



## Derleme

# Migrende Cerrahi Girişimler

## Surgical Approaches to Migraine

Atilla YILMAZ

Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroşirji Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye

Yazışma adresi: Atilla YILMAZ ✉ atillayilmaz@hotmail.com

## ÖZ

Özürülüğün dünyadaki ilk 10 sebebi arasında sayılan ve tekrarlayan baş ağrılarında sıklıkla bulantı, kusma, fotofobi ve fonofobinin eşlik ettiği bir hastalık olan migren toplumdaki prevalansı %12 civarında olan bir hastalıktır.

Patofizyolojisi tam olarak açıklanamasa da çeşitli teorilerin öne sürüldüğü bu hastalığa sahip bireylerin üçte birinin medikal tedaviye dirençli olduğu ve %14'ünün kronik migren (KM) hastalığına ilerlediği bildirilmektedir. Hali hazırda geliştirilen birçok medikal tedavi seçeneklerine rağmen hastalığın tedavisi konusunda anlamlı bir ilerleme elde edilememesi çeşitli alternatif invazif yöntemlerin geliştirilmesine sebep olmuştur. Bu invazif yöntemler arasında sayılabilecek nöroliz, nörektomi ve posterior servikal rizotomi gibi destrüktif invazif girişimler sahip oldukları yüksek riskler ve komplikasyonlar sebebiyle yerlerini gitgide daha az destrüktif, geri dönüştürülebilir ve modüle edilebilir olan Oksipital Sinir Stimülasyonu, Sfenopalatin Ganglion Stimülasyonu ve Supraorbital Sinir Stimülasyonu gibi nöromodülasyon işlemlerine ve bir plastik cerrah tarafından tesadüfen bulunan dekompresif cerrahi tedavi seçeneklerine bırakılmaktadır.

Nöromodülasyon uygulamalarının KM tedavisindeki etkinliği hakkında gerçekleştirilmiş klinik çalışmaların birçoğu henüz küçük hasta gruplarına ve kısa takip sürelerine sahip olup bazı çalışmalarda elde edilen sonuçlar umut edilenden bir miktar uzaktır, ancak tedaviye yanıtız hastalarda elde edilebilecek en ufak bir iyileşmenin bile oldukça tatminkâr olabileceği de her zaman göz önünde tutulmalıdır. Bununla birlikte Nöromodülasyon girişimlerinin; test dönemi, verilecek stimülasyonların istenildiği zaman ayarlanabilmesi, uygulamanın minimal invazif ve reversibl olması gibi avantajlarının olmasının nöromodülasyon uygulamalarının birçok hastalıkta önemli bir geleceğe sahip olacağını göstermektedir. Her ne kadar KM tedavisi konusundaki klinik çalışmaların sonuçları birbirinden oldukça farklı olsa da devam eden geniş serili ve çok merkezli klinik çalışmaların sonuçları bu hastalıkların tedavisi konusunda bilim dünyasına ışık tutacaktır.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Migren, Cerrahi, Nöromodülasyon, Oksipital sinir stimülasyonu, Supraorbital sinir stimülasyonu, Sfenopalatin sinir stimülasyonu

## ABSTRACT

Migraine is one of the top 10 causes of disability in the world and recurrent headaches are often accompanied by nausea, vomiting, photophobia, and phonophobia. The prevalence of migraine in the community is around 12%.

Although its pathophysiology cannot be fully explained, it is reported that one third of the individuals with migraine disorders are resistant to medical treatment and 14% progress to chronic migraine disease. Despite the many medical treatment options currently developed, the lack of significant progress in the treatment of the disease has led to the development of various alternative invasive methods. The destructive invasive procedures formerly used such as neurolysis, neurectomy and posterior cervical rhizotomy, have been replaced by less destructive, recyclable and modulating interventions like Occipital Nerve Stimulation, Sphenopalatine Ganglion Stimulation and Supraorbital Nerve Stimulation because of the high risk and complications of the previous methods.

Many of the clinical trials on the effectiveness of neuromodulation in chronic migraine treatment have small patient groups and short follow-up periods, and the results obtained in some studies are somewhat far from what was hoped for. However, even the slightest improvement can be quite satisfactory in patients who are not responding to medical treatment. Neuromodulation interventions also have advantages such as a test period, stimulation adjustment, and a minimal invasive and reversible application. These advantages shows that neuromodulation applications will have an important future in many disorders. Although the results of clinical trials on chronic migraine treatment are quite different from each other, the results of large series and multicenter clinical trials will shed light on the treatment of these disorders.

**KEYWORDS:** Migraine, Surgery, Neuromodulation, Occipital Nerve Stimulation, Sphenopalatine Ganglion Stimulation, Supraorbital Nerve Stimulation

## ■ GİRİŞ ve TANIM

**T**ekrarlayan baş ağrıları ile seyreden ve bu ağrıya sıklıkla bulantı, kusma, fotofobi ve fonofobinin eşlik ettiği bir hastalık olan migren ağır özürüllüğe sebep olan bir hastalık olup özürüllüğün dünyadaki ilk 10 sebebi arasında sayılmaktadır (13,55). Yaşam kalitesinde belirgin düşüşe ve çalışma hayatındaki üretkenliğin azalmasına sebep olan bu hastalık sıklıkla yanlış tanı almakta ve hatta yanlış tedavi edilebilmektedir (32). Her ne kadar migren prevalansının ortalama %12 (%2,6 – 21,7) oranında olduğunu belirten yayınlar mevcut olsa da (6,31) 2018 yılında yayınlanan bir makalede doğru sorgulama ve değerlendirme ile bu oranın %52,5'e kadar yükselebileceği belirtilmiştir (55).

Migren hastalığının patofizyolojisi; ağırlı stimülasyonların değerlendirilmesi ve işlenmesinden sorumlu olan diensefalon ve beyin sapını içeren subkortikal yapıların disfonksiyonuna bağlı olarak ağrı iletiminin ve vasküler tonusun özellikle trigeminovasküler yapılar da bozulması olarak açıklanmaya çalışılsa da (2,10,17,42,52) kompleks ve multifaktöryel bir rahatsızlık oluşu sebebiyle çeşitli etmenlerinde etkili olduğu belirtilmektedir (8). Auralı ve aurasız olmak üzere iki ayrı grupta inceleyebileceğimiz migren hastalığı her ne kadar klasik olarak santral sinir sistemini ilgilendiren bir patoloji olarak tanımlansa da yeni çalışmalar bu hastalıkta periferik sinirlerin de patolojiye olan katkısının göz ardı edilemeyecek kadar fazla olduğunu göstermektedir. Bu konuda yapılmış çalışmaların arasında sayabileceğimiz May ve ark.nın 1998 yılında yayınlanan makalelerinde, Migren hastalarında alın bölgesine uygulanan Kapsaisin ile tetiklenen baş ağrısının singulate kortex, insula, frontal kortex, talamus, bazal ganglia ve serebellum'da aktivite artışına sebep olduğu PET çalışması aracılığıyla gösterilmiştir (34). Bu gibi çalışmalar migren hastalığının tedavisinde periferik sinirlere yönelik yapılacak girişimlerin etkili bir tedavi yöntemi olabileceği fikrinin ortaya çıkmasını sağlamıştır (12,21,38,45).

Migren hastalarının üçte birinin medikal tedaviye dirençli olduğu ve yaklaşık %14'ünün kronik migren (KM) hastalığına dönüştüğü bildirilmektedir (14,28). Bu sebeple hali hazırdaki birçok medikal tedavi seçeneğine rağmen alternatif tedaviler bulma amaçlı çalışmalar devam etmekte ve yeni farmakolojik tedavi türleri geliştirilmektedir (20). Tüm bu çalışmalara rağmen ilaç tedavisine yanıtız veya ilaç yan etkisi sebebiyle ilaç kullanamayan çok sayıda hastanın mevcudiyeti medikal tedaviye alternatif olabilecek girişimlerin geliştirilmesini sağlamıştır (47). Bu alternatif tedavi seçeneklerini invazif girişimler ve noninvazif girişimler olmak üzere iki ayrı grupta inceleyebiliriz.

Noninvazif girişimler;

- Periferik sinir blokları
- Botulinum toksini tedavisi
- Traskranyal manyetik stimülasyon
- Transkutaneoz stimülasyonlar
- Noninvazif vagal sinir stimülasyonu

İnvazif girişimler;

- Nöromodülasyon uygulamaları
  - Oksipital Sinir Stimülasyonu (OSS)
  - Sfenopalatin Ganglion Stimülasyonu (SPGS)
  - Supraorbital Sinir Stimülasyonu (SOSS)
- Dekompresif cerrahi girişimler.

Geçmişte uygulanan Nöroliz, Nörektomi ve posterior servikal rizotomi gibi destrüktif invazif girişimler sahip oldukları yüksek riskler ve komplikasyonlar sebebiyle yerlerini gitgide daha az destrüktif, geri dönüştürülebilir ve modüle edilebilir olan bu işlemlere bırakmıştır.

Bölümümüzün konusu cerrahi girişimler olduğundan sadece invazif girişimlere değinilecektir.

### Nöromodülasyon Uygulamaları

Periferik sinirlerin nörostimülatörler aracılığıyla uyarılması, kronik ağrının dindirilmesi için son birkaç dekattır uygulanan ve halen devam etmekte olan çeşitli klinik çalışmalara konu olan bir yöntemdir (46,51). Nörostimülatörlerin bu konudaki etkinliğini nasıl gerçekleştirdiği konusu halen net olarak açıklığa kavuşmuş olmasa da kapı kontrol teorisi aracılığıyla ve santral sinir sisteminden salınan nörotransmitterlerin salınımının düzenlenmesi yoluyla etki ettiği düşünülmektedir (48).

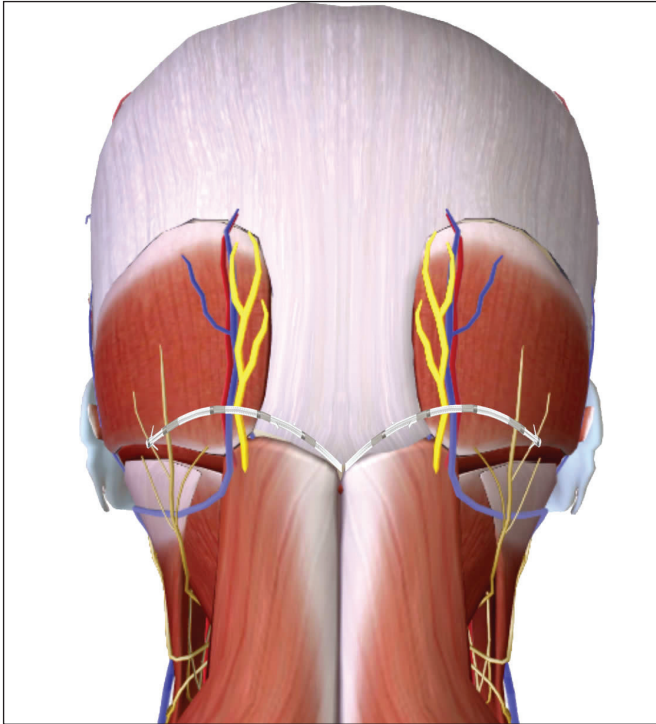
### Oksipital Sinir Stimülasyonu

Giriş kısmında da belirttiğimiz gibi her ne kadar KM hastalığının patofizyolojisi tam olarak açıklanamasa da trigeminoservikal yapının bu konudaki etkinliği çeşitli çalışmalarla belirlenmiştir (18). Özellikle C2 seviyesindeki servikal bölgeden trigeminal sinire gelen uyarıların KM dahil birçok baş ağrısı tipinde etkili olduğunu bildiren yayınlar mevcut olup (3) bu seviyeden verilen stimülasyonların trigeminal sinirin afferentlerini uyarabildiği hayvan deneylerinde de başarıyla gösterilmiştir (4,19).

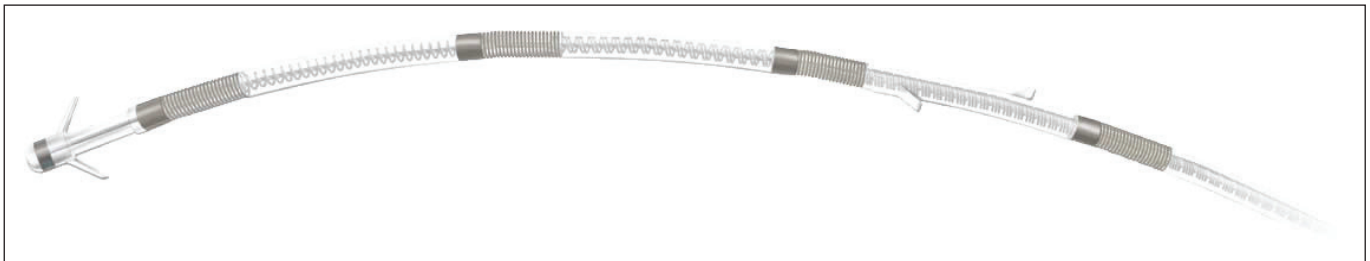
KM'de OSS'nun beyin sapı aktivitesinde herhangi bir etkiye neden olmadan talamik aktivitede bazı değişikliklere neden olduğu fonksiyonel görüntüleme tetkikleri aracılığıyla gösterilmiş ve bu durum nöromodülasyon girişimlerinin bu tip hastalarda potansiyel bir tedavi alternatifi olabileceği görüşünü desteklemiştir (1,33). OSS'nun migren de dahil olmak üzere çeşitli baş ağrısı tiplerinde bir tedavi alternatifi olarak kullanılabileceği görüşü özellikle ilaca dirençli Oksipital Nevralji (ON) tedavisindeki etkinliğinin gösterilmesinden ve bu etkinliğin yapılan bazı çalışmalarla desteklenmesinden sonra popülerite kazanmıştır (36). OSS'nun ON'deki etkinliğinin gösterildiği bu ilk çalışma 1999 yılında Weiner ve Reed tarafından yapılmış olup 13 ON hastasının 12'sinin OSS girişiminden fayda gördüğü belirtilmiştir (53).

### Cerrahi Yöntem

OSS uygulamasında kullanılan çeşitli elektrot türleri ve bu türlere göre çeşitli girişim yöntemleri olsa da ameliyat yöntemleri birbirine oldukça benzemektedir. Mastoid proses



Şekil 1: Bilateral oksipital sinir üzerine yerleştirilmiş elektrotlar.



Şekil 2: Oksipital sinir stimülatörü elektrot örneği.

üzerinde oluşturulacak bir kesiden ilerletilen Tuohy iğnesi yardımıyla insizyondan en az birkaç santimetre uzakta olacak şekilde elektrot C1 seviyesinde orta hatta doğru ilerletilir. Elektrotun yerleştirilmesinin ardından uzatma kabloları tunelizatör yardımıyla kalıcı pilin yerleştirileceği subklavikuler bölgeye uzatılarak kalıcı pile bağlanır (Şekil 1 ve 2).

OSS'nun KM tedavisinde kullanılmasına yönelik yapılmış ilk randomize, çok merkezli, çift kör çalışma Saper ve ark. tarafından 2011 yılında yayınlanan ONSTIM çalışmasıdır (Occipital Nerve Stimulation for the Treatment of Intractable chronic Migraine) Oksipital sinir stimülasyonu amacıyla kullanılan elektrotların C1 seviyesinde cilt altına ve fasya üzerine bilateral yerleştirildiği çalışma 75 hasta üzerinde yapılmıştır. Aylık ağırlı gün sayısında %50'den fazla azalma veya ağrı şiddetinden 3 ve daha fazla puan azalma sağlanan olguların başarılı olarak değerlendirildiği bu çalışmanın sonucunda, kontrol grubundaki başarı oranı %0 iken aktif uygulama grubunda bu oranın %39'a yükseldiği tespit edilmiştir. OSS'nun Migren tedavisinde başarılı bir etkisi olduğunun gösterildiği bu çalışmada başarısız olarak değerlendirilen gruptaki 12 hastada lead migrasyonunun geliştiği (%24) saptanmıştır (43).

Dodick ve ark. yaptığı ve 2015'te yayınlanan bir başka çok merkezli klinik çalışmada ise 12 haftalık takip süresi sonunda ağrıda %50 ve üzerinde azalma belirten hasta oranı kontrol ve çalışma grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmazken %30 ve üzeri azalma sağlanma açısından kontrol grubu ile çalışma grubu arasında anlamlı fark bulunmuş. Aynı zamanda ağırlı günler ve ağrının sebep olduğu işlevsizlik açısından kontrol grubu ile uygulama grubu arasındaki farkın anlamlı olduğu tespit edilmiştir (15).

Matharu ve ark.nın 8 KM hastası üzerinde yaptıkları ve ortalama takip süresinin 1,5 yıl olduğu çalışmalarında ise 6'sı travma sonrası gelişen KM 2'si ise epizodik migren olarak değerlendirilen hastaların tümüne C1 seviyesinde santral muskuler fasya üzerine ve greater oksipital sinir kökü boyunca suboksipital stimülatör yerleştirilmiş, hastaların tümünde belirgin iyileşme saptandığı belirtilmiştir (33). Stimülatör yerleştirilmesi öncesi test amaçlı blokaj işleminin 2 hasta üzerinde gerçekleştirildiği çalışmanın sonucunda; 4 hastada sonuçların mükemmel 2 hastada çok iyi 2 hastada ise %50 ve %75 oranında iyileşme şeklinde olduğu belirtilmiştir. Olgular tek tek incelendiğinde 1 hastada ilaçların tamamen kesildiği, 1 hastada iyileşmenin yeterli olmadığına kanaat getirilmesi üzerine stimülatörün supraorbital bölgeye alındığı ve ardından bu hastada da ilaçların tamamen kesildiği, 3 hastada lead migrasyonu geliştiği için

yeniden opere edildikleri, 1 hastada ise pillin yerleştirildiği alan olan abdominal bölgede hematoma geliştiği belirtilmiştir (33).

Rodrigo ve ark.nın 37 olgu üzerinde gerçekleştirdikleri ortalama takip süresinin 9,4 yıl olduğu ve 2017 yılında yayınladıkları çalışmalarında ise olguların çoğunda tatmin edici düzeyde iyileşme saptandığı belirtilmiştir (41). 31 katılımcının en az 7 yıllık takip süresine sahip olduğu bu çalışmada VAS skorlarında  $3,8 \pm 2,5$  puan düzeyinde düşme sağlandığı, aylık ağrılı gün sayısının ise  $17,9 \pm 0,1$ 'den  $7,3 \pm 7,2$ 'ye gerilediği tespit edilmiştir (41).

OSS'nun KM başta olmak üzere çeşitli dirençli baş ağrısı tiplerinde kullanımı her ne kadar gün geçtikçe yaygınlaşsa da ne yazık ki stimülasyon parametrelerinde dahi bir standardizasyona ulaşılabildiğini söyleyemeyiz (50).

OSS girişiminin belirtilen komplikasyonları arasında elektrot migrasyonu ve insizyon bölgesi komplikasyonlarını sayabiliriz, girişimin uzun dönem potansiyel sinir hasarı gibi komplikasyonları yoktur (43).

### Sfenopalatin Ganglion Stimülasyonu

Sfenopalatin ganglion (SPG) migrenin, lakrimasyon ve nazal konjesyon gibi otonomosefalik semptomlarının gözlemlendiği yapılar olan meninksler, konjonktiva ve lakrimal bezler ve nazal mukoza gibi yapıları innerve eden en geniş ekstrakraniyal parasempatik gangliyondur (29). SPG'un sahip olduğu bu inervasyon alanı bu gangliyonun uzun yıllardır atipik fasyal ağrı ve özellikle nörovasküler baş ağrısı olmak üzere çeşitli kronik baş ağrılarında hedef olarak kullanılmasını sağlamıştır (30,44). Bu durum SPG'un migren ve diğer kronik baş ağrısı hastalıklarının tedavisinde nöromodülasyon girişimleri açısından kullanılabilir bir hedef olabileceğini düşündürmüştü ve bu konuda bazı klinik çalışmaların başlamasına sebep olmuştur.

SPGS'nun etkinliğinin başlıca iki mekanizma aracılığıyla gerçekleştiği belirtilmektedir. Bu olası mekanizmalardan biri uygulanan elektriksel stimulusların postganglionik parasempatik akımı engellemesi / kesintiye uğratması diğeri ise Trigeminal kaudal nukleustaki duyuşal işlemleri modüle etmesidir (29).

Cady ve ark. 2014 yılında yayınladıkları 38 hastalık çift kör plasebo kontrollü çalışmalarında; tekrarlayan %0.5 bupivokain uygulamasının akut migren ataklarının tedavisinde etkili olduğunu göstermişlerdir (7). Bu ve buna benzer çalışmalar SPG'nun KM tedavisinde nöromodülasyon girişimleri açısından etkili bir hedef olabileceği görüşünün yaygınlaşmasına sebep olmuştur.

### Cerrahi Yöntem

SPGS cerrahisinde çeşitli yerleştirme teknikleri olsa da bunlardan en sık kullanılanı minimal invazif bir teknik olan "trans-oral, gingival-buccal" tekniktir. Bu teknik genel anestezi altında yapılmakta olup cerrahi girişim planının yapılabilmesi için ameliyat öncesinde mutlaka tomografi çekilmelidir. Ameliyat sırasında Elektrot C kollu skopi yardımıyla Sfenopalatin ganglion yakınında Pterigopalatin fossaya yerleştirilmeli ve ardından internal fiksasyon plağı ile zigomatik prosese sabitlenmelidir. Elektrotun yerleştirilmesinin ve plağın sabitlenmesinin ardından uzatma kabloları tünelizatör yardımıyla kalıcı pillin yerleş-

tirileceği subklavikuler bölgeye uzatılarak kalıcı pile bağlanır (Şekil 3).

Tepper ve ark.nın 2009 yılında yayınladıkları ve 11 tedaviye dirençli migren hastası üzerinde yaptıkları çalışmalarında hastaların 2'sinde ağrının tamamen geçtiği 3'ünde anlamlı iyileşme saptandığı ancak arta kalan 6 hastada herhangi iyileşme elde edilmediği belirtilmiştir. Tepper ve ark. bu 6 hastadaki başarısızlığın sebebini elektrotların yerleşim yerinin yanlış olabileceğine bağlamıştır (49).

SPGS girişiminin komplikasyonları arasında geçici duyuşal bozukluklar (%67) (%46'sında ortalama 3 ay içinde düzelmekte olup en sık maksiller sinir bölgesinde rastlanmaktadır), geçici allodini (%3), ağrı veya şişlik oluşumu (%47) (%80'i ortalama 2 ay içinde düzelmektedir), Kuru göz (%3) (%40'ında düzelmeye sağlanmakta), geçici tinnitus (%8) ve çene hareketlerinde kısıtlılık (%6) sayılabilir. Enfeksiyon gelişme oranı %5 olarak tanımlanmıştır. SPGS uygulanamayacak durumlar arasında; ilgili bölgeye uygulanmış destrüktif prosedür öyküsü, ağır psikiyatrik hastalık mevcudiyeti, Pterygopalatin fossada ileri derecede anatomik darlık, cerrahi bölgede aktif enfeksiyon ve 6 aydan daha kısa süre içinde geçirilmiş radyoterapi öyküsü sayılabilir.

Mevcut çalışmalar SPG'un migren tedavisinde nöromodülasyon girişimleri açısından potansiyel bir hedef olabileceğini göstermekle birlikte bu durumu destekleyecek yeterli sayıda klinik çalışmanın henüz mevcut olmaması ve SPG yaklaşımı ile ilişkili potansiyel komplikasyonların varlığı bu tedavinin sadece mevcut tedavilere hiçbir şekilde yanıt vermeyen hastalarda uygulanabileceği görüşünün daha baskın olmasına sebep olmaktadır (11). SPGS KM hastalığındaki etkinliğinin araştırıldığı hali hazırda devam eden randomize kontrollü çok merkezli çalışmalar (clinicaltrial.gov: NCT01540799) mevcut olup bu çalışmaların sonuçları bu tedavi girişiminin geleceği açısından konuya ışık tutacaktır.

### Supraorbital Stimülasyon

2007 yılında ilk kez küme tipi baş ağrısı tedavisinde kullanılabilir bir hedef olarak tanımlanan supraorbital sinir (35) supraorbital bölgeye yapılan enjeksiyonların çeşitli kronik baş ağrısı tiplerinin tedavisinde etkili olduğunu gösteren çalışmalar sayesinde (37) yaygınlaşmış ve supraorbital sinirin de KM hastalığının tedavisinde bir hedef olarak kullanılabilirliği fikrinin



Şekil 3: Sfenopalatin ganglion Stimülatörü elektrot örneği.



ortaya çıkmasına sebep olmuştur. Ayrıca OSS'nun KM hastalığında etkili olduğunun çeşitli çalışmalarla ispat edilmesinin ardından yapılan bazı çalışmalar SOSS'nun OSS'na ek olarak uygulanmasının tek başına OSS'na göre daha etkili olduğunu göstermiştir.

### Cerrahi Yöntem

Genel anestezi altında supine pozisyonda aynı taraf omuz altına yerleştirilen bir yastık ile pozisyona edilen hastanın ilgilili tarafındaki kaş kenarının 1,5 cm. superolateralinden yapılacak bir cm'lik bir insizyondan Tuohy iğnesi ile girilerek supraorbital sinire dik olacak şekilde elektrot yerleştirilir ardından sağ temporal bölgede oluşturulan insizyondan elektrotun uzatma kablosu çıkılarak titanyum plak bu bölgede temporal kemiğe sabitlenir. Elektrotun yerleştirilmesi ve plak yardımıyla sabitlenmesinin ardından uzatma kabloları tünelizatör yardımıyla kalıcı pilin yerleştirileceği subklavikuler bölgeye uzatılarak kalıcı pile bağlanır (Şekil 4).

Clark ve ark.nın 2016 yılından yayınladıkları, takip süresinin 5 ila 80 ay arasında değiştiği 16 hastalık çalışmalarında SOSS ve OSS'nun aynı anda uygulandığı 16 hastanın 8'inin baş ağrılarında %50'nin üzerinde azalma elde edildiği belirtilmiştir (9).

SOSS'nun KM hastalığındaki etkinliği konusunda yapılmış çalışmalar genellikle Clark ve ark. nın çalışmalarında olduğu gibi OSS ve SOSS birlikte uygulandığı çalışmalardır (26,39,40) Bu çalışmalar dışında sadece SOSS uygulanarak yapılan



Şekil 4: Supraorbital Sinir.

çalışmalar genellikle küçük hasta grupları şeklinde olup kısa takip süresine sahiptir.

Reed ve ark. 7 hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında oksipital bölgede lokalize veya oksipital bölgeden başlayıp yayılan ağrılarda OSS'nun frontal bölgede lokalize veya frontal bölgeden kaynaklanarak yayılan ağrılarda SOSS'nun, hemikranial veya holosefalik ağrılarda ise OSS+SOSS kombinasyonunun tercih edilmesi gerektiğini belirtmişlerdir. Reed ve ark. bu çalışmalarında KM tedavisinde SOSS+OSS kombine yaklaşımının daha etkili olduğunu ve hatta sadece OSS uygulanmış ve yanıt alınamamış hastalarda ek olarak SOSS girişiminin denenmesi gerektiğini belirtmişlerdir (39).

SOSS Komplikasyonları arasında elektrot migrasyonu, supraorbital allodynia ve enfeksiyon sayılabilir.

### Dekompresif Girişimler

Trigeminal irritasyon ve hipersensitizasyonunun migren hastalığında önemli bir anahtar role sahip olduğu çeşitli mikroskobik çalışmalarla desteklenmiştir (25). Trigeminal irritasyon ile hipersensitizasyon arasındaki döngüde periferik sinir ile onu çevreleyen kas yapısı arasındaki anatomik komşuluk önemli bir rol üstlenmekte ve tetik nokta olarak da bu sinir ve kas arasındaki kesişme noktası tanımlanmaktadır. Bu konudaki önemli örneklerden biri Trigeminal sinirin oftalmik dalının supraorbital ve supratroklear sinir dalları ile corrugator ve depressor supercillii kasları arasındaki etkileşimdir. Frontal migren patolojisi sebebiyle takip edilen birçok hastada supercillii kaslarında hipertrofi tespit edilmesi bu görüşü desteklemekte olup bu hipertrofiye kasın sinir üzerinde gerçekleştirdiği etkinin migren ağrısını başlatan etmen olduğu ileri sürülmektedir. Bu kas grubuna uygulanan Botulinum enjeksiyonunun faydalı olduğunu belirten çalışmalar da bu durumu desteklemektedir (5,54). Diğer tanımlanan tetik noktaları arasında trigeminal sinirin maksiller dalı olan zygomaticotemporal dalın temporal kası deldiği yer ve greater occipital sinirin splenius capitus kası boyunca geçtiği yer sayılabilir. Literatürde yayınlanan yeni çalışmalar bu tetik noktalara uygulanacak dekompresyon ameliyatlarının belirgin semptomatik iyileşmeyi sağladığını belirtmektedir (12,24,27). Ancak her ne kadar bu tetik noktalarına uygulanan girişimlerin klinik iyileşmeye katkıda bulunduğu belirtilse de bu tetik noktalarda basıya sebep olacak dolayısıyla etiyojijiyi açıklayacak ciddi bir patolojiye rastlanmamaktadır.

Migren tedavisi konusundaki ilk ameliyat Walter Dandy tarafından 1931 yılında gerçekleştirilmiş olup bu amaçla inferior servikal and ilk torasik sempatik ganglionlar eksize edilmiştir. 1946 yılında Gardner 26 hastada greater superfisyal petrosal siniri rezeke etmiş ve her ne kadar hastaların şikayetlerinde belirgin azalma sağlansa da göz kuruluğu ve korneal ülser gibi komplikasyonlar gelişmesi bu girişimin popülaritesini kaybetmesine sebep olmuştur.

Migren hastalığında modern cerrahi dekompresyonu ilk tanımlayanlardan biri olan Guyuron aslında bir plastik cerrah olup kozmetik kaygılarla glabellar kas gruplarının eksizyonu sonrası hastalarda migren ağrısının geçtiğini fark etmesi üzerine migren hastalığından dekompresyon cerrahisi girişiminin öncülüğünü yapmıştır (23,24). Bu sonuç çeşitli çalışmaların ve prospektif randomize kontrollü çalışmaların

yapılmasına ve çalışma sonuçlarının iyi olması da bu cerrahi girişimin yaygınlaşmasını sağlamıştır (12,16,21).

Guyuron ve ark. yayınladıkları 22 olguluk serilerinde preoperatif botulinum enjeksiyonu uygulayarak tetik noktalarını tespit ettikleri hastalarda cerrahi dekompresyon sonrası %95 oranında belirgin iyileşme veya tamamen iyileşme elde ettiklerini belirtmişlerdir (23). Gene Guyuron ve ark. 2009 yılında yayınladıkları randomize plasebo kontrollü çalışmalarında fayda görenlerin oranının %84 olduğunu belirtmiş kontrol grubunda ise bu oranın sadece %58 dolayında olduğunu tespit etmişlerdir (22). Dirnberger ve ark. 60 hastalık çalışmalarında başarı oranını %68 olarak tanımlarken (12) Janis ve ark. 24 hastalık çalışmalarında bu oranın %79 olduğunu belirtmişlerdir (27).

## ■ SONUÇ

Nöromodülasyon uygulamalarının günümüzdeki kullanım alanı her ne kadar sadece ilaca dirençli ve ilaç kullanamayan olgularda ve akut ağrının tedavisi grubunda sınırlı olsa da önleyici tedavi olarak migren başta olmak üzere çeşitli baş ağrısı tiplerinde kullanılabileceğine dair ümit vaat eden çeşitli çalışmalar mevcuttur.

Günümüzde geliştirilen yukarıda değindiğimiz alternatif tedavi türleri her ne kadar heyecan uyandırır da klinik çalışmalar etkinliğin umut edilenden bir miktar uzak olduğunu dolayısıyla bu tür uygulamaların geliştirilme açısından bir süreye daha ihtiyaçlarının olduğunu göstermektedir. Nöromodülasyon terapilerinin özellikle migren tedavisi konusundaki uzun dönem sonuçları hem etkinlik hem de hasta sayısı açısından tatmin edici olmaktan uzaktır, ancak tedaviye yanıtız veya ilaç yan etkisi sebebiyle ilaç kullanamayan bazı hastalarda elde edilebilecek en ufak bir iyileşmenin bile hasta açısından oldukça tatminkâr olabileceği de her zaman göz önünde tutulmalıdır. Bununla birlikte Nöromodülasyon girişimlerinde öncelikle test döneminin uygulanabiliyor olmasının ve olumlu yanıt alınan hastalarda kalıcı pil uygulamasına geçilmesinin, verilecek stimülasyonların istenildiği zaman ayarlanabilmesinin ve özellikle de uygulamanın minimal invazif ve reversibl olmasının Nöromodülasyon sistemlerinin avantajlarını ön plana çıkardığı akıldadır.

Migrenin patofizyolojisi anlaşılılmaya çalışıldıkça daha etkin tedavi yöntemleri de bulunacaktır. Her ne kadar klinik çalışmaların sonuçları beklenen düzeyde olmasa da nöromodülasyon uygulamaları bu konuda gelecek vadettmektedir.

## ■ KAYNAKLAR

1. Afridi SK, Goadsby PJ: Neuroimaging of migraine. *Curr Pain Headache Rep* 10:221-224, 2006
2. Akerman S, Holland PR, Goadsby PJ: Diencephalic and brainstem mechanisms in migraine. *Nat Rev Neurosci* 12:570-584, 2011
3. Bartsch T, Goadsby PJ: Anatomy and physiology of pain referral patterns in primary and cervicogenic headache disorders. *Headache Currents* 2:42-48, 2005
4. Bartsch T, Goadsby PJ: Stimulation of the greater occipital nerve induces increased central excitability of dural afferent input. *Brain* 125:1496-1509, 2002
5. Becker D, Amirlak B: Beyond beauty: Onobotulinumtoxin A (BOTOX®) and the management of migraine headaches. *Anesthesiology and Pain Medicine* 2:5-11, 2012
6. Burch RC, Loder S, Loder E, Smitherman TA: The prevalence and burden of migraine and severe headache in the United States: Updated statistics from government health surveillance studies. *Headache* 55:21-34, 2015
7. Cady R, Saper J, Dexter K, Manley HR: A double-blind, placebo-controlled study of repetitive transnasal sphenopalatine ganglion blockade with tx360((R)) as acute treatment for chronic migraine. *Headache* 55:101-116, 2015
8. Chung M, Sannic K, Li X, Amirlak B: Surgical management of migraine headaches. In: *Current Perspectives on Less-known Aspects of Headache*, Chapter 7. 2017:115-128
9. Clark SW, Wu C, Boorman DW, Chalouhi N, Zanaty M, Oshinsky M, Young WB, Silberstein SD, Sharan AD: Long-term pain reduction does not imply improved functional outcome in patients treated with combined supraorbital and occipital nerve stimulation for chronic migraine. *Neuromodulation* 19:507-514, 2016
10. Cohen AS, Goadsby PJ: Functional neuroimaging of primary headache disorders. *Expert Rev Neurother* 6:1159-1171, 2006
11. Diener HC, Charles A, Goadsby PJ, Holle D: New therapeutic approaches for the prevention and treatment of migraine. *Lancet Neurol* 14:1010-1022, 2015
12. Dirnberger F, Becker K: Surgical treatment of migraine headaches by corrugator muscle resection. *Plast Reconstr Surg* 114:652-657; discussion 658-659, 2004
13. Disease GBD, Injury I, Prevalence C: Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 392:1789-1858, 2018
14. Dodick DW: Triptan nonresponder studies: Implications for clinical practice. *Headache* 45:156-162, 2005
15. Dodick DW, Silberstein SD, Reed KL, Deer TR, Slavin KV, Huh B, Sharan AD, Narouze S, Mogilner AY, Trentman TL, Ordia J, Vaisman J, Goldstein J, Mekhail N: Safety and efficacy of peripheral nerve stimulation of the occipital nerves for the management of chronic migraine: Long-term results from a randomized, multicenter, double-blinded, controlled study. *Cephalalgia* 35:344-358, 2015
16. Ducic I, Felder JM, 3rd, Fantus SA: A systematic review of peripheral nerve interventional treatments for chronic headaches. *Ann Plast Surg* 72:439-445, 2014
17. Goadsby PJ: Recent advances in understanding migraine mechanisms, molecules and therapeutics. *Trends Mol Med* 13:39-44, 2007
18. Goadsby PJ, Hargreaves R: Refractory migraine and chronic migraine: Pathophysiological mechanisms. *Headache* 48:1399-1405, 2008
19. Goadsby PJ, Hoskin KL: The distribution of trigeminovascular afferents in the nonhuman primate brain *Macaca nemestrina*: A c-fos immunocytochemical study. *J Anat* 190 (Pt 3):367-375, 1997
20. Goadsby PJ, Schoenen J, Ferrari MD, Silberstein SD, Dodick D: Towards a definition of intractable headache for use in clinical practice and trials. *Cephalalgia* 26:1168-1170, 2006

21. Guyuron B, Kriegler JS, Davis J, Amini SB: Comprehensive surgical treatment of migraine headaches. *Plast Reconstr Surg* 115:1-9, 2005
22. Guyuron B, Reed D, Kriegler JS, Davis J, Pashmini N, Amini S: A placebo-controlled surgical trial of the treatment of migraine headaches. *Plast Reconstr Surg* 124:461-468, 2009
23. Guyuron B, Tucker T, Davis J: Surgical treatment of migraine headaches. *Plast Reconstr Surg* 109:2183-2189, 2002
24. Guyuron B, Varghai A, Michelow BJ, Thomas T, Davis J: Corrugator supercilii muscle resection and migraine headaches. *Plast Reconstr Surg* 106:429-434; discussion 435-427, 2000
25. Guyuron B, Yohannes E, Miller R, Chim H, Reed D, Chance MR: Electron microscopic and proteomic comparison of terminal branches of the trigeminal nerve in patients with and without migraine headaches. *Plast Reconstr Surg* 134:796e-805e, 2014
26. Hann S, Sharan A: Dual occipital and supraorbital nerve stimulation for chronic migraine: A single-center experience, review of literature, and surgical considerations. *Neurosurg Focus* 35:E9, 2013
27. Janis JE, Dhanik A, Howard JH: Validation of the peripheral trigger point theory of migraine headaches: Single-surgeon experience using botulinum toxin and surgical decompression. *Plast Reconstr Surg* 128:123-131, 2011
28. Katsarava Z, Schneeweiss S, Kurth T, Kroener U, Fritsche G, Eikermann A, Diener HC, Limmroth V: Incidence and predictors for chronicity of headache in patients with episodic migraine. *Neurology* 62:788-790, 2004
29. Khan S, Schoenen J, Ashina M: Sphenopalatine ganglion neuromodulation in migraine: What is the rationale? *Cephalalgia* 34:382-391, 2014
30. Klein RN, Burk DT, Chase PF: Anatomically and physiologically based guidelines for use of the sphenopalatine ganglion block versus the stellate ganglion block to reduce atypical facial pain. *Cranio* 19:48-55, 2001
31. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF, Group AA: Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 68:343-349, 2007
32. Lipton RB, Stewart WF, Scher AI: Epidemiology and economic impact of migraine. *Current Medical Research and Opinion* 17:s4-12, 2001
33. Matharu MS, Bartsch T, Ward N, Frackowiak RS, Weiner R, Goadsby PJ: Central neuromodulation in chronic migraine patients with suboccipital stimulators: A PET study. *Brain* 127:220-230, 2004
34. May A, Kaube H, Buchel C, Eichten C, Rijntjes M, Juptner M, Weiller C, Diener HC: Experimental cranial pain elicited by capsaicin: A PET study. *Pain* 74:61-66, 1998
35. Narouze SN, Kapural L: Supraorbital nerve electric stimulation for the treatment of intractable chronic cluster headache: A case report. *Headache* 47:1100-1102, 2007
36. Norenberg E, Winkelmueller W: The epifacial electric stimulation of the occipital nerve in cases of therapy-resistant neuralgia of the occipital nerve. *Schmerz* 15:197-199, 2001
37. Ozer D, Boluk C, Turk Boru U, Altun D, Tasdemir M, Koseoglu Toksoy C: Greater occipital and supraorbital nerve blockade for the preventive treatment of migraine: A single-blind, randomized, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin* 35(5):909-915, 2019
38. Poggi JT, Grizzell BE, Helmer SD: Confirmation of surgical decompression to relieve migraine headaches. *Plast Reconstr Surg* 122:115-122; discussion: 123-114, 2008
39. Reed KL, Black SB, Banta CJ 2nd, Will KR: Combined occipital and supraorbital neurostimulation for the treatment of chronic migraine headaches: initial experience. *Cephalalgia* 30:260-271, 2010
40. Reed KL, Will KR, Conidi F, Bulger R: Concordant occipital and supraorbital neurostimulation therapy for hemiplegic migraine; initial experience; a case series. *Neuromodulation* 18:297-303; discussion 304, 2015
41. Rodrigo D, Acin P, Bermejo P: Occipital nerve stimulation for refractory chronic migraine: Results of a long-term prospective study. *Pain Physician* 20:E151-E159, 2017
42. Samsam M: Central nervous system acting drugs in treatment of migraine headache. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem* 12:158-172, 2012
43. Saper JR, Dodick DW, Silberstein SD, McCarville S, Sun M, Goadsby PJ, Investigators O: Occipital nerve stimulation for the treatment of intractable chronic migraine headache: ONSTIM feasibility study. *Cephalalgia* 31:271-285, 2011
44. Schoenen J: Sphenopalatine ganglion stimulation in neurovascular headaches. *Prog Neurol Surg* 29:106-116, 2015
45. Singh M, Rios Diaz AJ, Gobble R, Catterson EJ: Causal relation between nerve compression and migraine symptoms and the therapeutic role of surgical decompression. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 3:e395, 2015
46. Stanton-Hicks M, Salamon J: Stimulation of the central and peripheral nervous system for the control of pain. *J Clin Neurophysiol* 14:46-62, 1997
47. Starling AJ, Vargas BB: A narrative review of evidence-based preventive options for chronic migraine. *Curr Pain Headache Rep* 19:49, 2015
48. Stojanovic MP: Stimulation methods for neuropathic pain control. *Curr Pain Headache Rep* 5:130-137, 2001
49. Tepper SJ, Rezaei A, Narouze S, Steiner C, Mohajer P, Ansarinia M: Acute treatment of intractable migraine with sphenopalatine ganglion electrical stimulation. *Headache* 49:983-989, 2009
50. Trentman TL, Zimmerman RS, Seth N, Hentz JG, Dodick DW: Stimulation ranges, usage ranges, and paresthesia mapping during occipital nerve stimulation. *Neuromodulation* 11:56-61, 2008
51. Van Calenbergh F, Gybels J, Van Laere K, Dupont P, Plaghki L, Depreitere B, Kupers R: Long term clinical outcome of peripheral nerve stimulation in patients with chronic peripheral neuropathic pain. *Surg Neurol* 72:330-335; discussion: 335, 2009
52. Weiller C, May A, Limmroth V, Juptner M, Kaube H, Schayck RV, Coenen HH, Diener HC: Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med* 1:658-660, 1995
53. Weiner RL, Reed KL: Peripheral neurostimulation for control of intractable occipital neuralgia. *Neuromodulation* 2:217-221, 1999
54. Whitcup SM, Turkel CC, DeGryse RE, Brin MF: Development of onabotulinumtoxinA for chronic migraine. *Ann N Y Acad Sci* 1329:67-80, 2014
55. Yeh WZ, Blizzard L, Taylor BV: What is the actual prevalence of migraine? *Brain Behav* 8:e00950, 2018