, kas hassasiyeti ve fotofobi gibi yaygın semptomlar, bir atağın erken evrelerinde hipotalamus, beyin sapı, limbik sistem ve belirli kortikal alanların tutulumuna işaret eder[42].

Fonksiyonel beyin görüntüleme çalışmaları, premonitory fazı sırasında hipotalamusun dahil olduğuna dair kanıt sağlar. Gliseril trinitrat kaynaklı migren atakları olan hastalarda nöronal aktivitenin bir belirteci olarak serebral kan akışını kullanan bir pozitron emisyon tomografi çalışmasında, premonitory faz aşamasında posterolateral hipotalamusun yanı sıra orta beyin tegmental alanı, periakvaduktal gri, dorsal pons ve çeşitli ponslarda aktivasyonlar bulunmuş[42].

Bir başka çalışmada, interiktal fazda (migren atakları arasındaki dönem) fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme kullanıldı. Görüntüleme, sağlıklı kontrollere kıyasla migrenli hastalarda ağrı iletimi ve otonomik fonksiyonla ilgili hipotalamus ve beynin alanları arasında daha güçlü fonksiyonel bağlantılar ortaya çıkardı. Bu durum, interiktal ve premonitory fazlarda yaşanan bazı otonomik semptomları açıklayabilir[43].

Migrenin erken evresinde hipotalamusun dahil olduğuna işaret eden kanıtlarla, hipotalamusun bir atak sırasında ağrı iletimini kolaylaştırmada veya güçlendirmede önemli bir rol oynayabileceği varsayılmıştır. Bu mekanizma için iki ana teori mevcuttur; ilki artan parasempatik tonusun meningeal nosiseptörleri aktive ettiğini, diğeri ise trigeminal nukleus kaudalis'ten (TNC) ağrı işlemede yer alan supratentoryal yapılara nosiseptif sinyallerin modülasyonunu içerir[44, 45].

### **Artan Parasempatik Aktivite ile Meningeal Nosiseptörlerin Aktivasyonu**

Migrenin bulantı, kusma ve susuzluk gibi birçok özelliğinin yanı sıra gözyaşı, burun tıkanıklığı ve burun akıntısı gibi kraniyal otonomik semptomlar, merkezi sinir sisteminde (CNS) değişen otonomik fonksiyonun göstergesidir[46]. Stres gibi, uyanma gibi, fizyolojik veya duygusal homeostazdaki diğer değişiklikler gibi migren tetikleyicilerinin de artan parasempatik tonus yoluyla nosiseptif yolları aktive etmesi

önerilerden birisidir[44]. Stresle migrenin provoke edilmesinde başka yollar da rol oynayabilir. Norepinefrin salınımını içeren meninkslere sempatik çıkışın, dural afferentler ve dural fibroblastlar üzerindeki eylemler yoluyla pronosiseptif sinyalleme katkıda bulunduğu prelinik modellerde gösterilmiştir[47]. Stres kaynaklı kortikotropin salgılatıcı hormon ve dinorfin salınımına yanıt olarak kappa-opioid sisteminin aktivasyonu da, stres kaynaklı migrende rol oynayabilir[48].

Superior tükürük çekirdeğindeki preganglionik parasempatik nöronlara yansıyan ağları içeren bu fizyolojik mekanizmalar, meninkslere ve meningeal kan damarlarını innerve eden parasempatik efferentler içinde bulunan nöropeptid vericilerinin salınması yoluyla periferik nosiseptör aktivasyonu ile sonuçlanabilir[44].

### **Döngüsel Beyin Sapı Aktivitesi ile Talamustan Kortekse Nosiseptif Sinyallerin Modülasyonu ve Eşik Seti**

Talamusa ulaşan nosiseptif trigeminovasküler sinyaller, hipotalamik ve beyin sapı nöronlarından uyarıcı ve inhibe edici nöropeptidlerin/nörotransmitterlerin salınmasıyla modüle edilebilir[49]. Bu nörotransmitterlerin dengesi, röle trigeminovasküler nöronların uyarılmasını düzenler. Nörotransmitter uyarıcı ise, talamik trigeminovasküler nöronların uyarılmasını patlama modundan tonik moda kaydırabilir; nörotransmitter engelleyici ise, tonik moddan patlama moduna geçiş olur[45].

Premonitory fazının baş ağrısı fazına geçip geçmediği, döngüsel beyin sapı aktivitesinin mevcut sirkadiyen fazı tarafından da belirlenebilir[50]. Döngüsel beyin sapı aktivitesi yüksekse, nosiseptif trigeminovasküler sinyallerin iletimi için eşik yükseltilir ve nosiseptif sinyaller inhibe edilir. Döngüsel beyin sapı aktivitesi düşükse, nosiseptif sinyallerin iletimi için eşik düşürülür ve bu nedenle migren baş ağrısı oluşabilir[51]. Bu, büyük ölçüde sıklık beyin sapı ritminin mevcut aşamasına ve trigeminovasküler nosiseptif sinyallerin modülasyon derecesine bağlı olabileceğinden, özdeş migren tetikleyicilerinin (hem dış hem de iç) neden her zaman bir atağa neden olmadığını kısmen açıklayabilir[49].

## **2.FAZ: AURA**

En yaygın aura semptomları görme bozukluklarıdır; bununla birlikte, diğer yaygın semptomlar arasında duyuşsal, konuşma/dil ve motor bozuklukların yanı sıra yüksek kortikal fonksiyonun bozulması da yer alır[52].

### **Kortikal Yayılan Depresyonun (CSD) Başlaması ve Yayılması**

CSD'nin migrenin nörofizyolojik korelasyonu olduğu düşünülür ve ilk olarak 1944'te Aristides Leao tarafından tanımlanmıştır[53]. Aura semptomlarının başlaması ve ilerlemesi ile aynı zamana denk gelen 30 dakikaya kadar kortikal aktivitenin inhibisyonunu takip eden nöronal ve glial hücre membranlarında yavaş yavaş (2-6 mm/dak) yayılan bir depolarizasyon dalgası ile karakterizedir[52]. Bu yayılan depresyon dalgası aynı zamanda bir hiperemi dalgası ve ardından uzun bir kortikal oligemi fazı ile ilişkilidir[54].

CSD'nin yayılması hala tam olarak anlaşılmamıştır ve birkaç hipotez mevcuttur. Başlangıçta, K<sup>+</sup> veya glutamatın interstisyel difüzyonunun CSD'nin yayılmasına yol açtığı düşünülüyordu, ancak daha sonraki hipotezler, yayılmanın glial hücreler veya nöronlar arasındaki boşluk kavşakları aracılığıyla gerçekleştiğini öne sürüyor[55]. Hayvan çalışmalarından elde edilen artan kanıtlar, CSD'nin trigeminal nosisepsiyonu aktive edebileceği ve böylece baş ağrısı mekanizmalarını tetikleyebileceği varsayımını desteklemektedir[52].

## **3.FAZ: BAŞ AĞRISI**

Migren baş ağrısının karakteristik zonklayıcı ağrısının, trigeminovasküler yol aktivasyonunun sonucu olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir. Trigeminovasküler yolun anatomisi ve fizyolojisi iyi açıklanmıştır. Migrende görülen ağrının dağılımını açıklar[49].

### **Trigeminovasküler Yolun Aktivasyonu**

Migrenin patofizyolojisi, trigeminal ganglion ve üst servikal dorsal köklerden kaynaklanan küçük kalibreli psödonipolar duyu nöronlarından oluşan trigeminovasküler sistemin aktivasyonunu içerir[56]. Bu duyuşsal nöronlar, büyük serebral damarları, pial damarları, dura mater ve büyük venöz sinüsleri innerve eder. Ön yapıların innervasyonunun çoğu, üst servikal köklerin arka yapılarına daha büyük katkısı ile trigeminal sinirin oftalmik bölünmesi yoluyla olur.

Trigeminal ganglionun stimülasyonu, P maddesi, kalsitonin geni ile ilişkili peptit (CGRP) ve nörokinin A dahil olmak üzere vazoaktif nöropeptitlerin salınımı ile sonuçlanır[57]. Bu nöropeptitlerin salınımı, nörojenik inflamasyon süreci ile ilişkilidir. Bu steril inflamatuvar yanıtın iki ana bileşeni vazodilatasyon (CGRP güçlü bir vazodilatördür) ve plazma protein ekstrasvazasyonudur.

Nörojenik inflamasyonun migren ağrısının uzamasında ve şiddetlenmesinde önemli olduğu düşünülmektedir. Kronik migrenli hastaların beyin omurilik sıvısında yüksek vazoaktif nöropeptit seviyeleri bulunmuştur, bu hastalarda trigeminovasküler sistemin kronik aktivasyonunu düşündürür[58].

### **Periferik Duyarlılık**

Endojen araçlar tarafından aktive edildikten sonra, periferik trigeminovasküler nöronlar dural uyaranlara karşı duyarlı hale gelirler, yani yanıt eşikleri azalır ve yanıtlarının büyüklüğü artar. Migrenin karakteristik zonklayıcı ağrısından ve ağrının eğilmek veya öksürmekle şiddetlenmesinden periferik duyarlılaşmanın sorumlu olduğu düşünülmektedir[49]. Duyusal stimülasyona karşı artan bu duyarlılığın, birincil afferent lifler ve/veya merkezi nöronlardaki aşırı tepkiden kaynaklandığı düşünülmektedir[52]. Periferik trigeminovasküler nöronların aktivasyonunu ve sensitizasyonunu destekleyen kesin inflamatuvar mediatörler tam olarak anlaşılmamıştır[52]. Sıçanlarda trigeminovasküler aktivasyon çalışmaları, mast hücre degranülasyonunun dural nosiseptörlerin uzun süreli aktivasyonunu ve sensitizasyonunu ürettiğini göstermiştir[59]. Birkaç hayvan çalışması, periferik sensitizasyonun başlatılması ve sürdürülmesinde CGRP salınımını içerir. Sıçanların pençelerine tekrarlanan CGRP enjeksiyonu ile ilgili bir çalışmada, periferik duyarlılaşmanın bir sonucu olarak zararlı bir mekanik uyarana tepki eşiği önemli ölçüde düşürülmüştür[60].

### **Santral Duyarlılık**

TCC ve talamik çekirdeklerdeki santral trigeminovasküler nöronların duyarlılığı, sefalik ve ekstrasefalik allodiniden sorumludur. Duyarlılık, spontan nöronal aktivitede bir artışa ve zararsız sefalik ve ekstrasefalik uyaranlara yüksek tepkiye neden olur. Spinal trigeminal çekirdekdeki hassasiyetten kaynaklanan sefalik allodini, kafa derisi ve sefalik kas hassasiyeti belirtilerini, 30-60 dakika içinde gelişen, yaklaşık 120 dakika sonra maksimuma ulaşan dokunmadan kaçınmayı içerir. Talamik

duyarlılık yaklaşık 2-4 saat sonra gelişir ve ekstraselüler allodinin sorumludur[49]. Kutanöz allodininin migren progresyonu için bir risk faktörü olabileceğine dair kanıtlar vardır[61]. Bunun, merkezi trigeminovasküler yolların tekrarlayan aktivasyonu ve duyarlılaşması ve nihayetinde kalıcı merkezi duyarlılaşma yoluyla meydana gelebileceği ve kronik migren geliştirme riskini yükselttiği düşünülmektedir[62].

### **Kalsitonin Geni İle İlişkili Peptidin Rolü**

Kalsitonin geni ile ilişkili peptid, trigeminal ganglion sinirlerinde eksprese edilen ve serebral ve dural damarların güçlü bir vazodilatörü olan 37 amino asitli bir nöropeptiddir[63]. CGRP, migren patofizyolojisinde anahtar bir role sahiptir. İntrakraniyal damarlardan merkezi sinir sistemine trigeminovasküler ağrı geçişine ve ayrıca nörojenik inflamasyonun vazodilatör bileşenine aracılık ediyor gibi görünmektedir[64]. Trigeminal ganglionun stimülasyonu, CGRP salınımını indükler ve CGRP infüzyonu migrenli hastalarda migren atağını tetikleyebilir[65]. Bir çalışma, migren atakları sırasında dış juguler venöz kanda CGRP düzeylerinin yükseldiğini bulmuştur[66]. Bir başkası, migren hastalarında serotonin 1b/1d reseptör agonisti sumatriptanın verilmesini takiben yükselmiş CGRP düzeylerinin normale döndüğünü bulmuştur; bu, triptanların CGRP salınımını en azından kısmen bloke ederek migreni kontrol etmede etkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu ve diğer veriler, CGRP salınımının migren baş ağrısında önemli bir modülatör rol oynadığını ortaya koymuştur[64].

## **2.1.5. Migren Tam Kriterleri ve Sınıflandırması**

### **I. Tetikleyici Faktörler**

Migren tetikleyicisi, maruz kalma veya geri çekilme üzerine akut migren baş ağrısının gelişmesine yol açan herhangi bir faktördür. Tetikleyiciler davranışsal, çevresel, bulaşıcı, diyet, kimyasal veya hormonal olarak kategorize edilebilir[67].

#### **Migren Tetikleyicileri:**

##### **Davranışsal**

-Açlık

-Duygular

-Uyku bozuklukları

-Stres

-Egzersiz

### **Çevresel**

-Parlak ışık/görsel uyaran

-Kokular

-Hava değişiklikleri

-Sigara içmek

### **Diyet**

-Kafeinli içecekler

-Alkollü içecekler

-Eskitilmiş peynirler

-Çikolata

-Dondurma

### **Kimyasal**

-Monosodyum glutamat

-Tiramin

-Nitratlar

-Aspartam

### **Hormonal**

-Menstrüasyon

-Oral kontraseptifler

-Doğum

-Gebelik

## II. Migrenin Klinik Özellikleri

Migren, tekrarlayan atakların bir bozukluğudur. Ataklar, birkaç saat ile günler arasında meydana gelen bir dizi olayla ortaya çıkar. Tipik bir migren atağı prodrom, aura, baş ağrısı ve postdrom olmak üzere dört aşamada ilerler[68].

- **Prodrom Evresi**

Prodrom, migrenli hastaların yüzde 77'sinde görülebilen, baş ağrısının başlangıcından 24 ila 48 saat önce ortaya çıkan afektif veya vejetatif semptomlardan oluşur. Sıklıkla bildirilen prodromal semptomlar arasında artan esneme, öfori, depresyon, sinirlilik, yemek yeme isteği, kabızlık ve boyun sertliği bulunur[69].

- **Aura Evresi**

Migrenli kişilerin yaklaşık yüzde 25'i, migren aurası olarak adlandırılan ikinci aşamada bir veya daha fazla fokal nörolojik semptom yaşar. Geleneksel öğretisi, migren aurasının genellikle baş ağrısından önce geldiğidir. Bununla birlikte, ileriye dönük veriler, migrenli hastaların çoğunun aura fazı sırasında baş ağrısı yaşadığını göstermektedir[70].

Tipik migren auraları, kademeli gelişim, bir saatten uzun olmayan süre, pozitif ve negatif özelliklerin bir karışımı ve tam tersine çevrilebilirlik ile karakterize edilir[71]. Pozitif semptomlar, merkezi sinir sistemi nöronlarından aktif deşarjı gösterir. Tipik pozitif semptomlar görsel (parlak çizgiler, şekiller, nesnelere), işitsel (kulak çınlaması, sesler, müzik), somatosensoriyel (yanma, ağrı, parestezi) veya motor (sarsıntı veya tekrarlayan ritmik hareketler) olabilir. Negatif belirtiler, görme, işitme, hissetme veya vücudun bir bölümünü hareket ettirme yeteneği gibi işlev kaybı veya yokluğuna işaret eder. Auralar çoğunlukla görseldir ancak duyuşal, sözel veya motor rahatsızlıklar da olabilir[72].

**Görsel Aura:** Görsel bir aura, klasik olarak, genellikle görsel fiksasyon noktasının hemen lateralinde küçük bir görsel kayıp alanı olarak başlar. Parlak bir nokta olarak veya bir görme kaybı alanı olarak görünebilir. Takip eden beş dakikadan bir saate kadar, görme bozukluğu bir kadrana veya yarım görüş alanını kapsayacak şekilde genişler. Genişleyen kenar boşluğu boyunca, genellikle geometrik şekiller veya zikzak çizgiler görünür. Ortaçağ kalesinin duvarlarını anımsatmasından dolayı isimlendirilen 'fortifikasyon spektrumu' en spesifik migren aurası olarak kabul

edilebilir. Pozitif görsel fenomen, orak veya C-şeklili alabilir, zamanla periferik görme alanına doğru genişleyerek arkalarında bir skotom veya tam görme kaybı alanı bırakabilir[72, 73].

**Duyusal Aura:** Duyusal aura da yaygındır ve tipik olarak görsel aurayı dakikalar içinde takip eder, ancak görsel aura olmadan da ortaya çıkabilir. Duyusal aura genellikle bir uzuvda veya yüzün bir tarafında karıncalanma olarak başlar. Karıncalanma hissi yüzün bir tarafında veya uzuvda aşağı doğru hareket eder ve ardından bir saate kadar sürebilen uyuşukluk kalır. Duyusal aura ağız içinde de hareket ederek bukkal mukozayı ve dilin yarısını etkileyebilir. Pozitif semptomların (parıldama veya karıncalanma) yavaş yayılması ve ardından negatif semptomlar (skotom veya uyuşukluk) migren aurası için karakteristik özelliktir ve iskemik bir olay için tipik değildir[72, 73].

**Dil Aurası:** Görsel ve duyuşsal auralardan daha az görülür. Hafif ifade güçlüklerinden parafazi ve disfaziye kadar uzanabilen geçici sorunlar görülebilir[72].

**Motor aura:** Auraların en nadir tipi olan motor aura da uzuvlar ve muhtemelen vücudun bir tarafındaki yüz zayıflar. Motor auranın genetik temeli ile ilgili bilgiler nedeniyle, diğer aura formlarından ayrılmış ve hemiplejik migren olarak sınıflandırılmıştır[72].

**Baş ağrısı olmayan aura:** Asefaljik migren olarak da bilinen baş ağrısız migren aurası baş ağrısının eşlik etmediği izole aura olarak kendini gösterir. Baş ağrısı olmaksızın migren aurasının 50 yaşından sonra başlamasına geç yaşam migren eşlikleri denir[74]. En yaygın semptomlar görsel auralardır, bunu duyuşsal auralar (parestezi), konuşma bozuklukları ve motor auralar (zayıflık veya felç) izler[72]. En yaygın görünüm şekli, birkaç dakika içinde geçici nörolojik defisitlerin yayılması ve bir semptomdan diğerine seri ilerleme ile aura semptomlarının kademeli olarak gelişmesidir.

- **Baş ağrısı Evresi**

Migrenin baş ağrısı her zaman olmasa da sıklıkla tek taraflıdır ve özellikle yoğunluk arttıkça zonklayıcı veya pulsatil bir karakterdedir. Atak şiddeti bir ila birkaç saat arasında arttığı için hastalar sıklıkla mide bulantısı ve bazen de kusma yaşarlar. Birçok kişi, ataklar sırasında fotofobi veya fonofobi bildirir ve bu tür migren

hastaları karanlık, sessiz bir odada uzanarak rahatlama arar. Yetişkinlerde, tedavi edilmeyen bir baş ağrısı 4-72 saat kadar sürebilir. Fiziksel aktivite ve kafa içi basıncı artıran öksürme, hapşırma, öne eğilme gibi durumlar ağrının şiddetlenmesine neden olur. Ozmofobi ve kutanöz allodini gibi ek migren özellikleri ataklar sırasında ortaya çıkabilir[68].

- **Postdrom (ağrı sonrası) Evresi:**

Baş ağrısının spontan zonklaması düzeldiğinde, hasta, ani baş hareketlerinin geçici olarak önceki baş ağrısının bulunduğu yerde ağrıya neden olduğu postdromal bir faz yaşayabilir. Postdrom sırasında, bazıları hafif bir sevinç veya öfori hissi bildirir de, hastalar genellikle bitkin hissederler[4].

### **III. Migrenin Sınıflandırılması:**

Migren sınıflandırılması ICHD-3 (The International Classification of Headache Disorders 3rd edition) de aşağıdaki şekilde sınıflandırılmıştır.

#### **A. Migren**

##### **(1) Aurasız migren**

##### **(2) Auralı migren**

###### **(a) Tipik auralı migren**

###### **(i) Tipik başağrılı aura**

###### **(ii) Tipik başağrısız aura**

###### **(b) Beyin sapı auralı migren**

###### **(c) Hemiplejik migren**

###### **(i) Familyal hemiplejik migren (FHM)**

###### **1. Familyal hemiplejik migren tip 1 (FHM1)**

###### **2. Familyal hemiplejik migren tip 2 (FHM2)**

###### **3. Familyal hemiplejik migren tip 3 (FHM3)**

###### **4. Familyal hemiplejik migren tip, diğer lokuslar**

###### **(ii) Sporadik hemiplejik migren**

###### **(d) Retinal migren**

##### **(3) Kronik migren**

##### **(4) Migren komplikasyonları**

###### **(a) Migren statusu**

- (b) Enfarktsız uzamış aura
- (c) Migrenöz enfarkt
- (d) Migren aurasının başlattığı nöbet

**(5) Olası migren**

- (a) Olası aurasız migren
- (b) Olası auralı migren

**(6) Migrenle ilişkili epizodik sendromlar**

- (a) Tekrarlayıcı gastrointestinal bozukluk
  - (i) Siklik kusma sendromu
  - (ii) Abdominal migren
- (b) Benign Paroksizmal vertigo
- (c) Benign Paroksizmal tortikolis

**Aurasız Migren Tanı Kriterleri**

**I.** B'den D'ye kadar olan kriterleri karşılayan en az beş atak

**II.** 4 ila 72 saat süren baş ağrısı atakları (tedavi edilmemiş veya tedavi edilememiş)

**III.** Baş ağrısı aşağıdaki özelliklerden en az ikisine sahip olması

- Tek taraflı yerleşim
- Zonklayıcı karakter
- Orta veya şiddetli ağrı yoğunluğu

Rutin fiziksel aktivite ile şiddetlenme veya bunlardan kaçınmaya neden olma (örneğin yürüme veya merdiven çıkma)

**IV.** Baş ağrısı sırasında aşağıdakilerden en az biri:

- Mide bulantısı, kusma veya her ikisi
- Fotofobi ve fonofobi

**V.** Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaz

## **Auralı Migren Tanı Kriterleri**

**I.** B ve C kriterlerini karşılayan en az iki atak

**II.** Aşağıdaki tamamen geri dönüşümlü aura semptomlarından biri veya daha fazlası:

- Görsel
- Duyusal
- Konuşma ve/veya lisan bozukluğu
- Motor
- Beyin sapı
- Retinal

**III.** Aşağıdaki altı özellikten en az üçü:

- En az bir aura semptomunun 5 dakika veya daha uzun sürede ortaya çıkması
- Arka arkaya iki veya daha fazla semptom ortaya çıkması
- Her bir aura semptomunun 5 ila 60 dakika sürmesi
- En az bir aura semptomunun tek taraflı olması
- En az bir aura semptomu pozitif bulgu olması
- Baş ağrısının aura ile eşzamanlı olması veya auradan sonraki 60 dakika içinde başlaması.

**IV.** Başka bir ICHD-3 teşhisi ile daha iyi açıklanamaz

ICHD-3 kriterlerine göre tipik auralı migren, görsel, duyusal ve/veya konuşma/dil semptomlarından oluşan ancak motor, beyin sapı veya retina semptomları olmayan auralı migren kriterlerini karşılayan atakları gerektirir[71]. Aura motor güçsüzlük içerdiğinde, bozukluk hemiplejik migren olarak teşhis edilir. Aura semptomları beyin sapından kaynaklandığında, bozukluk beyin sapı auralı migren olarak teşhis edilir. Aura, belgelenmiş monoküler görsel fenomeni içerdiğinde bozukluk retina migreni olarak teşhis edilir.

## **Beyin sapı Auralı Migren Tanı Kriterleri**

**I.** B ve C kriterlerine uyan en az 2 atak

**II.** Tam düzelen aşağıdaki beyin sapı semptomlarından en az ikisinin görülmesi ve motor ve retinal semptonların görülmemesi.

- Dizartri
- Vertigo
- Tinnitus
- Hipoakuzi
- Diplopi
- Ataksi (duyusal defisitle ilişkilendirilmeyen)
- Uyanıklık düzeyinde azalma (GKS<13)

**III.** Aşağıdaki altı özellikten en az üçü:

- En az bir aura semptomunun 5 dakika veya daha uzun sürede ortaya çıkması
- Arka arkaya iki veya daha fazla semptom ortaya çıkması
- Her bir aura semptomunun 5 ila 60 dakika sürmesi
- En az bir aura semptomunun tek taraflı olması
- En az bir aura semptomu pozitif bulgu olması
- Baş ağrısının aura ile eşzamanlı olması veya auradan sonraki 60 dakika içinde başlaması.

**IV.** Başka bir ICHD-3 teşhisi ile daha iyi açıklanamaz.

## **Hemiplejik Migren Tanı Kriterleri**

**I.** B ve C kriterlerine uyan en az 2 atak

**II.** Aura semptomlarının aşağıdakilerin ikisini de karşılaması

- Tamamen normale dönen motor güç kaybı
- Tamamen normale dönen görsel, duyuşal ve/veya konuşma/dil semptomları

**III.** Aşağıdaki altı özellikten en az üçü:

- En az bir aura semptomunun 5 dakika veya daha uzun sürede çıkması

- Arka arkaya iki veya daha fazla semptom ortaya çıkması
- Her bir aura semptomunun 5 ila 60 dakika sürmesi
- En az bir aura semptomunun tek taraflı olması
- En az bir aura semptomu pozitif bulgu olması
- Baş ağrısının aura ile eşzamanlı olması veya auradan sonraki 60 dakika içinde başlaması

### **Kronik Migren Tanı Kriterleri**

**Tanım:** Ayda en az sekiz gün migren baş ağrısının özelliklerini taşıyan, üç aydan uzun süredir ayda 15 veya daha fazla gün ortaya çıkan baş ağrısı.

**I.** Üç aydan uzun süredir ayda 15 veya daha fazla gün baş ağrısı (gerilim tipi ve/veya migren benzeri) ve B ve C kriterlerini karşılayan

**II.** Aurasız migrenin ölçütlerinden B-D kriterlerinin ve/veya auralı migrenin ölçütlerinden B-C kriterlerini karşılayan minimum beş tane atak geçirmiş olmak

**III.** Üç aydan fazla bir süre boyunca ayda sekiz gün veya daha fazla aşağıdakilerden herhangi birini yerine getirmek:

- Aurasız migrenin C- D ölçütleri
- Auralı migrenin B-C ölçütleri
- Hasta tarafından migrenin başlangıcında olduğuna inanılır ve triptan veya ergot türevi ile rahatlar.

**IV.** Başka bir ICHD-3 teşhisi ile daha iyi açıklanamaz

### **2.1.6. Migren Tedavisi**

Migren tedavisi ilaç ve ilaç dışı tedavi olmak üzere ikiye ayrılır[75].

#### **2.1.6.1. İlaç Dışı Tedavi**

**A. Bilgilendirme:** Hastayı hastalığın klinik gidişatı, belirtileri ve tedavisi hakkında bilgilendirmektir.

**B. Yaşam şeklinin düzenlenmesi:** Egzersiz, düzenli uyku ve beslenme, relaksasyon teknikleri uygulamak

**C. Tetikleyici faktörlerden kaçınma:** Tetikleyici faktörler değişebilmekle birlikte, hastanın tetikleyici faktörlerinin farkında olması ve bunlardan kaçınması gerekmektedir.

### **2.1.6.2. İlaç Tedavisi**

Akut atak tedavisi ve profilaktik tedavi olarak ikiye ayrılır.

#### **A. Akut atak tedavisi**

##### **I. Basit ve kombine analjezikler ve NSAİİ**

Nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar(NSAİİ), triptanlardan daha az maliyetlidir ve daha kolay temin edilebilir. Antiemetik ajanlarla birlikte uygulanan oral NSAİİ'lerin etkinliğinin, oral triptanlarıkiyle karşılaştırılabilir olduğu ileri sürülmektedir[76]. Asetaminofen, NSAİİ'lerden daha az etkili olarak kabul edilir, ancak iyi tolere edilir. Son zamanlarda, oral solüsyon için toz haline getirilmiş bir diklofenak potasyum formunun, migrenin akut tedavisi için etkili olduğu gösterilmiştir[77]. Ketorolak, migrenin akut tedavi yönetiminde sıklıkla IV enjeksiyonla kullanılır. Böbrek toksisitesi endişesi nedeniyle doz sınırlıdır[78]. Bu grup ilaçlara kolay ulaşılabilmesi, tolerans gelişmesi ve bu grup ilaçların verdikleri öforik hal nedeniyle özellikle de kombine preparatların sık kullanılmasına dikkat edilmelidir. Üç aydan daha fazla süre boyunca, kombine preparatların ayda 10 ve diğer NSAİİ'lerin 15 günden fazla süreyle alınması durumunda ilaç aşırı kullanım başağrısı akla gelmelidir[79].

İlaç ismi	Doz/mg	Yan etkileri
Aspirin	650-1000	Dispepsi, ülser/kanama, bulantı, diyare, interstisyel nefrit, nefrotik sendrom, akut tübüler nekroz, kanama süresinde uzama
İbuprofen	400-1200	
Naproksen	750-1000	
Deksketoprofen	50	
Diklofenek	50-100	
Ketoprofen	30/IV 60/IM	
Etodolak	400-800	
Asetaminofen	1000	

Tablo 2. 1. Basit ve kombine analjezikler ve NSAİİ'lerin önerilen doz ve yan etkileri

## II. Migrene spesifik ilaçlar

### a. Triptanlar

Serotonin 1b/1d agonistleri (triptanlar) migrenin akut tedavisi için etkilidir[80]. Triptanlar özellikle migreni tedavi etmek için geliştirilmiştir[81]. Triptan seçimi kişiselleştirilmelidir; farklı farmakolojik özellikler ve dağıtım yolları seçime rehberlik edebilir. Bir triptana iyi yanıt vermeyen hastalar diğerine yanıt verebilir[82]. Triptanların migrenli çoğu hasta için güvenli ve etkili olduğu kanıtlanmıştır[83]. İlaç aşırı kullanımı baş ağrısını önlemek için tüm triptanlar ayda en fazla 10 gün kullanımla sınırlandırılmalıdır. Sınırlı kanıtlara dayanarak, hemiplejik migren, baziler migren, iskemik inme, iskemik kalp hastalığı, Prinzmetal anjina, kontrolsüz hipertansiyon ve gebelik hastalarında triptanlardan kaçınılması önerilmektedir[84].

İlaç ismi	Doz/mg	Kullanım şekli	Kontrendikasyonlar
Sumatriptan	50	Oral	Serebrovasküler Hastalık, periferik damar hastalığı, prinzmetal anjina, kontrolsüz Hipertansiyon(HT), gebelik, baziler ve hemiplejik migren, son 24 saatte ergo kullanımı
Zolmitriptan	2,5	Oral	
Eletriptan	40	Oral	
Naratriptan	2,5	Oral	
Rizatriptan	10	Oral	
Sumatriptan	20	Nazal	Ek olarak nazal kullanımda nezle, gribal enfeksiyon, sinüzitis
Zolmitritan	2,5	Nazal	
Sumatriptan	6	Subkutan	

Tablo 2. 2. Triptanların önerilen doz, kullanım şekilleri ve kontrendikasyonları

### b. Ergotamin

Ergotamin ve türevleri, serotonin reseptör agonizmlerinde triptanlardan daha az spesifiktir ve daha fazla yan etkiye sahiptirler. Bu durumu da muhtemelen diğer birçok reseptör ile etkileşime girmesi açıklar[85]. Ergotların klinik kullanımı için kontrendikasyonlar arasında koroner, serebral ve periferik vasküler hastalık, hamilelik, böbrek veya karaciğer yetmezliği, kontrolsüz hipertansiyon, sepsis, aşırı duyarlılık reaksiyonları, baziler veya hemiplejik migren bulunur ve uzamış auralı migrende kullanım konusunda dikkatli olunmalıdır[86]. Dihidroergotamin hala çok faydalı bir ilaçtır ve intranazal ve subkutan olarak kullanılabilir, ancak zayıf emilim nedeniyle akut tedavi için oral formda mevcut değildir[87]. Oral yoldan verilen ergotamin tartaratın sadece kafein veya kafein ve asetaminofen ile birlikte olan formları vardır[75].

<b>İlaç</b>	<b>Doz/mg</b>	<b>Yan etki</b>
Ergotamin tartarat + kafein + parasetamol	0,5-2	<b>Akut:</b> Bulantı ve kusma, kramplar, tremor, angina pektoris, parestezi <b>Kronik:</b> Ekstremitelerde ağrı, periferik ve serebral vazokonstriksiyon, HT, taşikardi, renal bozukluk, ilaç aşırı kullanım başağrısı

Tablo 2. 3 Ergotamin tartaratın özellikleri

### **III. Nöroleptikler/Antiemetikler**

Tek başına veya kombinasyon halinde kullanılan dopamin D2 reseptör antagonistleri, migrenle ilişkili mide bulantısına ek olarak baş ağrısı ağrısını tedavi edebilir[88]. Proklorperazin, tek başına veya triptanlar veya NSAİİ'ler ile kombinasyon halinde akut migrende etkili olabilir. Metoklopramid, diğer oral ajanların daha iyi emilmesini sağladığı gibi aynı zamanda baş ağrısı ağrısı için de etkili olabilir. Aspirin veya asetaminofen ile kombinasyon halinde etkinliği 100 mg sumatriptaninkine eşit olabilir[89].

<b>İlaç</b>	<b>Doz/mg</b>	<b>Yan etki</b>	<b>Kontrendikasyonları</b>
Metoklopromid	10-20	Sedasyon, huzursuzluk, akatzizi, akut distonik reaksiyonlar	Gebelik, epilepsi, çocuklar
Trimetobenzamid	100-200		
Domperidon	10	Baş ağrısı, baş dönmesi, ağız kuruluğu, Q-T aralığında uzama	GİS kanama, ileus, gebelik, emzirme

Tablo 2. 4. Antiemetik ilaçlar doz, yan etki ve kontrendikasyonları

<b>İlaç</b>	<b>Doz/mg</b>	<b>Yan etki</b>	<b>Kontrendikasyonları</b>
Klorpromazin	12,5-25	Hipotansiyon, taşikardi, aritmi, baş dönmesi, görme bozukluğu, istem dışı hareket bozuklukları	Hipotansiyon, epilepsi
Proklorbenazin	5	Sedasyon, huzursuzluk, akatzizi, akut distonik reaksiyonlar	Gebelik, epilepsi, çocuklar
Haloperidol	5	Sedasyon, huzursuzluk, akatzizi	Gebelik, çocuk hasta

Tablo 2. 5. Nöroleptiklerin doz, yan etki ve kontrendikasyonları

#### IV. Opioidler

Opioidler genellikle akut migren tedavisi için migrene özgü ilaçlar kadar etkili değildir[90]. Ek olarak, opioidlerin kullanımı tolerans, bağımlılık, bağımlılık ve aşırı doz potansiyelleri nedeniyle karmaşıktır[78]. Opioidlerin aşırı kullanımı, genel birincil baş ağrısı bozukluğunu kötüleştirebilir ve hastaları kronik veya dönüştürülmüş bir migren modelinin gelişimine yatkın hale getirebilir[91]. En önemli endikasyonları, iskemik kalp hastalığı olan ve triptanların veya ergotamin türevlerinin kullanımının kontrendike olduğu migrenlilerde atak tedavisidir[75].

İlaç	Doz/mg	Yan etki	Kontrendikasyonları
Meperidin	50-150 IM veya IV	Hipotansiyon, bulantı, kusma, baş dönmesi, sedasyon,	Gebelik, kafa travması, solunum, karaciğer ve böbrek yetmezliği, MAO inhibitör kullanımı
Morfin	5-15	konstipasyon,	
Tramadol	Oral (50-100 mg), injektabl (100 mg) ve rektal (5 mg)	konfüzyon ve kognitif bozukluk, solunum depresyonu, bağımlılık	

Tablo 2. 6. Opioidlerin doz, yan etki ve kontrendikasyonları

#### V. Kalsitonin Gen İlişkili Peptid (CGRP) Reseptör Antagonistleri

Kalsitonin geni ile ilişkili peptid (CGRP), trigeminovasküler ağrı iletimi ve nörojenik inflamasyona aracılık etme rolünden dolayı migrende terapötik bir hedefdir[92]. CGRP reseptörüne veya ligandına karşı yönlendirilen monoklonal antikolar, migren önleme için enjeksiyon yoluyla verilir. Küçük moleküllü CGRP antagonistleri ("gepantlar" olarak da adlandırılırlar), triptanlarla tedaviye yetersiz yanıt veya kontrendikasyon olan hastalarda migrenin akut tedavisi için kullanılabilen oral seçeneklerdir[93].

## **VI. Lasmiditan**

Lasmiditan , vazokonstriktör aktivitesi olmayan seçici bir serotonin 1F reseptör agonistidir ve bu nedenle kardiyovasküler risk faktörleri nedeniyle triptanlara nispi kontrendikasyonları olan hastalarda kullanılabilir[94]. Lasmiditanın başlangıç dozu 50 veya 100 mg'dır; Aynı migren atağı için ikinci bir doz almanın hiçbir faydası yoktur. Müteakip ataklarda doz gerektiğinde 100 veya 200 mg'a yükseltilebilir, ancak 24 saat içinde birden fazla doz alınmamalıdır[93].

### **B. Profilaktik tedavi**

Seçilen ilaçtan bağımsız olarak, bazı genel ilkeler önleyici migren tedavisinin başarı oranını artırabilir, tedaviye uyumu iyileştirebilir ve komplikasyonları azaltabilir. Düşük dozda bir oral migren önleyici ilaç başlanıp terapötik fayda sağlanana, ilacın maksimum dozuna ulaşılan veya yan etkiler dayanılmaz hale gelene kadar dozu kademeli olarak artırmak gerekir. Seçilen ilaca süre ve dozaj açısından yeterli deneme yapılmalıdır. Klinik araştırmalar, bazı ajanların etkinliğinin ilk olarak dört haftada gösterebileceğini, ancak üç ila altı ay boyunca artmaya devam edebileceğini öne sürmektedir. Analjezikler, triptanlar ve ergotlar dahil olmak üzere akut baş ağrısı tedavilerinin aşırı kullanımından kaçınılması gerekmektedir. Yaş, cinsiyet, gebelik gibi kriterler tedavi protokolü belirlenirken göz önünde bulundurulmalıdır. Migren tedaviden bağımsız olarak iyileşebilir. Migren iyi kontrol ediliyorsa, mümkünse ilacı yavaşça azaltmak gerekir. Birçok hasta, daha düşük bir dozla veya ilacın kesilmesiyle devam eden bir rahatlama yaşar[95].

### **I. Beta blokerler**

Metoprolol , propranolol ve timolol migren önlemede etkili olarak gösterilmişken, atenolol ve nadolol muhtemel etkili olarak gösterilmiştir[96]. Güvenli ve ucuz olarak görülen beta blokerler, yıllar boyunca pek çok çalışmada etkinliklerini göstermiş ve hipertansiyon ek hastalığı olan migrenli hastalarda kullanımı önerilmiştir. Ancak devam eden yıllarda yapılan çalışmalar, beta bloker kullanan auralı migren hastalarında uzamış aura ve olası iskemik inme vaka raporları, auralı migrenin ilk seçenek tedavisi olarak kullanılmaları konusunda endişelere neden olmuştur. Bu çalışmalar, beta-bloker kullanımını kilo alımı ve artan tip 2 diabetes mellitus riski ile ilişkilendirildiğini bildirmiştir. Yüksek vücut kitle indeksi, diyabet veya ailede diyabet

öyküsü ve auralı migreni olan hastalarda beta blokerlerden kaçınılması düşünülmelidir[97].

İlaç	Doz/mg	Yan etki	Kontrendikasyon
Propranolol	80-240	Uykuya meyil,	Astım, kalp yetmezliği 2.-3.
Metoprolol	50-150	yorgunluk, sedasyon,	derece AV blok, sinüs
Atenolol	50-150	uyku ve bellek	bradikardisi, depresyon,
Timolol	10-20	bozuklukları,	diyabet
Nadolol	20-160	bradikardi, egzersiz	
		intoleransı,	
		hipotansiyon,	
		impotans	

Tablo 2. 7. Beta blokerlerin önerilen doz, yan etki ve kontrendikasyonları

## II. Kalsiyum kanal blokerleri

Kalsiyum kanal blokerleri migreni önlemek için kullanılır. Ancak, kalsiyum kanal blokerlerinin etkinliğini destekleyen veriler zayıf ve çelişkilidir[98]. Kalsiyum kanal antagonistlerinin tam etki mekanizması belirsiz ve karmaşıktır. Serotonin salınımını bloke ederek ya da nörovasküler inflamasyona veya kortikal yayılan depresyona müdahale ederek çalıştıkları öne sürülmüştür. Diğer mekanizmalar, opioid ve asetaminofen kaynaklı analjeziyi güçlendirme yetenekleriyle veya kalsitonin geni ile ilişkili peptid salınımını inhibe etmeleriyle ilgili olabilir[99].

İlaç	Doz/mg	Yan etki	Kontrendikasyon
Flunarizin	10	Uyku hali, kilo	Hipotansiyon, depresyon,
Verapamil	180-480	alımı, halsizlik,	anksiyete
Diltiazem	80-240	parkinsonizm	

Tablo 2. 8. Kalsiyum kanal blokerlerinin önerilen doz, yan etki ve kontrendikasyonları

### III. Anti-epileptik ilaçlar

Bazı antiepileptik ilaçlar (AED'ler) migren profilaksisi için faydalıdır. Valproat ve topiramet, profilaksi için FDA onaylıdır ve güçlü etkinlik kanıtları taşır[78]. En sık valproik asit ve topiramet kullanılmaktadır. Lamotrijin uzamış aurası olanlarda düşünülebilir. Raynaud fenomeni, astım, diyabetli hastalar gibi beta blokerlerin tercih edilemediği durumlarda kullanılabilirler[96].

İlaç	Doz/mg	Yan etki	Kontrendikasyon
Topiramet	25-150	Somnolans, halsizlik, kilo kaybı, pareteziler, kognitif işlevlerde bozulma, metabolik asidoz, böbrek taşı	Azalmış renal veya hepatik fonksiyon
Pregabalin	50-200	Vertigo, uykuya meyil, halsizlik, tremor, sinirlilik	Böbrek ve karaciğer hastalığı
Sodyum valproat	250-1500	Sedasyon, alopesi, kilo alma, tremor, bulantı, kusma, hepatotoksisite	Karaciğer hastalığı, kanama diatezi, gebelik
Gabapentin	300-1800	Vertigo, fenalık hissi, uykuya meyil, halsizlik, tremor, sinirlilik	Böbrek ve karaciğer hastalığı

Tablo 2. 9. Anti-epileptik ilaçların önerilen doz, yan etki ve kontrendikasyonları

### IV. Serotonin antagonistleri

Bu antagonistler genellikle serotonin ve norepinefrin geri alımını bloke eder. Metisergit benzeri ilaçlar, metilergonovin ve siproheptadin, migrende nadiren kullanılır. Siproheptadin çocuklarda migren profilaksisinde daha yaygın kullanılır. Kilo alımı ve uyuşukluk gibi yan etkileri vardır[99].

## V. Nörotoksinler

OnabotulinumtoxinA, günde 4 veya daha fazla baş ağrısı süresi ile ayda 15 veya daha fazla baş ağrısı günü olarak tanımlanan kronik migren için FDA onayı alan tek ajandır[78]. Kronik migrenli hastaların %70'inde başağrılı gün sayısında %50'den fazla azalma olarak gösterilmiştir[75].

## VI. Antidepresanlar

Migren profilaksisinde kullanılan çoklu antidepresanlardan en güvenilir ilaç amitriptilindir[78]. Hem serotonin hem de norepinefrinin nöronal alımını bloke eder ve sonuçta ortaya çoklu antinosiseptif etkiler ortaya çıkmaktadır. Çoğu çalışmada 10-25 mg kullanımı görülmektedir[99].

İlaç	Doz/mg	Yan etkiler	Kontrendikasyon
Amitriptilin	25-150	Ağız kuruluğu, kabızlık, çarpıntı, sedasyon, görme bulanıklığı, kilo alımı,	Aşırı duyarlık, epilepside dikkatli, glokom, prostat
Venlafaksin	37,5-150	ortostatik hipotansiyon, aşırı duyarlılık, MAO inhibitörleri	hipertrofisi, kardiyak ileti
Floksetin	20-40	ile kullanımda aritmiler, HT, mani, idrar retansiyonu kalp bloğu	bozuklukları, feokromasitoma

Tablo 2. 10. Antidepresan ilaçların önerilen doz, yan etki ve kontrendikasyonları

## VII. Diğer ilaçlar

Merkezi etkili  $\alpha$ 2-adrenerjik agonistleri klonidin (hipertansiyon ve diğer durumlarda kullanılır), guanfasin (dikkat eksikliği bozukluğunda kullanılır) ve tizanidin (kas gevşetici olarak kullanılır) migren profilaksisinde kullanılmıştır. Ancak

değişken kanıtlar ve genellikle küçük klinik bulgularla fayda sağlamışlardır[78]. Migrenin önlenmesinde antihipertansif ilaçlar olan anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör antagonistleri lisinopril (günde iki kez 10 mg) ve kandesartan (günde bir kez 16 mg) kullanımını desteklemektedir[100].

İlaç	Doz/mg	Yan etki
Klonidin	0,075-0,15	Hipotansiyon, bradikardi
Guanfasin	1	
Tizanidin	24	

Tablo 2. 11. Migren profilaksisinde kullanılan diğer ilaçların önerilen doz, yan etki ve kontrendikasyonları

## VIII. Yeni tedaviler

### a. Monoklonal antikolar ile CGRP veya CGRP reseptörlerinin antagonizması

#### Erenumab:

CGRP reseptörüne bağlanan ve onu inhibe eden bir insan monoklonal antikordur. Epizodik migrenli 900'den fazla yetişkin üzerinde yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada migrenin önlenmesi için orta düzeyde etkili olduğu görülmüştür[101]. Mayıs 2018'de FDA tarafından migrenli hastalarda profilaktik amaçlı kullanmak üzere AIMOVIGTM (70 ve 140 mg formları-ayda bir deri altı enjeksiyon) ABD'de ruhsat almıştır. Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları ve kabızlık en yaygın yan etkilerdir[75].

#### Fremanezumab:

Önerilen dozu ayda bir kez 225 mg veya her üç ayda bir karın, uyluk veya üst kolda deri altından uygulanan 675 mg'dır (her biri 225 mg'lık üç ardışık enjeksiyon olarak verilir). En yaygın yan etkiler enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarıdır[92].

**Galcanezumab:**

Her biri 120 mg'lık iki ardışık doz olarak verilen 240 mg'lık bir yükleme dozu ile başlatılır, ardından uyluk, üst kol veya kalçalara subkutan olarak uygulanan 120 mg'lık aylık dozlar uygulanır[92].

**Eptinezumab:**

Tavsiye edilen dozu, her üç ayda bir yaklaşık 30 dakikalık IV infüzyon olarak verilen 100 mg'dır[92].

**b. Küçük molekül CGRP reseptör antagonistleri (Gepantlar)**

Atogepant, migren önlemeye yönelik klinik çalışmalarda etkili olduğu görülen oral küçük moleküllü bir CGRP reseptör antagonistidir[102].

**c. Memantin**

N-metil- D -aspartat (NMDA) antagonisti olan memantin tedaviye dirençli migrenli hastalarda 10 mg/gün dozunda etkinliği gösterilmiştir[103].

**d. Pitüiter adenilat siklaz aktivatör peptid antagonisti**

Hipofiz adenilat siklaz aktive edici peptid (PACAP), nosisepsiyon ve birincil baş ağrıları gibi çok çeşitli fonksiyonlarda rol oynayan bir nöropeptittir. PACAP-38 %90 ifade edilen formudur ve PAC-1 reseptörünün nosiseptif sinyalizasyonda rol aldığı saptanmıştır. PACAP-38 sinyalizasyonunu ve PAC-1 reseptörünü hedefleyen faz II klinik çalışmalar devam etmektedir[104].

**2.1.6.3. Girişimsel işlemler****A. Botulinium Toksin enjeksiyonu**

Kronik migrenli hastalarda frontal, temporal, oksipital ve servikal bölgelere 31 nokta ve her noktaya 5 ünite, 3 ay aralıklarla uygulanmalıdır. Olası etki mekanizması periferik trigeminal duysal sinir terminallerinden substans P, glutamat A, CGRP inhibisyonu yapmasıdır. Sonuçlarını görebilmek için en az 2 kere uygulanmalıdır[105].

## **B. Nörostimülasyon**

Dirençli kronik baş ağrısı olan, ilaçları tolere edemeyen veya profilaktik ilaç almak istemeyen veya kontrendikasyonları olan bazı hastalar için periferik nörostimülasyon yeni bir tedavi seçeneği sunabilir[106].

### **I. Non-invaziv nörostimülasyon**

- a. Supraorbital transkutanöz stimülasyon
- b. Transkraniyal magnetik stimülasyon
- c. Non-invazif vagal sinir stimülasyonu
- d. Transkraniyal doğru akım uyarımı

### **II. İnvaziv nörostimülasyon**

- a. Oksipital sinir stimülasyonu
- b. İmplant VNS

## **C. Periferik sinir blokları**

I- Büyük oksipital sinir blokajı

II- Küçük oksipital sinir blokajı

III- Sphenopalatin ganglion blokajı

IV- Trigeminal sinir dallarının blokajı

-Supratrochlear sinir blokajı

-İnfraorbital sinir blokajı

-Mental sinir blokajı

-Aurikulotemporal sinir blokajı

- Supraorbital sinir blokajı

### **2.2. Büyük Oksipital Sinir Blokajı (GON)**

Periferik sinir blokları (PNB'ler), çeşitli birincil baş ağrısı bozukluklarının akut ve önleyici tedavisi için onlarca yıldır kullanılmaktadır[107]. Bu yöntemle, çeşitli baş ağrısı tiplerine sahip birçok hasta için hızlıca ağrının kesilmesini sağlar. Ayrıca,

analjezik etkileri tipik olarak sinir blokajının neden olduğu anestezi süresinin ötesinde devam eder ve bazı hastalarda birkaç hafta hatta aylarca ağrı kesici olabilir[108]. Periferik sinir blokajı sonrası bu uzamış analjezi, merkezi ağrı modülasyonu üzerindeki bir etkiye bağlı olabilir[109]. PNB'ler için en yaygın kullanılan hedef büyük oksipital sinirdir (GON)[110]. PNB'ler klinik pratik de sıkça kullanılmasına rağmen, standart bir prosedür yoktur. Amerikan Baş Ağrısı Derneği Özel İlgi Bölümü tarafından PNB'ler ve diğer Girişimsel Prosedürler (AHS-IPS) tarafından yürütülen yakın tarihli bir anket, yanıt veren uygulayıcıların %69'unun PNB kullandığını; bununla birlikte, kullanım kalıpları, ilaç dozajları, enjeksiyon hacimleri ve enjeksiyon programları büyük ölçüde farklılık olduğunu göstermiştir[111].

GON, medial dal olarak ikinci servikal sinirin posterior bölümünden kaynaklanır. Obliquus capitis inferior ve semispinalis capitis arasında oblik seyirde yükselir ve semispinalis capitis ve trapezius'u oksipital kemiğe bağlantılarının yakınında deler. GON, posterior scalpin medialinin duyusunu alır. GON için uygulanan tekniklerden birisi protuberentia oksipitalis eksterna ile mastoid çıkıntı arasında çizilen hayali çizginin 1/3 medyalinde, oksipital arter palpasyonunun medyaline enjeksiyonun yapılmasıdır[108]. Bir diğer yöntem ise protuberentia oksipitalis eksternanın 2 cm laterali ve inferioruna yapılmasıdır[75]. Başka bir yöntem olarak da ultrason kullanılmıştır. Nuchal çizgi hizasında eksternal oksipital çıkıntının 2-3 cm lateraline ultrason probu transvers olarak yerleştirilerek, oksipital arter vizualize edilir ve arterin medyaline enjeksiyon yapılır.

### **2.3 Yaşam Kalitesi Ölçeği (SF-36)**

Yaşam kalitesini ölçmek için farklı ölçekler kullanılmaktadır. Bu ölçekler arasında yaşam kalitesini belirlemede sıkça kullanılan SF-36 yaşam kalitesi ölçeği 1987 yılında geliştirilmiştir[112]. Türkçe dil geçerliliği, ölçüm geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Pınar tarafından 1995 yılında yapılmıştır[113]. Ölçek 36 madde içerir. 3 ana başlık, 8 alt boyut değerlendiren çok başlıklı skala şeklindedir ve aşağıdaki gibidir:

### **1) Fonksiyonel Durum:**

A- Fiziksel Fonksiyonel Durum

B- Sosyal Fonksiyonel Durum

C- Fiziksel rol sınırlılığı

D- Emosyonel rol sınırlılığı

### **2) İyilik Hali:**

A-Mental sağlık

B-Zindelik ve yorgunluk

C-Ağrı

### **3) Genel Sağlık Anlayışı**

Ölçek değerlendirilirken son 4 hafta göz önünde bulundurulur. Ölçek, her bir alt boyut için ayrı ayrı toplam puan verir. Alt boyutlardan alınan puanlar toplanmaz. Alt boyutlar sağlığı 0 ila 100 arasında değerlendirmektedir. Kötü sağlık durumunu “0 puan” ifade ederken, iyi sağlık durumunu “100 puan” ifade etmektedir[114].

Ham skala puanını dönüştürürken, dönüştürülmüş puan= (ham skala puanı-en düşük puan/olası puan)\*100 formülü kullanılır.

Skala adı	Soru başlıkları	Olası en düşük puan	Olası en yüksek puan	Olası puan
Fiziksel fonksiyon	3a+3b+3c+3d+3e+3f+3g+3h+3i+3j	10	30	20
Fiziksel rol güçlüğü	4a+4b+4c+4d	0	4	4
Emosyonel rol güçlüğü	5a+5b+5c	0	3	3
Enerji/canlılık	9a+9e+9g+9i	4	24	20
Ruhsal sağlık	9b+9c+9d+9f+9h	5	30	25
Sosyal işlevsellik	6+10	2	11	9
Ağrı	7+8	2	11	9
Genel sağlık algısı	1+11a+11b+11c+11d	5	25	20

Tablo 2. 12. Yaşam Kalitesi SF-36 puan skalası

#### 2.4 Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeği (PUKÖ)

Türkiye'de geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Ağargün ve arkadaşları tarafından yapılan Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeği (PUKÖ), 1989 yılında Buysse ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir[115]. 19 maddeden ve aşağıdaki 7 bileşen puanından oluşur. Her madde 0-3 puan arasında değerlendirilmektedir. Toplam ölçek puanının 5 ve üzerinde oluşu uyku kalitesinin kötü olduğunu gösterir.

#### Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksinin Puanlanması

**1. Bileşen:** Öznel uyku kalitesi 6. sorunun puanlanması elde edilir

Cevap	Bileşen puanı
Çok iyi	0
Oldukça iyi	1

Oldukça kötü	2
Çok kötü	3

**2. Bileşen:** Uyku latensi soru 2 ve soru 5a'nın puanlanması ile elde edilir

Soru 2 için;

Cevap	Puan
< 15 dakika	0
16-30 dakika	1
31-60 dakika	2
>60 dakika	3

Buradan soru 2'nin puanı elde edilir.

Soru 5a için;

Cevap	Puan
Geçen ay boyunca hiç	0
Haftada birden az	1
Haftada bir veya iki kez	2
Haftada üç veya daha fazla	3

Buradan soru 5a'nın puanı elde edilir. Soru 2 ve 5a'nın puanları toplanır.

Sonrasında:

Soru 2 ve 5a'nın toplamı	Bileşen puanı
0	0
1-2	1
3-4	2
5-6	3

Böylece bileşen 2 skoru elde edilir.

**3. Bileşen:** Uyku süresi soru 4'ün puanlaması ile elde edilir.

Cevap	Bileşen puanı
>7 saat	0
6-7 saat	1
5-6 saat	2
<5 saat	3

**4. Bileşen:** Alışılmış uyku etkinliği 1.soru, 3. soru ve 4. soru ile hesaplanır. Önce yatma saati (soru 1) ile kalkma saati (soru 3) arasındaki süre hesaplanarak yatakta geçirilen süre bulunur. Sonra soru 4 ile uyku süresi tespit edilir.

**Alışılmış uyku etkinliği % = (uyuma saatlerinin süresi/yatakta geçen saatlerin süresi)\*100**

Alışılmış uyku etkinliği	Bileşen puanı
< %85	0
%75-84	1
%65-74	2
>%65	3

**5. Bileşen:** Uyku bozukluğu soru 5b-j'nin hesaplanması ile puanlanır.

Cevap	Puan
Geçen ay boyunca hiç	0
Haftada birden az	1
Haftada bir veya iki kez	2
Haftada 3 veya daha fazla	3
Soru 5b-5j toplamı	Bileşen puanı

0	0
1-9	1
10-18	2
19-21	3

**6. Bileşen:** Uyku ilacı kullanımı sorgulanan soru 7'nin puanlaması ile elde edilir.

Cevap	Puan
Geçen boyunca hiç	0
Haftada birden az	1
Haftada bir veya iki kez	2
Haftada üç veya daha fazla	3

**7. Bileşen:** Gündüz işlev bozukluğunu sorgulayan soru 8 ve 9'un puanlaması ile hesaplanır.

Soru 8 için:

Cevap	Bileşen puanı
Geçen ay boyunca hiç	0
Haftada birden az	1
Haftada birden az	2
Haftada üç veya daha fazla	3

Soru 9 için:

Cevap	Bileşen puanı
Hiç problem oluşturmadı	0
Yalnızca çok az problem oluşturdu	1

Bir dereceye kadar problem oluşturdu	2
Çok büyük problem oluşturdu	3

Soru 8 ve soru 9 toplamı	Bileşen 7 puanı
0	0
1-2	1
3-4	2
5-6	3

Tüm bu bileşenler toplanarak Global Pittsburg Uyku Kalitesi Ölçeği (Global PUKÖ) puanı elde edilir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulundan 2021/3455 sayılı, 15.10.2021 tarihinde onay alındıktan sonra Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalına bağlı Algoloji (Ağrı) Bilim Dalı'nda yürütülmüştür.

Çalışmamız migren tipi baş ağrısı nedeniyle N.E.U. Meram Tıp Fakültesi Algoloji Bölümü Ağrı Polikliniğine başvuran ve major oksipital blok tedavisi planlanan hastalarda gerçekleştirilmiştir.

#### **Çalışma Grubu Dâhil Edilme Kriterleri:**

- 18-75 yaş arası hastalar.
- ICHD-3 e göre migren baş ağrısı (auralı veya aurasız tip) tanısı olan hastalar.
- En az 1 sefer GON blok yapılmış ve takibinde az 1 sefer kontrole gelmiş hastalar.

#### **Dışlanma kriterleri:**

- Son 6 ay içinde daha önce botulinum toksini, periferik sinir bloğu veya tetik nokta enjeksiyonu yapılmış olanlar.
- Servikal veya kranial travma, cerrahi öyküsü olanlar.
- Majör psikiyatrik hastalık öyküsü olanlar, unstabil komorbiditesi (renal, kardiyovasküler, endokrinolojik vb.) bulunanlar.
- Hamile veya laktasyon döneminde olanlar.
- Antikoagülan kullanım öyküsü olanlar.
- İlaç veya alkol kötüye kullanım öyküsü olanlar.
- Malignite öyküsü olanlar.
- Nöromuskuler disfonksiyonu olanlar.
- OSAS tanısı olanlar.
- ICHD-3 e göre yüksek doz medikal tedavi alanlar.
- Lokal anestezi alerjisi olanlar.
- Çalışmaya gönüllü olmayanlar.

Ağrı Polikliniğine başvurmuş ve migren tanısı alıp, major oksipital blok prosedürü uygulanma kararı alınan hastalara blok öncesinde ve blok prosedürü tamamlandıktan 1 ay sonra polikliniğe kontrole geldiğinde, Pittsburg uyku kalitesi ölçeği (PUKÖ) ve SF-36 yaşam kalitesi ölçeği anketleri yapıldı. Hastaların blok öncesinde ve blok sonrasında aylık atak sayısı ve atak sırasındaki baş ağrısı şiddeti Numeric Rating Scale (NRS) ile kaydedildi. Hastalarımız değerlendirilirken olguların antropometrik ölçümleri (yaş, boy, kilo, cinsiyet) ve sosyodemografik özellikleri (sigara kullanım öyküsü, medeni durum, eğitim durumu, meslek) değerlendirildi.

Veriler IBM SPSS 25.0 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) istatistik paket programında değerlendirildi. Katılımcıların karakteristik/demografik özellikleri yüzdelerle dağılımlar ile birlikte yaş, boy ve kilo değerlerinin ortalama ve standart sapmaları rapor edildi. SF-36 skalasının alt değerkenlerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası istatistiksel analizi, parametrik olmayan eşleştirmeli istatistiksel analiz yöntemlerinden Wilcoxon signed- rank testi uygulanarak yapılmıştır. Kategorik yapıdaki dağılımları Pearson ki-kare testi kullanılarak incelendi. Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi değerlendirilmesinde, tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerler için Wilcoxon signed- rank testi kullanılmıştır. Değerkenlerin normal dağılım incelemesi Shapiro- Wilk testi kullanılarak yapılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlılık seviyesi  $p < 0.05$  olarak belirlendi.

#### 4. BULGULAR

Çalışma 37 (%82,2) si kadın ve 8 (%17,8) i erkeklerden oluşmak üzere toplam 45 katılımcıdan oluşmaktadır. Hastaların yaş aralıkları 18 ile 55 arasında değişmektedir. Bireylerin ortalama yaşı  $38,91 \pm 9,24$  dir. Ortalama boy ve kiloları sırasıyla;  $164,51 \pm 8,83$  cm ve  $75,31 \pm 14,36$  kg dir. Hastaların 22 (%48,9) tanesi sigara kullanırken 23 (%51,1) tanesi sigara kullanmamaktadır. Katılımcıların tamamı alkol kullanmadıklarını 45 (%100) ve eğitim seviyelerini ise 20 kişi ilköğretim (%44,4), 19 kişi lise (%42,2) ve 6 kişide üniversite (%13,3) olarak belirtmişlerdir. Hastalar ağrı sürelerini belirtirken 45 hastadan 5'i (%11,1) 0-5 yıl, 1'i (%2,2) 5-10 yıl, 19'u (%42,2) 10-20 yıl ve 20'si (%44,4) 20-30 yıl olarak belirtmişlerdir. Tüm hastalar (%100) ağrı tipini zonklayıcı olarak tanımlamışlardır. Tablo 1' de katılımcıların karakteristik özellikleri ve betimleyici istatistikleri gösterilmiştir.

<i>Değişkenler</i>	<i>İstatistik</i>
<b>Cinsiyet</b>	<b>n (%)</b>
Kadın	37 (82,2)
Erkek	8 (17,8)
Toplam	45 (100)
<b>Sigara Kullanımı</b>	
Var	22 (48,9)
Yok	23 (51,1)
<b>Alkol Kullanımı</b>	
Yok	45 (100)
<b>Eğitim Durumu</b>	
İlköğretim	20 (44,4)
Lise	19 (42,2)
Üniversite	6 (13,3)
<b>Medeni Hali</b>	
Evli	37 (82,2)
Bekar	8 (17,8)
<b>Ağrı Süresi</b>	
0-5 Yıl	5 (11,1)
5-10 Yıl	1 (2,2)
10-20 Yıl	19 (42,2)
20-30 Yıl	20 (44,4)
<b>Ağrının Karakteri</b>	
Zonklayıcı	45 (100)

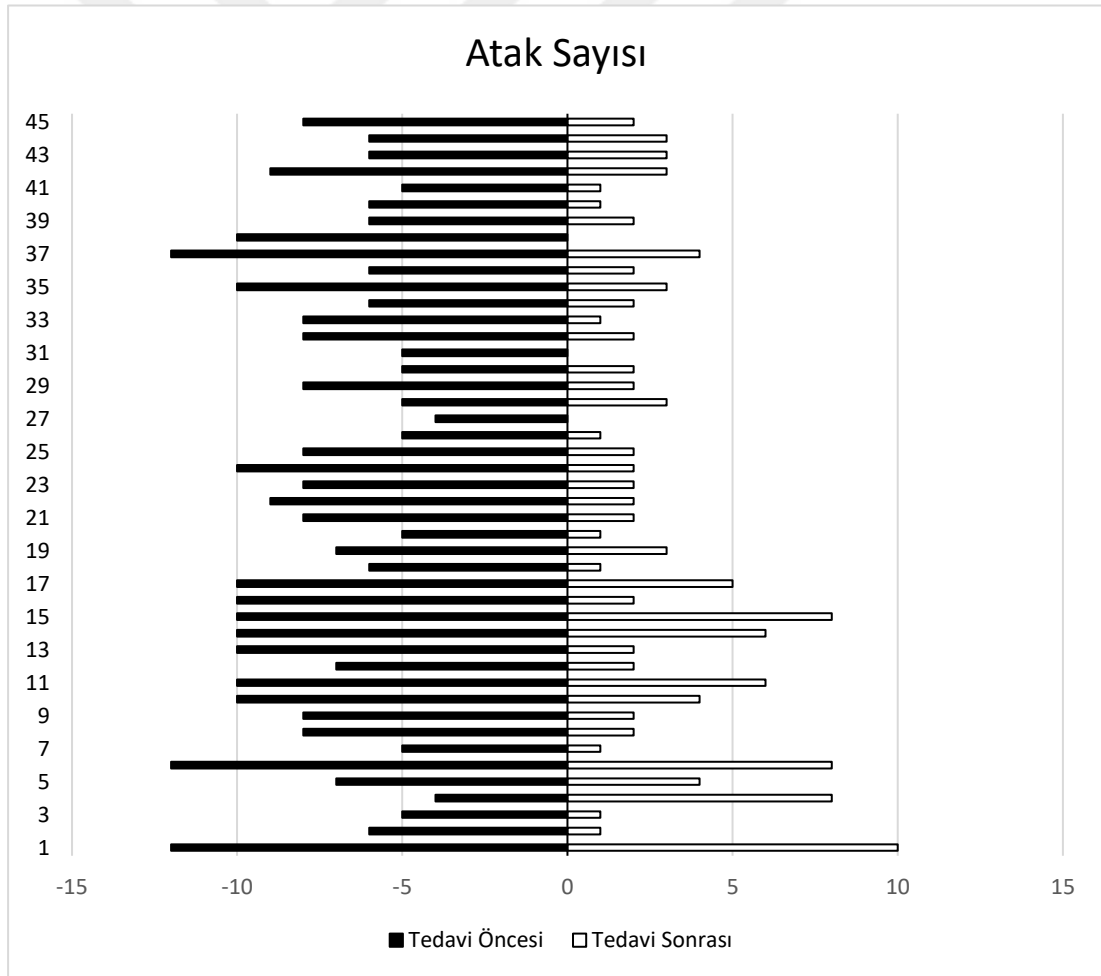
Tablo 4. 1. Katılımcıların demografik tablosu

Tedavi öncesi ortalama atak sayısı  $7,62 \pm 2,22$ , tedavi sonrası atak sayısı ise  $2,6 \pm 2,11$  olarak görülmüştür. NRS değerleri Tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında  $9,11 \pm 1,01$  den Tedavi sonrası  $3,57 \pm 1,52$  I olarak saptanmıştır. Aylık Atak Sayısında Şekil 1’de görüldüğü gibi tedavi sonrası, tedavi öncesine kıyasla azalma görülmüştür. Atak sayısında tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Aylık atak sayısı ve NRS değerleri Tablo 2’te verilmiştir.

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p değeri
<b>Atak Sayısı</b>	$7,62 \pm 2,22$	$2,6 \pm 2,11$	<b>0,001*</b>
<b>NRS</b>	$9,11 \pm 1,01$	$3,57 \pm 1,52$	<b>0,001*</b>

Tablo 4. 2. Aylık atak sayısı ve NRS değerleri

\* İstatistiksel anlamlılık değeri 0.05 olarak belirlenmiştir  
Ortalama ve standart sapma değerleri belirtilmiştir.



Şekil 4. 1. Tedavi öncesi ve sonrası aylık atak sayısı

SF-36 skalasının tüm alt parametrelerinde tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüştür ( $p < 0,05$ ). Fiziksel

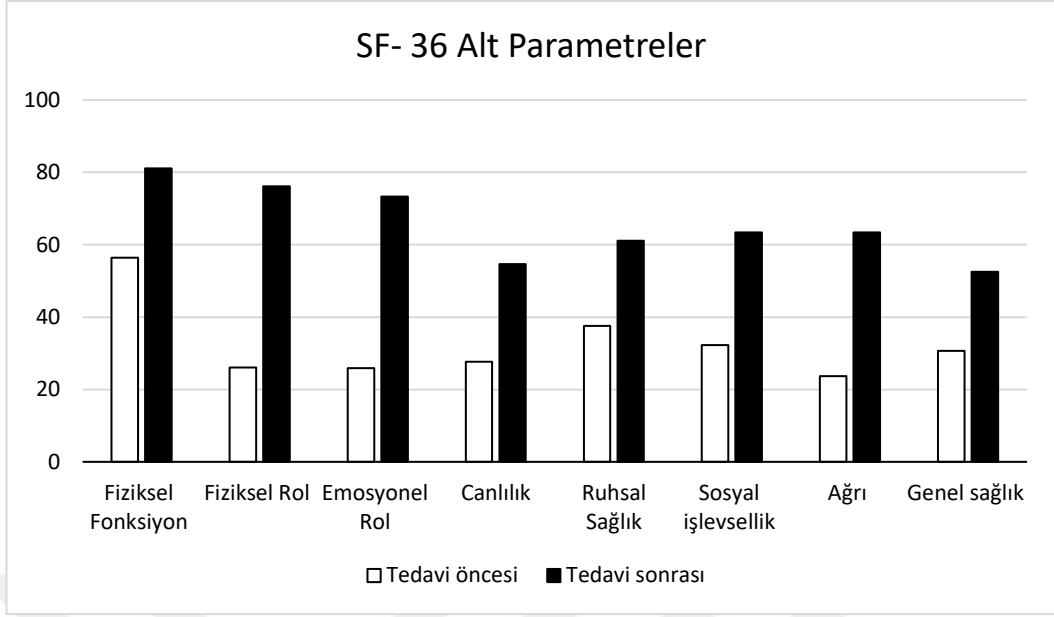
fonksiyon, fiziksel rol ve emosyonel rol değişkenlerinin tedavi öncesi ortalama ve standart sapmaları sırasıyla, 56.44± 22.45, 26.11±36.91 ve 25.92± 38.19 olarak belirlenmiştir. Tedavi sonrası değerleri ise 81.11± 12.42, 76.11±36.90 ve 73.33± 39.94 belirlenerek istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmiştir (p<0,05). Enerji/ canlılık, ruhsal sağlık, sosyal işlevsellik ve genel sağlık parametrelerinin tedavi öncesi ortalama ve standart sapmaları 27.66±16.63, 37.60±15.38, 32.22±15.87 ve 30.66± 14.40 olarak bulunmuş ve tedavi sonrası karşılaştırmalarına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (p<0.05). Ağrı alt parametresinin 23.72±18.83'ten 63.44±14.48 seviyesine yükseldiği ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (p<0.05). Tablo 3, SF-36 alt parametrelerine ilişkin ortalama ve standart sapmalar ile istatistiksel olarak anlamlılık düzeylerini göstermektedir.

<b>Değişkenler</b>	<b>Tedavi öncesi (n=45)</b>	<b>Tedavi sonrası (n=45)</b>	<b>p değeri</b>
Fiziksel Fonksiyon	56.44±22.45	81.11±12.42	<b>0.001*</b>
Fiziksel Rol	26.11±36.91	76.11±36.90	<b>0.001*</b>
Emosyonel Rol	25.92±38.19	73.33±39.94	<b>0.001*</b>
Enerji/ Canlılık	27.66±16.63	54.66±16.45	<b>0.001*</b>
Ruhsal Sağlık	37.60±15.38	61.06±16.30	<b>0.001*</b>
Sosyal İşlevsellik	32.22±15.87	63.44±15.82	<b>0.001*</b>
Ağrı	23.72±18.83	63.44±15.82	<b>0.001*</b>
Genel Sağlık	30.66±14.40	52.55±11.94	<b>0.001*</b>

Tablo 4. 3. SF-36 Alt parametreleri

\* İstatistiksel olarak anlamlılık değeri 0.05 olarak alınmıştır.

Wilcoxon signed rank testi uygulanmıştır.



Şekil 4. 2. SF-36 Alt parametreleri grafiksel gösterimi

Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksinin tüm alt parametrelerinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası sonuçlar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüştür ( $p < 0.05$ ). Tablo 3' te Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama ve standart sapmaları gösterilmiştir.

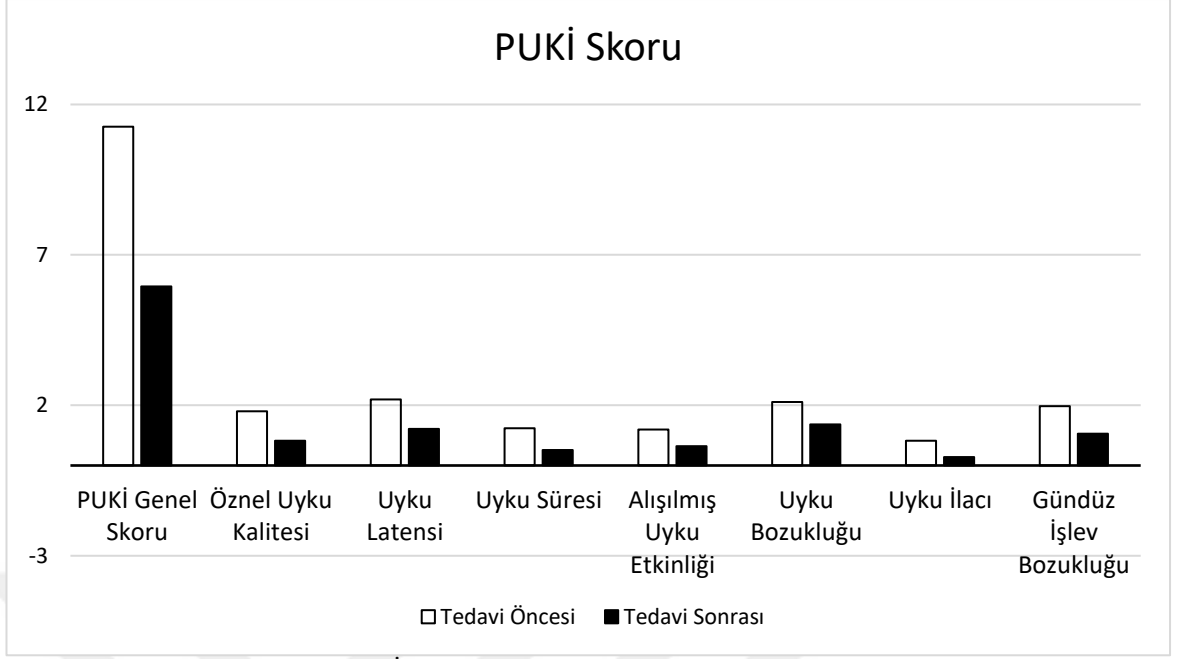
Değişkenler	Tedavi öncesi (n=45)	Tedavi sonrası (n=45)	p değeri
Öznel Uyku Kalitesi	1.80±0.69	0.82±0.53	<b>0.001*</b>
Uyku Latensi	2.2±0.89	1.22±0.89	<b>0.001*</b>
Uyku Süresi	1.24±0.88	0.51±0.66	<b>0.001*</b>
Alışılmış Uyku Etkinliği	1.20±0.86	0.64±0.71	<b>0.001*</b>
Uyku Bozukluğu	2.11±0.64	1.37±0.74	<b>0.024*</b>
Uyku İlacı	0.82±.131	0.28±0.72	<b>0.001*</b>
Gündüz İşlev Bozukluğu	1.97±0.69	1.06±0.49	<b>0.015*</b>
PUKİ Genel Skoru	11.26±3.83	5.95±2.82	<b>0.001*</b>

Tablo 4. 4. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ)

\* İstatistiksel anlamlılık değeri 0.05 olarak belirlenmiştir.

Wilcoxon signed rank testi uygulanmıştır.

Uyku ile ilgili elde edilen verilerde tedavi öncesi ve sonrası değerleri incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Öznel Uyku Kalitesi, Uyku Latensi, Uyku Süresi, Alışılmış Uyku Etkinliği, Uyku Bozukluğu, Uyku İlacı Kullanımı ve Gündüz İşlev Bozukluğu parametrelerini değerlendirmek amacıyla uygulanan Wilcoxon-signed rank testine göre tedavi sonrası istatistiksel olarak önemli fark bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Şekil 3, Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksinin grafiksel gösterimini sunmaktadır.



Şekil 4. 3. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi  
 \*İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyini gösterir.

## 5.TARTIŞMA

Migren, dünya çapında en yaygın hastalıklar arasında üçüncü sırada ve birincil baş ağrısı bozuklukları arasında ikinci sırada yer almaktadır. Birincil baş ağrısı bozukluğu olan hastalarda, hem fiziksel hem de psikolojik bileşenleri içeren önemli işlevsel bozulmaya neden olan başlıca engellilik nedenidir[116]. Migren ve mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı olmamasına rağmen, baş ağrısı sorunlarının engelliliğe göre ayarlanmış yaşam yılları (DALY'ler) üzerinde diğer tüm nörolojik bozuklukların toplamından daha fazla olumsuz etkisi vardır[117].

Amerika Birleşik Devletleri'nde migren prevalansı genel olarak %11,7 olarak gözlemlenmiştir. Kadınlarda %17,1 ve erkeklerde %5,6 olarak görülmüştür. Prevalansın orta yaşta zirve yaptığı görülmüş ve ergenlerde ve 60 yaşından büyüklerde daha düşük olduğu bulunmuştur[20]. Türkiye'de migren prevalansını bulmaya yönelik bir çalışmada ise prevalans %16,4 olarak bulunmuştur. Bu oran erkeklerde %8,5 ve kadınlarda %24,6 olarak görülmüştür. Yine bu çalışmaya göre eğitim durumu düşük olanlarda, eğitim durumu yüksek olanlara göre migren prevalansı daha düşük olduğunu görmekteyiz[24].

Bizim çalışmamızda hastaların %82,2'sini kadınlar, %17,8'ini ise erkekler oluşturmaktadır. Hastalarımızın yaş aralıkları 18 ile 55 arasında değişmektedir ve bireylerin ortalama yaşı  $38,91 \pm 9,24$  dir. Katılımcıların eğitim seviyelerine baktığımızda ise 20 kişi ilköğretim (%44,4), 19 kişi lise (%42,2) ve 6 kişide üniversite (%13,3) olarak belirtmişlerdir. Çalışmamızda hastalarımızın eğitim seviyelerinin, bahsi geçen Türkiye prevalansına yönelik çalışmayla uyumsuzdur. Bu durumun sebebini bizim çalışmamızın polikliniğimize başvuran hastalar arasından yapılması, diğer çalışmanın farklı illerde geniş katılımı yapmalarının sonucu olarak düşünmekteyiz.

Sigara, migren tetikleyici faktörlerden biri olarak gösterilmiştir[118]. Bangladeş'te yapılan bir çalışmada hem sigara hem de dumansız tütünlerin kullanımının migren ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada vakaların %52,9'u genel tütün kullanıcısı olduğu; %24,6'sı sadece sigara içtiği, %15,9'u sadece dumansız tütün kullandığı ve %12,3'ü her ikisini de kullandığı rapor edilmiştir[119].

Bizim çalışmamızda hastaların 22 (%48,9) tanesi sigara kullanırken 23 (%51,1) tanesi sigara kullanmamaktadır. Ülkemizde 1988–2010 yılları arasında yapılmış olan 31 çalışmada sigara içme sıklığı erkeklerde %27,5–63,8, kadınlarda %8,4–27,8 arasında değişmektedir[120]. Çalışmamızda sigara içenlerin oranı, içmeyenlere göre daha azdır. Bunu çalışmamıza katılım sağlayan hastalarımızın çoğunluğun kadın olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz.

Migren, bozulmuş iş verimliliği ve yatak istirahati ihtiyacı ile ilişkilidir. Eğitim, istihdam seçenekleri ve iş başarısı, öngörülemeyen ataklarla kısıtlanabilir. Aynı zamanda migren sosyal ve aile ilişkilerini de bozar. Ev arkadaşı olan migren hastaları üzerinde yapılan çalışmalar, hastaların %50 ila %73'ü baş ağrısının aile içi tartışmaları artırdığını veya ev ilişkileri üzerinde başka olumsuz etkileri olduğunu bildirmiştir. Migrenden mustarip olan hane eşleriyle birlikte olanların %32'si, baş ağrısı nedeniyle daha sonra iptal veya kesintiyi önlemek için sosyal veya aile etkinlikleri için plan yapmaktan kaçındıkları görülmüştür[11].

Yaşam ve uyku kalitesinde ciddi kayıplara yol açan migrenin tedavisinin önemi daha iyi anlaşılmaktadır. Migren tedavisine yönelik yaklaşımlar, farmakolojik olmayan tedaviler ve farmakolojik tedaviler olarak ikiye ayrılabilir. Farmakolojik olmayan tedaviler, hastanın hastalık mekanizmaları, tedavi yaklaşımları ve migren tetikleyicilerinden kaçınma ile ilgili yaşam tarzı değişiklikleri hakkında eğitimini içerir. Farmakolojik tedaviler akut tedavi ve profilaktik tedavi olmak üzere ikiye ayrılmaktadır.

Migren önleyici tedavi, sağlıkla ilgili yaşam kalitesinde iyileşmeye yol açabilir. Bir çalışmada, tek başına veya kombinasyon halinde B-blokerler, trisiklik antidepressanlar, nöroleptikler, antiepileptik ilaçlar (nöromodülatörler) ve diğer ilaçlardan oluşan kişiselleştirilmiş koruyucu farmakoterapiden önce ve sonra yaşam kalitesini ölçmek için SF-36 kullanılmıştır. 6 aylık tedaviden sonra, 8 SF-36 parametrelerinin 6'sında (fiziksel rol, bedensel ağrı, genel sağlık, canlılık, sosyal işlev ve zihinsel sağlık) anlamlı iyileşmeler görülmüştür[121]. Başka bir çalışmada ise Caproni ve arkadaşları, kronik migrenli hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada, 800 mg/gün sodyum valproat alan hasta grubunu plasebo ile karşılaştırmışlar ve 3. ayın sonunda yaşam kalitesi skorlarının plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu bulmuşlardır[122].

Fakat verilen farmakolojik tedaviyle hastaların yaklaşık üçte ikisinin, baş ağrısı sıklığında yüzde 50'lik bir azalmaya sağlamaktadır. Ayrıca çoğu zaman, baş ağrısı sıklığını azaltmak için gereken dozlar, belirgin ve dayanılmaz yan etkilere neden olur[123]. Bununla birlikte başarılı tedavinin, sakatlığı azaltabildiği, hastaların yaşam kalitesini ve uyku kalitesini iyileştirebildiği gösterilmiştir[8]. Bu durum tedavi seçeneklerini ön plana çıkarmaktadır. Periferik sinir blokları uzun süredir baş ağrısı tedavisinde kullanılmaktadır ve major oksipital sinir bloğu, migren tedavisinde öne çıkmaktadır[124].

GONB'nin etki mekanizması, nukleus kaudalis olarak bilinen trigeminal sinirin spinal çekirdeği ile merkezi bağlantıların yakınsaması ile açıklanır. Lokal anestezipler voltaj kapılı kalsiyum kanallarının açılmasını önleyerek sinir iletimini geri dönüşümlü olarak engeller. Bu, büyük oksipital sinirin (GON) innerve ettiği bölgelerden gelen afferent uyarıyı azaltır, bu da C2 dorsal boynuzun yakınsak nöronlarının uyarılmasını engeller[125].

Yapılan bir çalışmaya göre GONB girişiminden sonraki ilk haftadan itibaren baş ağrısı yoğunluğunda azalmayı göstermişlerdir[126]. Başka bir çalışmada ise tekrarlanan GONB ile salin grubuna kıyasla kronik migrenli hastalarda baş ağrısı günlerinin sıklığını ve VAS ağrı düzeylerini önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir[127].

Ökmen ve arkadaşları, 60 migrenli GONB'nin etkinliğini araştırmış ve MIDAS, VAS ve atak sayısında azalma olduğunu görerek GON blokajı etkin bulunmuştur[128].

Caputi ve arkadaşları supraorbital ve GON bloklarını hastalarında 10 kez tekrarlayarak yaptıkları çalışmalarında ve hastalarının %85'inde baş ağrısı süresi, frekansında ve şiddetinde 6 ay süre ile azalma olduğunu görmüşlerdir[129].

Takmaz ve arkadaşları, migren profilaksi amaçlı haftada bir 3 kez GON blokajı yapmışlardır. Birinci ay da analjezik tüketimi ve total ağrı indeksinde azalma olduğunu görmüşler ve bu iyilik halinin 6 ay boyunca devam ettiği görülmüştür[130].

Nitekim bizim çalışmamızda da tedavi öncesi ortalama atak sayısı  $7,62 \pm 2,22$ , tedavi sonrası atak sayısı ise  $2,6 \pm 2,11$  olarak görülmüştür. NRS değerleri Tedavi öncesi  $9,11 \pm 1,01$ , tedavi sonrası  $3,57 \pm 1,52$  olarak saptanmıştır.

GON-B tedavisinin migrendeki rolü ve önemi son zamanlarda yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir. Fakat yaşam ve uyku kalitesini nasıl etkilediğini gösteren çalışmalar sınırlıdır. Bu çalışmadaki amacımız GONB'nin yaşam ve uyku kalitesi üzerine etkisini göstermektir.

Ulusoy ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada GONB tedavisinden önce, yaşam kalitesini değerlendirdikleri 24 saatlik migren yaşam kalitesi anketi (MQoLQ) skorları, tedavi sonrası 1. ve 3. aylara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur[131].

Bizim çalışmamızda ise SF-36 skalasının tüm alt parametrelerinde tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüştür. Fiziksel Fonksiyon, Fiziksel Rol ve Emosyonel Rol değişkenlerinin tedavi öncesi ortalama ve standart sapmaları sırasıyla,  $56.44 \pm 22.45$ ,  $26.11 \pm 36.91$  ve  $25.92 \pm 38.19$  olarak belirlenmiştir. Tedavi sonrası değerleri ise  $81.11 \pm 12.42$ ,  $76.11 \pm 36.90$  ve  $73.33 \pm 39.94$  belirlenerek istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmiştir. Enerji/Canlılık, Ruhsal Sağlık, Sosyal İşlevsellik ve Genel Sağlık parametrelerinin tedavi öncesi ortalama ve standart sapmaları  $27.66 \pm 16.63$ ,  $37.60 \pm 15.38$ ,  $32.22 \pm 15.87$  ve  $30.66 \pm 14.40$  olarak bulunmuş ve tedavi sonrası karşılaştırmalarına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. Ağrı alt parametresinin  $23.72 \pm 18.83$ 'ten  $63.44 \pm 14.48$  seviyesine yükseldiği ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür.

Migren, yaygın duyuşal uyarılara yanıtları modüle etmekte güçlük çeken, aşırı duyarlı bir merkezi sinir sisteminden kaynaklandığı şeklinde kavramsallaştırılır[132]. Bu çerçevede, baş ağrısı ataklarını hızlandırabilecek çevresel ve fizyolojik uyarıların önemi daha iyi anlaşılmaktadır. Baş ağrısı olan çoğu insan, maruz kaldığında veya geri çekilmesi üzerine baş ağrısına neden olan herhangi bir faktör olarak tanımlanan tetikleyiciye sahip olduğunu iddia eder[133]. Hastaları olası tetikleyicileri belirlemeye ve ardından bunlardan kaçınmaya teşvik etmek, uzun yıllardır klinik baş ağrısı yönetiminin temel taşı olmuştur[67]. Bu faktörler arasında uyku bozuklukları ve stres en sık görülen klinik durumlardır[134]

Migren ve uyku bozuklukları, genel popülasyonda yüksek prevalansı olan yaygın ve sıklıkla külfetli kronik durumlardır[135]. Bu bozukluklar sıklıkla bir arada bulunur ve yalnızca tesadüfen meydana gelen bir ilişki olmadığını düşündürmektedir.

Seidel ve arkadaşları, migrenlilerde PUKİ skorlarının ve düşük subjektif uyku kalitesinin kontrollere göre daha yüksek olduğunu bulmuşlardır[136]. Ek olarak bir başka çalışma, migrenlilerin uyku bozukluklarının PUKİ alt başlık soruları olan “30 dakika içinde uykuya dalmak”, “gece yarısı veya sabah erken uyanmak” ve “kötü rüyalar” ile ilişkilendirildiğini ortaya koymuştur[137].

Nitekim bazı çalışmalar migrenlilerin uyku kalitesinin migrenli olmayanlara göre daha kötü olduğunu, kötü uyku kalitesinin artan atak sıklığı veya migrenin kronikleşmesi ile ilişkili olduğunu ve önleyici migren tedavilerinin uyku kalitesini iyileştirebileceğini göstermektedir[138].

Ulusoy ve arkadaşları, araştırmalarında uyku kalitesi, uyku bozuklukları, eşlik eden depresyon ve anksiyete semptomlarının GON blok tedavisi ile düzeldiğine dikkat çekmiştir[131].

Saçmacı ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada hastaların 3 aylık GONB tedavisi tamamlandıktan sonra uyku kalitesi analizine baktıklarında, PUKİ genel skoru  $7,6 \pm 3,6$ 'dan  $3,4 \pm 2,2$ 'ye düşerek %45'lik bir iyileşmeye işaret ettiği görülmüştür. Benzer şekilde, uyku latensi, alışılmış uyku etkinliği, öznel uyku kalitesi, uyku süresi, uyku bozukluğu, uyku ilacı ihtiyacı ve gündüz işlev bozukluğu parametreleri, PUKİ alt grup analizlerinde tedaviden sonra önemli ölçüde düzeldiği görülmüştür[139].

Bizim çalışmamızda da PUKİ'nin tüm alt parametrelerinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüştür. PUKİ genel skoru  $11,26 \pm 3,83$ 'dan  $5,95 \pm 2,82$ 'ye düşmüştür. PUKİ genel skorunda %52'lik bir iyileşme olmasına rağmen, tedavi sonrası PUKİ üst sınırı olan 5'in üzerinde  $5,95 \pm 2,82$  olması tedavi öncesi değerlerin, Saçmacı ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmaya göre daha yüksek PUKİ puanları olmasından kaynaklanabileceğini düşünüyoruz. Ayrıca henüz belirli bir GONB prosedürü olmadığından dolayı iki çalışma arasındaki metodolojik farkın etkisinin de olabileceğini düşünüyoruz.

Serotonin uyku-uyanıklık döngülerinin kontrolünde ve migren patogenezinde iyi bilinen işlevleri nedeniyle, serotoninergik yolun bir işlev bozukluğu, potansiyel bir ortak patojenik açıklama olarak önerilmiştir[140]. Viganò ve arkadaşları GONB ile tedavi ettikleri hastalarda serotonin düzeylerinin plaseboya kıyasla önemli ölçüde arttığını göstermişlerdir[141]. Avusturya'da yapılan bir çalışma uyku bozukluklarının yüksek prevalansı ve uyku ile yaşam kalitesi arasındaki yakın bağlantı

göz önüne alındığında, uyku kalitesini yaşam kalitesinin önemli bir göstergesi olarak görülebileceğini iddia etmiştir[142]. Bu bilgiler ışığında GONB tedavisinin çalışma sonuçlarımızda görüldüğü üzere migren atak sayısı ve atak sırasındaki ağrı şiddetini azaltması ve serotonin düzeylerini artırarak yaşam ve uyku kalitesini artırdığı görüşündeyiz.

## 6.SONUÇ

Sonuç olarak migren baş ağrısı önemli ekonomik, sosyal ve kişisel kayıplara yol açmaktadır. Migren tedavisi yönetimi çok yönlüdür ve uzun bir anamnez nedeniyle uygun bir tedaviyi planlamak, sadece hastaları aşırı ve uygun olmayan ilaç yükünden korumak için değil, aynı zamanda ülkeyi buna eşlik eden mali yükten korumak için de çok önemlidir. GON-B tedavisi aslında çok pratik ve kolay uygulanabilir. GONB, koruyucu tedavilere yanıt vermeyen, baş ağrısının sıklığı ve şiddeti nedeniyle yaşam kalitesi olumsuz etkilenen kronik migren hastalarında ciddi yan etkileri olmayan etkili ve güvenli bir tedavi seçeneğidir. Hastalara ağrı tedavisi sağlamanın yanı sıra hem uyku kalitesinin ve uyku parametrelerinin hem de yaşam kalitesinin artırılmasında önemli bir seçenek olarak durmaktadır. Bununla birlikte, daha net sonuçlar elde etmek ve patofizyolojiyi aydınlatmak için büyük ölçekli, plasebo kontrollü, randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKÇA

1. Feigin VL, Nichols E, Alam T, Bannick MS, Beghi E, Blake N, et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*. 2019;18(5):459-80.
2. Arnold M. Headache classification committee of the international headache society (IHS) the international classification of headache disorders. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211.
3. Rasmussen BK, Olesen J. Migraine with aura and migraine without aura: an epidemiological study. *Cephalalgia*. 1992;12(4):221-8.
4. Giffin NJ, Lipton RB, Silberstein SD, Olesen J, Goadsby PJ. The migraine postdrome: An electronic diary study. *Neurology*. 2016;87(3):309-13. Epub 2016/06/24. doi: 10.1212/wnl.0000000000002789. PubMed PMID: 27335112; PubMed Central PMCID: PMC4955275.
5. Russell MB, Olesen J. A nosographic analysis of the migraine aura in a general population. *Brain : a journal of neurology*. 1996;119(2):355-61.
6. Kelman L. The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalalgia*. 2007;27(5):394-402. Epub 2007/04/04. doi: 10.1111/j.1468-2982.2007.01303.x. PubMed PMID: 17403039.
7. Andress-Rothrock D, King W, Rothrock J. An analysis of migraine triggers in a clinic-based population. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2010;50(8):1366-70.
8. Aydinlar EI, Dikmen PY, Kosak S, Kocaman AS. OnabotulinumtoxinA effectiveness on chronic migraine, negative emotional states and sleep quality: a single-center prospective cohort study. *The journal of headache and pain*. 2017;18(1):1-10.
9. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, Diamond ML, Reed M. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2001;41(7):646-57.
10. Dahlöf CG, Solomon GD. The burden of migraine to the individual sufferer: a review. *European Journal of Neurology*. 1998;5(6):525-33.
11. Lipton RB, Bigal M, Kolodner K, Stewart W, Liberman J, Steiner T. The family impact of migraine: Population-based studies in the USA and UK. *Cephalalgia*. 2003;23(6):429-40.
12. Goldstein J, Hoffman H, Armellino J, Battikha J, Hamelsky S, Couch J, et al. Treatment of severe, disabling migraine attacks in an over-the-counter population of migraine sufferers: results from three randomized, placebo-controlled studies of the combination of acetaminophen, aspirin, and caffeine. *Cephalalgia*. 1999;19(7):684-91.
13. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine--current understanding and treatment. *The New England journal of medicine*. 2002;346(4):257-70. Epub 2002/01/25. doi: 10.1056/NEJMra010917. PubMed PMID: 11807151.
14. Freitag FG. The cycle of migraine: patients' quality of life during and between migraine attacks. *Clinical therapeutics*. 2007;29(5):939-49.
15. Wolff HG. *Wolff's headache and other head pain*: Oxford University Press, USA; 2008.
16. Khan J, Al Asoom LI, Al Sunni A, Rafique N, Latif R, Al Saif S, et al. Genetics, pathophysiology, diagnosis, treatment, management, and prevention of migraine. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021;139:111557.
17. Nosedá R, Burstein R. Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain. *Pain*. 2013;154 Suppl 1:S44-53. Epub 2013/07/31. doi: 10.1016/j.pain.2013.07.021. PubMed PMID: 23891892.
18. Ashina M, Katsarava Z, Do TP, Buse DC, Pozo-Rosich P, Özge A, et al. Migraine: epidemiology and systems of care. *The Lancet*. 2021;397(10283):1485-95.

19. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*. 2018;17(11):954-76. Epub 2018/10/26. doi: 10.1016/s1474-4422(18)30322-3. PubMed PMID: 30353868; PubMed Central PMCID: PMC6191530.
20. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 2007;68(5):343-9.
21. Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD, Reed ML. Prevalence of migraine headache in the United States: relation to age, income, race, and other sociodemographic factors. *Jama*. 1992;267(1):64-9.
22. Scher AI, Stewart WF, Liberman J, Lipton RB. Prevalence of frequent headache in a population sample. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 1998;38(7):497-506.
23. Stewart WF, Lipton RB, Liberman J. Variation in migraine prevalence by race. *Neurology*. 1996;47(1):52-9.
24. Ertas M, Baykan B, Kocasoy Orhan E, Zarifoglu M, Karli N, Saip S, et al. One-year prevalence and the impact of migraine and tension-type headache in Turkey: a nationwide home-based study in adults. *The journal of headache and pain*. 2012;13(2):147-57.
25. Lance JW, Anthony M. Some clinical aspects of migraine: a prospective survey of 500 patients. *Archives of Neurology*. 1966;15(4):356-61.
26. Merikangas KR, Risch NJ, Merikangas JR, Weissman MM, Kidd KK. Migraine and depression: association and familial transmission. *Journal of psychiatric research*. 1988;22(2):119-29. Epub 1988/01/01. doi: 10.1016/0022-3956(88)90076-3. PubMed PMID: 3404480.
27. Honkasalo ML, Kaprio J, Winter T, Heikkilä K, Sillanpää M, Koskenvuo M. Migraine and concomitant symptoms among 8167 adult twin pairs. *Headache*. 1995;35(2):70-8. Epub 1995/02/01. doi: 10.1111/j.1526-4610.1995.hed3502070.x. PubMed PMID: 7737864.
28. Russell MB, Olesen J. Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine. *Bmj*. 1995;311(7004):541-4.
29. Mulder EJ, Van Baal C, Gaist D, Kallela M, Kaprio J, Svensson DA, et al. Genetic and environmental influences on migraine: a twin study across six countries. *Twin Research and Human Genetics*. 2003;6(5):422-31.
30. Baykan B. Headache and Genetics. *Turk J Neurol*. 2006;12(4):253-68.
31. Topakian R, Pischinger B, Stieglbauer K, Pichler R. Rare clinical findings in a patient with sporadic hemiplegic migraine: FDG-PET provides diminished brain metabolism at 10-year follow-up. *Cephalalgia*. 2014;34(5):392-6. Epub 2013/11/26. doi: 10.1177/0333102413513182. PubMed PMID: 24270521.
32. Guedj E, Belenotti P, Serratrice J, Ene N, Pineau S, Donnet A, et al. Partially reversible cortical metabolic dysfunction in familial hemiplegic migraine with prolonged aura. *Headache*. 2010;50(5):872-7. Epub 2010/03/20. doi: 10.1111/j.1526-4610.2010.01634.x. PubMed PMID: 20236346.
33. Pelzer N, Hoogeveen ES, Ferrari MD, Poll-The BT, Kruit MC, Terwindt GM. Brain atrophy following hemiplegic migraine attacks. *Cephalalgia*. 2018;38(6):1199-202. Epub 2017/07/29. doi: 10.1177/0333102417723569. PubMed PMID: 28750589; PubMed Central PMCID: PMC5944084.
34. Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, Van Eijk R, Oefner PJ, Hoffman SM, et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca<sup>2+</sup> channel gene CACNL1A4. *Cell*. 1996;87(3):543-52.
35. Jen JC, Kim GW, Dudding KA, Baloh RW. No mutations in CACNA1A and ATP1A2 in probands with common types of migraine. *Arch Neurol*. 2004;61(6):926-8. Epub 2004/06/24. doi: 10.1001/archneur.61.6.926. PubMed PMID: 15210532.

36. Russell MB, Ducros A. Sporadic and familial hemiplegic migraine: pathophysiological mechanisms, clinical characteristics, diagnosis, and management. *The Lancet Neurology*. 2011;10(5):457-70. Epub 2011/04/05. doi: 10.1016/s1474-4422(11)70048-5. PubMed PMID: 21458376.
37. Thomsen LL, Kirchmann M, Bjornsson A, Stefansson H, Jensen RM, Fasquel AC, et al. The genetic spectrum of a population-based sample of familial hemiplegic migraine. *Brain : a journal of neurology*. 2007;130(Pt 2):346-56. Epub 2006/12/05. doi: 10.1093/brain/awl334. PubMed PMID: 17142831.
38. Riant F, Roos C, Roubertie A, Barbance C, Hadjadj J, Auvin S, et al. Hemiplegic Migraine Associated With PRRT2 Variations: A Clinical and Genetic Study. *Neurology*. 2022;98(1):e51-e61.
39. Dodick DW. A phase-by-phase review of migraine pathophysiology. *Headache: the journal of head and face pain*. 2018;58:4-16.
40. Ashina M. Migraine. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(19):1866-76. doi: 10.1056/NEJMra1915327. PubMed PMID: 33211930.
41. Giffin N, Ruggiero L, Lipton RB, Silberstein S, Tvedskov J, Olesen J, et al. Premonitory symptoms in migraine: an electronic diary study. *Neurology*. 2003;60(6):935-40.
42. Maniyar FH, Sprenger T, Monteith T, Schankin C, Goadsby PJ. Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks. *Brain : a journal of neurology*. 2014;137(1):232-41.
43. Moulton EA, Becerra L, Johnson A, Burstein R, Borsook D. Altered hypothalamic functional connectivity with autonomic circuits and the locus coeruleus in migraine. *PLoS one*. 2014;9(4):e95508.
44. Burstein R, Jakubowski M. Unitary hypothesis for multiple triggers of the pain and strain of migraine. *Journal of comparative neurology*. 2005;493(1):9-14.
45. Nosedà R, Kainz V, Borsook D, Burstein R. Neurochemical pathways that converge on thalamic trigeminovascular neurons: potential substrate for modulation of migraine by sleep, food intake, stress and anxiety. *PLoS One*. 2014;9(8):e103929.
46. Lai T-H, Fuh J-L, Wang S-J. Cranial autonomic symptoms in migraine: characteristics and comparison with cluster headache. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2009;80(10):1116-9.
47. Wei X, Yan J, Tillu D, Asiedu M, Weinstein N, Melemedjian O, et al. Meningeal norepinephrine produces headache behaviors in rats via actions both on dural afferents and fibroblasts. *Cephalalgia*. 2015;35(12):1054-64.
48. Xie JY, De Felice M, Kopruszinski CM, Eyde N, LaVigne J, Remeniuk B, et al. Kappa opioid receptor antagonists: A possible new class of therapeutics for migraine prevention. *Cephalalgia*. 2017;37(8):780-94.
49. Burstein R, Nosedà R, Borsook D. Migraine: multiple processes, complex pathophysiology. *Journal of Neuroscience*. 2015;35(17):6619-29.
50. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of migraine: a disorder of sensory processing. *Physiological reviews*. 2017.
51. Borsook D, Burstein R. The enigma of the dorsolateral pons as a migraine generator. *Cephalalgia*. 2012;32(11):803-12.
52. Pietrobon D, Moskowitz MA. Pathophysiology of migraine. *Annual review of physiology*. 2013;75:365-91.
53. Leao AA. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *Journal of neurophysiology*. 1944;7(6):359-90.
54. Hadjikhani N, Sanchez del Rio M, Wu O, Schwartz D, Bakker D, Fischl B, et al. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proceedings of the national academy of sciences*. 2001;98(8):4687-92.

55. Somjen GG. Mechanisms of spreading depression and hypoxic spreading depression-like depolarization. *Physiological reviews*. 2001;81(3):1065-96.
56. Arbab MA, Wiklund L, Svendgaard NA. Origin and distribution of cerebral vascular innervation from superior cervical, trigeminal and spinal ganglia investigated with retrograde and anterograde WGA-HRP tracing in the rat. *Neuroscience*. 1986;19(3):695-708. Epub 1986/11/01. doi: 10.1016/0306-4522(86)90293-9. PubMed PMID: 3491965.
57. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Release of vasoactive peptides in the extracerebral circulation of humans and the cat during activation of the trigeminovascular system. *Annals of neurology*. 1988;23(2):193-6. Epub 1988/02/01. doi: 10.1002/ana.410230214. PubMed PMID: 2454066.
58. Sarchielli P, Alberti A, Floridi A, Gallai V. Levels of nerve growth factor in cerebrospinal fluid of chronic daily headache patients. *Neurology*. 2001;57(1):132-4. Epub 2001/07/11. doi: 10.1212/wnl.57.1.132. PubMed PMID: 11445643.
59. Levy D, Burstein R, Kainz V, Jakubowski M, Strassman AM. Mast cell degranulation activates a pain pathway underlying migraine headache. *Pain*. 2007;130(1-2):166-76.
60. Nakamura-Craig M, Gill BK. Effect of neurokinin A, substance P and calcitonin gene related peptide in peripheral hyperalgesia in the rat paw. *Neuroscience letters*. 1991;124(1):49-51.
61. Louter MA, Bosker JE, van Oosterhout WP, van Zwet EW, Zitman FG, Ferrari MD, et al. Cutaneous allodynia as a predictor of migraine chronification. *Brain : a journal of neurology*. 2013;136(11):3489-96.
62. Boyer N, Dallel R, Artola A, Monconduit L. General trigeminospinal central sensitization and impaired descending pain inhibitory controls contribute to migraine progression. *PAIN®*. 2014;155(7):1196-205.
63. Benarroch EE. CGRP: sensory neuropeptide with multiple neurologic implications. *Neurology*. 2011;77(3):281-7. Epub 2011/07/20. doi: 10.1212/WNL.0b013e31822550e2. PubMed PMID: 21768598.
64. Charles A, Pozo-Rosich P. Targeting calcitonin gene-related peptide: a new era in migraine therapy. *Lancet (London, England)*. 2019;394(10210):1765-74. Epub 2019/11/02. doi: 10.1016/s0140-6736(19)32504-8. PubMed PMID: 31668411.
65. Lassen LH, Haderslev PA, Jacobsen VB, Iversen HK, Sperling B, Olesen J. CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalalgia*. 2002;22(1):54-61. Epub 2002/05/08. doi: 10.1046/j.1468-2982.2002.00310.x. PubMed PMID: 11993614.
66. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Annals of neurology*. 1990;28(2):183-7. Epub 1990/08/01. doi: 10.1002/ana.410280213. PubMed PMID: 1699472.
67. Martin VT, Behbehani MM. Toward a rational understanding of migraine trigger factors. *Medical Clinics of North America*. 2001;85(4):911-41.
68. Charles A. The evolution of a migraine attack - a review of recent evidence. *Headache*. 2013;53(2):413-9. Epub 2013/01/03. doi: 10.1111/head.12026. PubMed PMID: 23278169.
69. Kelman L. The premonitory symptoms (prodrome): a tertiary care study of 893 migraineurs. *Headache*. 2004;44(9):865-72. Epub 2004/09/28. doi: 10.1111/j.1526-4610.2004.04168.x. PubMed PMID: 15447695.
70. Hansen JM, Lipton RB, Dodick DW, Silberstein SD, Saper JR, Aurora SK, et al. Migraine headache is present in the aura phase: a prospective study. *Neurology*. 2012;79(20):2044-9. Epub 2012/11/02. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182749eed. PubMed PMID: 23115208; PubMed Central PMCID: PMC3511920.
71. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211. Epub 2018/01/26. doi: 10.1177/0333102417738202. PubMed PMID: 29368949.

72. Cutrer FM, Bajwa Z, Sabahat A. Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnosis of migraine in adults. *Up To Date*[Online]. 2012.
73. Cutrer FM, Huerter K. Migraine aura. *The neurologist*. 2007;13(3):118-25. Epub 2007/05/15. doi: 10.1097/01.nrl.0000252943.82792.38. PubMed PMID: 17495755.
74. Vongvaivanich K, Lertakyamanee P, Silberstein SD, Dodick DW. Late-life migraine accompaniments: A narrative review. *Cephalalgia*. 2015;35(10):894-911. Epub 2014/12/17. doi: 10.1177/0333102414560635. PubMed PMID: 25505036.
75. Bıçakçı Ş, Öztürk M, Üçler S, Karlı N, Siva A. Başağrısı Tanı ve Tedavi Güncel Yaklaşımlar. İstanbul, Turkey: Galenos Yayınevi. 2018:111-7.
76. Tfelt-Hansen P. Triptans vs other drugs for acute migraine. Are there differences in efficacy? A comment. *Headache*. 2008;48(4):601-5. Epub 2008/04/02. doi: 10.1111/j.1526-4610.2008.01064.x. PubMed PMID: 18377382.
77. Lipton RB, Grosberg B, Singer RP, Pearlman SH, Sorrentino JV, Quiring JN, et al. Efficacy and tolerability of a new powdered formulation of diclofenac potassium for oral solution for the acute treatment of migraine: results from the International Migraine Pain Assessment Clinical Trial (IMPACT). *Cephalalgia*. 2010;30(11):1336-45. Epub 2010/10/21. doi: 10.1177/0333102410367523. PubMed PMID: 20959428.
78. Rizzoli PB. Acute and preventive treatment of migraine. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2012;18(4):764-82. Epub 2012/08/08. doi: 10.1212/01.CON.0000418641.45522.3b. PubMed PMID: 22868540.
79. Holland S, Silberstein SD, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E. Evidence-based guideline update: NSAIDs and other complementary treatments for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*. 2012;78(17):1346-53. Epub 2012/04/25. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182535d0c. PubMed PMID: 22529203; PubMed Central PMCID: PMC3335449.
80. Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The acute treatment of migraine in adults: the american headache society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache*. 2015;55(1):3-20. Epub 2015/01/21. doi: 10.1111/head.12499. PubMed PMID: 25600718.
81. Silberstein SD, Rosenberg J. Multispecialty consensus on diagnosis and treatment of headache. *Neurology*. 2000;54(8):1553. Epub 2000/04/13. doi: 10.1212/wnl.54.8.1553. PubMed PMID: 10762491.
82. Dahlöf CG. Infrequent or non-response to oral sumatriptan does not predict response to other triptans--review of four trials. *Cephalalgia*. 2006;26(2):98-106. Epub 2006/01/24. doi: 10.1111/j.1468-2982.2005.01010.x. PubMed PMID: 16426262.
83. Dodick DW, Martin VT, Smith T, Silberstein S. Cardiovascular tolerability and safety of triptans: a review of clinical data. *Headache*. 2004;44 Suppl 1:S20-30. Epub 2004/05/20. doi: 10.1111/j.1526-4610.2004.04105.x. PubMed PMID: 15149490.
84. Jamieson DG. The safety of triptans in the treatment of patients with migraine. *The American journal of medicine*. 2002;112(2):135-40. Epub 2002/02/12. doi: 10.1016/s0002-9343(01)01064-6. PubMed PMID: 11835952.
85. Baron EP, Tepper SJ. Revisiting the role of ergots in the treatment of migraine and headache. *Headache*. 2010;50(8):1353-61. Epub 2010/04/01. doi: 10.1111/j.1526-4610.2010.01662.x. PubMed PMID: 20353432.
86. Bigal ME, Tepper SJ. Ergotamine and dihydroergotamine: a review. *Current Pain and Headache Reports*. 2003;7(1):55-62.
87. Becker WJ. Acute migraine treatment in adults. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2015;55(6):778-93.
88. Marmura MJ. Use of dopamine antagonists in treatment of migraine. *Current treatment options in neurology*. 2012;14(1):27-35.

89. Kirthi V, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane database of systematic reviews*. 2010;(4).
90. Kelley NE, Tepper DE. Rescue therapy for acute migraine, part 3: opioids, NSAIDs, steroids, and post-discharge medications. *Headache*. 2012;52(3):467-82. Epub 2012/03/13. doi: 10.1111/j.1526-4610.2012.02097.x. PubMed PMID: 22404708.
91. Bigal ME, Lipton RB. Excessive acute migraine medication use and migraine progression. *Neurology*. 2008;71(22):1821-8.
92. Schwedt TJ, Garza MI. Preventive treatment of episodic migraine in adults. UpToDate Waltham, MA[cited 2022 January 5] Available from: <https://www.uptodate.com>.
93. Schwedt TJ, Garza MI. Acute treatment of migraine in adults. UpToDate Waltham, MA[cited 2022 January 5] Available from: <https://www.uptodate.com>.
94. Oswald JC, Schuster NM. Lasmiditan for the treatment of acute migraine: a review and potential role in clinical practice. *Journal of pain research*. 2018;11:2221-7. Epub 2018/10/17. doi: 10.2147/jpr.s152216. PubMed PMID: 30323656; PubMed Central PMCID: PMC6181111.
95. Silberstein SD, Goadsby PJ. Migraine: preventive treatment. *Cephalalgia*. 2002;22(7):491-512. Epub 2002/09/17. doi: 10.1046/j.1468-2982.2002.00386.x. PubMed PMID: 12230591.
96. Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*. 2012;78(17):1337-45. Epub 2012/04/25. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182535d20. PubMed PMID: 22529202; PubMed Central PMCID: PMC3335452.
97. Evans RW, Rizzoli P, Loder E, Bana D. Expert Opinion: Beta-Blockers for Migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2008;48(3):455-60.
98. Pringsheim T, Davenport WJ, Becker WJ. Prophylaxis of migraine headache. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2010;182(7):E269-76. Epub 2010/02/18. doi: 10.1503/cmaj.081657. PubMed PMID: 20159899; PubMed Central PMCID: PMC2855933.
99. Buchanan TM, Ramadan NM, editors. Prophylactic pharmacotherapy for migraine headaches. *Seminars in neurology*; 2006: Copyright© 2006 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10014.
100. Rapoport A, Bigal M. Preventive migraine therapy: what is new. *Neurological Sciences*. 2004;25(3):s177-s85.
101. Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, Broessner G, Bonner JH, Zhang F, et al. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *The New England journal of medicine*. 2017;377(22):2123-32. Epub 2017/11/25. doi: 10.1056/NEJMoa1705848. PubMed PMID: 29171821.
102. Goadsby PJ, Dodick DW, Ailani J, Trugman JM, Finnegan M, Lu K, et al. Safety, tolerability, and efficacy of orally administered atogepant for the prevention of episodic migraine in adults: a double-blind, randomised phase 2b/3 trial. *The Lancet Neurology*. 2020;19(9):727-37. Epub 2020/08/22. doi: 10.1016/s1474-4422(20)30234-9. PubMed PMID: 32822633.
103. Noruzzadeh R, Modabbernia A, Aghamollai V, Ghaffarpour M, Harirchian MH, Salahi S, et al. Memantine for prophylactic treatment of migraine without aura: A randomized double-blind placebo-controlled study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2016;56(1):95-103.
104. Edvinsson L, Tajti J, Szalárdy L, Vécsei L. PACAP and its role in primary headaches. *The journal of headache and pain*. 2018;19(1):1-7.

105. Diener H, Dodick D, Aurora S, Turkel C, DeGryse R, Lipton R, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia*. 2010;30(7):804-14.
106. Diener H-C, Charles A, Goadsby PJ, Holle D. New therapeutic approaches for the prevention and treatment of migraine. *The Lancet Neurology*. 2015;14(10):1010-22.
107. Blumenfeld A, Ashkenazi A, Grosberg B, Napchan U, Narouze S, Nett B, et al. Patterns of use of peripheral nerve blocks and trigger point injections among headache practitioners in the USA: Results of the American Headache Society Interventional Procedure Survey (AHS-IPS). *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2010;50(6):937-42.
108. Afridi S, Shields K, Bhola R, Goadsby P. Greater occipital nerve injection in primary headache syndromes—prolonged effects from a single injection. *Pain*. 2006;122(1-2):126-9.
109. Bartsch T, Goadsby PJ. Stimulation of the greater occipital nerve induces increased central excitability of dural afferent input. *Brain : a journal of neurology*. 2002;125(Pt 7):1496-509. Epub 2002/06/22. doi: 10.1093/brain/awf166. PubMed PMID: 12077000.
110. Blumenfeld A, Ashkenazi A, Napchan U, Bender SD, Klein BC, Berliner R, et al. Expert consensus recommendations for the performance of peripheral nerve blocks for headaches—a narrative review. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2013;53(3):437-46.
111. Ashkenazi A, Blumenfeld A, Napchan U, Narouze S, Grosberg B, Nett R, et al. Peripheral nerve blocks and trigger point injections in headache management—a systematic review and suggestions for future research. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2010;50(6):943-52.
112. Carod-Artal FJ, Egido JA. Quality of life after stroke: the importance of a good recovery. *Cerebrovascular diseases*. 2009;27(Suppl. 1):204-14.
113. PINAR R. SAĞLIK ARAŞTIRMALARINDA YENİ BİR KAVRAM: YAŞAM KALİTESİ-BİR YA ŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİNİN KRONİK HASTALARDA GEÇERLİK ve GÜVENİRLİĞİNİN İNCELENMESİ. *Florence Nightingale Journal of Nursing*. 9(38):85-95.
114. Topçu S, RP B. İnmeli hastalarda yaşam kalitesi ve sosyal desteğin yaşam kalitesine etkisinin incelenmesi. *Yeni Tıp Dergisi*. 2012;29(3):159-64.
115. Agargun M. Pittsburgh uyku kalitesi indeksinin geçerliliği ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 1996;7:107-15.
116. Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T. GBD 2015: migraine is the third cause of disability in under 50s. Springer; 2016. p. 1-4.
117. Feigin VL, Abajobir AA, Abate KH, Abd-Allah F, Abdulle AM, Abera SF, et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet Neurology*. 2017;16(11):877-97.
118. López-Mesonero L, Márquez S, Parra P, Gámez-Leyva G, Muñoz P, Pascual J. Smoking as a precipitating factor for migraine: a survey in medical students. *J Headache Pain*. 2009;10(2):101-3. Epub 2009/02/03. doi: 10.1007/s10194-009-0098-2. PubMed PMID: 19184325; PubMed Central PMCID: PMC3451643.
119. Sarker MA, Rahman M, Harun-Or-Rashid M, Hossain S, Kasuya H, Sakamoto J, et al. Association of smoked and smokeless tobacco use with migraine: a hospital-based case-control study in Dhaka, Bangladesh. *Tobacco induced diseases*. 2013;11(1):15. Epub 2013/07/06. doi: 10.1186/1617-9625-11-15. PubMed PMID: 23826945; PubMed Central PMCID: PMC3710238.
120. Doğanay S, Sözman K, Kalaça S, Belgin Ü. Türkiye’de toplumda sigara içme sıklığı nasıl değişiyor? *Turkish Journal of Public Health*. 2012;10(2):93-115.

121. Bordini CA, da Silva HM, Garbelini RP, Teixeira SO, Speciali JG. Effect of preventive treatment on health-related quality of life in episodic migraine. *The Journal of Headache and Pain*. 2005;6(5):387-91. doi: 10.1007/s10194-005-0233-7.
122. Caproni S, Bianchi E, Cupini LM, Corbelli I, Beghi E, Calabresi P, et al. Migraine-specific quality of life questionnaire and relapse of medication overuse headache. *BMC neurology*. 2015;15:85. Epub 2015/05/21. doi: 10.1186/s12883-015-0339-8. PubMed PMID: 25991008; PubMed Central PMCID: PMC4460700.
123. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine — Current Understanding and Treatment. *New England Journal of Medicine*. 2002;346(4):257-70. doi: 10.1056/NEJMra010917. PubMed PMID: 11807151.
124. Shauly O, Gould DJ, Sahai-Srivastava S, Patel KM. Greater Occipital Nerve Block for the Treatment of Chronic Migraine Headaches: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2019;144(4):943-52. doi: 10.1097/prs.0000000000006059. PubMed PMID: 00006534-201910000-00034.
125. Anthony M. Headache and the greater occipital nerve. *Clinical neurology and neurosurgery*. 1992;94(4):297-301.
126. Palamar D, Uluduz D, Saip S, Erden G, Unalan H, Akarirmak U. Ultrasound-guided greater occipital nerve block: an efficient technique in chronic refractory migraine without aura? *Pain physician*. 2015;18(2):153-62. Epub 2015/03/21. PubMed PMID: 25794201.
127. Gul HL, Ozon AO, Karadas O, Koc G, Inan LE. The efficacy of greater occipital nerve blockade in chronic migraine: A placebo-controlled study. *Acta neurologica Scandinavica*. 2017;136(2):138-44. Epub 2016/12/03. doi: 10.1111/ane.12716. PubMed PMID: 27910088.
128. Okmen K, Dagistan Y, Dagistan E, Kaplan N, Cancan E. Efficacy of the greater occipital nerve block in recurrent migraine type headaches. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2016;50(3):151-4.
129. Caputi CA, Firetto V. Therapeutic blockade of greater occipital and supraorbital nerves in migraine patients. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 1997;37(3):174-9.
130. Akin Takmaz S, İnan N, Üçler S, Akif M, İnan L, Başar H. Greater occipital nerve block in migraine headache: preliminary results of 10 patients. *Agri*. 2008;20(1):47-50.
131. Ulusoy EK, Bolattürk ÖF. The effect of greater occipital nerve blockade on the quality of life, disability and comorbid depression, anxiety, and sleep disturbance in patients with chronic migraine. *Neurological Sciences*. 2020;41(7):1829-35. doi: 10.1007/s10072-020-04286-9.
132. Goadsby P, Charbit A, Andreou A, Akerman S, Holland P. Neurobiology of migraine. *Neuroscience*. 2009;161(2):327-41.
133. Peroutka SJ. What turns on a migraine? A systematic review of migraine precipitating factors. *Current pain and headache reports*. 2014;18(10):1-6.
134. Andreou AP, Edvinsson L. Mechanisms of migraine as a chronic evolutive condition. *J Headache Pain*. 2019;20(1):117. Epub 2019/12/25. doi: 10.1186/s10194-019-1066-0. PubMed PMID: 31870279; PubMed Central PMCID: PMC6929435.
135. Stang PE, Crown WH, Bizier R, Chatterton ML, White R. The family impact and costs of migraine. *Am J Manag Care*. 2004;10(5):313-20.
136. Seidel S, Hartl T, Weber M, Matterey S, Paul A, Riederer F, et al. Quality of sleep, fatigue and daytime sleepiness in migraine - a controlled study. *Cephalalgia*. 2009;29(6):662-9. Epub 2009/02/13. doi: 10.1111/j.1468-2982.2008.01784.x. PubMed PMID: 19210514.
137. Lin YK, Lin GY, Lee JT, Lee MS, Tsai CK, Hsu YW, et al. Associations Between Sleep Quality and Migraine Frequency: A Cross-Sectional Case-Control Study. *Medicine*. 2016;95(17):e3554. Epub 2016/04/29. doi: 10.1097/md.0000000000003554. PubMed PMID: 27124064; PubMed Central PMCID: PMC4998727.

138. Tiseo C, Vacca A, Felbush A, Filimonova T, Gai A, Glazyrina T, et al. Migraine and sleep disorders: a systematic review. *The Journal of Headache and Pain*. 2020;21(1):126. doi: 10.1186/s10194-020-01192-5.
139. Saçmacı H, Aktürk T, Tanık N, İnan LE. Clinical success of greater occipital nerve blockade in improving sleep quality of chronic migraineurs: a prospective observational study. *Sleep and Breathing*. 2021;25(2):1003-10. doi: 10.1007/s11325-021-02309-z.
140. Messina A, Bitetti I, Precenzano F, Iacono D, Messina G, Roccella M, et al. Non-rapid eye movement sleep parasomnias and migraine: a role of orexinergic projections. *Frontiers in Neurology*. 2018;9:95.
141. Viganò A, Torrieri MC, Toscano M, Puledda F, Petolicchio B, Sasso D'Elia T, et al. Neurophysiological correlates of clinical improvement after greater occipital nerve (GON) block in chronic migraine: relevance for chronic migraine pathophysiology. *J Headache Pain*. 2018;19(1):73. Epub 2018/08/22. doi: 10.1186/s10194-018-0901-z. PubMed PMID: 30128946; PubMed Central PMCID: PMC6102162.
142. Zeitlhofer J, Schmeiser-Rieder A, Tribl G, Rosenberger A, Bolitschek J, Kapfhammer G, et al. Sleep and quality of life in the Austrian population. *Acta neurologica Scandinavica*. 2000;102(4):249-57. Epub 2000/11/09. doi: 10.1034/j.1600-0404.2000.102004249.x. PubMed PMID: 11071111.