



## Migren ve Beslenme İlişkisi

### *The Relationship between Migraine and Nutrition*

Ayçıl Özturan<sup>1</sup>, Nevin Şanlıer<sup>1</sup>, Özlem Coşkun<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

#### Öz

Migren, binlerce yıldan beri bilinen bir hastalık olup nörolojik, gastrointestinal ve otonom değişikliklerin eşlik ettiği bir baş ağrısıdır. Migrenin görülme sıklığının artmasıyla birlikte migren tetikleyici faktörlerin rolü ve özellikle tetikleyici besinler daha fazla tartışılır hale gelmiştir. Bazı migrenli hastalar baş ağrısı ataklarının nedensiz bir şekilde başladığını ifade etmektedirler. Ancak çoğunlukla hormonal değişimler gibi içsel ya da hava değişimi, bazı kokular vs. gibi bir dışsal tetikleyici ya da tetikleyicilerin birlikteliği ağrıyı başlatabilmektedir. Her hasta bu tetikleyicilere karşı aynı duyarlılıkta olmayabilir. Bazılarında tek bir faktör öne çıkarken, bazılarında da birkaç faktörü birden ele almak gerekebilmektedir. Stres, çevresel faktörler, kronik hastalıklar, uyku ve beslenme durumu gibi etkenlerin migren ile ilişkisi bilinmekle birlikte bu etkenlerin mekanizmaları hala net değildir. Çocuklar ve gençler başta olmak üzere migren tipi baş ağrısı çeken herkeste ağrıyı tetikleyici olarak beslenme durumu ve besinlerin etkisi önemli yer tutmaktadır. Genel olarak migren tetikleyicileri düşünüldüğünde yapılan çalışmalarda en az bir beslenme kaynaklı tetikleyici öne sürülmekte, diyet açısından en sık bildirilen tetikleyicinin açlık olduğu söylenmektedir. Çikolata, çay, kahve, peynir, alkolün ise içerdiği bazı spesifik öğeler sebebiyle migrende tetikleyici özellik gösterdiği belirtilmektedir. Yapılan yeni çalışmalarda migren tedavisinde ek olarak bazı fonksiyonel besinlerin kullanımı da gündeme gelmiştir. Bu nedenle, çalışmada migrenin tetikleyici faktörlerinden besin ve beslenme ile ilişkisi irdelenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Migren hastalıkları, besin, beslenme durumu

#### Summary

Migraine is a kind of headache accompanied by neurologic, gastrointestinal, and autonomous variations. The roles of factors that trigger migraine, especially nutrition triggers, have become much more questionable with the increase in the rate of migraine occurrence. Some patients with migraine have stated that their headache attacks start without any reason. However, inner triggers such as hormonal changes or external triggers such as air exchange, some smells or the association of both triggers can start the headache. Each patient may not have same sensitivity to these triggers. A single factor might become prominent in some patients, but more than one factor may need to be required in other patients. Although the connection between migraine and the factors such as stress, environmental factors, chronic diseases, and nutritional and sleep status has been known, their mechanisms are still not clear. Nutritional status and the effects of nutrition play an important role being pain triggers in everybody, especially children and young people who suffer from migraine headache. Considering the migraine triggers generally, it has been suggested in studies that there is at least one nutrition-related trigger and hunger is the most frequently reported trigger in terms of diet. Moreover it is known that chocolate, tea, coffee, cheese, and alcohol may trigger migraine because of some specific elements within them. In recently conducted studies, using some functional foods have raised on the treatment of migraine. For this reason, the relationship between migraine and triggering factors as food and nutrition are examined in this study.

**Keywords:** Migraine disorders, food, nutritional status

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Nevin Şanlıer, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye  
Tel.: +90 312 216 26 01 E-posta: nevintekgul@gmail.com

**Geliş Tarihi/Received:** 25.01.2015 **Kabul Tarihi/Accepted:** 11.02.2016

## Giriş

Migren binlerce yıldan beri bilinen bir hastalık olup nörolojik, gastrointestinal ve otonom değişikliklerin çeşitli kombinasyonlarda eşlik ettiği birincil, epizodik bir baş ağrısıdır (1). Dünyada migren 240 milyon bireyi etkilemekte ve bu bireylerin yaklaşık 1,400'ü her yıl migren atakları geçirmektedir (2). Migren sıklığının kadınlarda (üreme döneminde) erkeklere oranla yaklaşık 2 kat daha fazla ve migren atak şiddetinin daha güçlü olduğu ifade edilmiş (3); İstanbul'da yapılan bir çalışmada migrenin başlama yaşı kadınlarda yaklaşık 22,7 yıl olarak tespit edilmiştir (4).

Migren tek bir semptom ya da birkaç semptomdan oluşan ve tek bir yerde olan bir sorun değildir ve her zaman aynı şekilde oluşmaz. Aralıklı ve ilerleyici de olabilir (5). Tanısı genellikle öyküye dayanılarak koyulabilmektedir. İlk baş ağrısı durumunda nedenler göz önünde bulundurulurken, ağrı durumu kronikleşmeye başladığında migren sınıflamaları ele alınarak inceleme yapılır (6).

Migrenin tipik özellikleri 4-72 saat sürebilen ve genellikle tek taraflı orta veya ağır şiddetli olan ve tekrarlayan şekilde görülen bir baş ağrısı bozukluğu olmasıdır. Genellikle fiziksel aktiviteyle şiddetlenir, bulantı, ışık ve yüksek sese karşı hassasiyet oluşur (7,8). Yapılan bir çalışmada sese karşı hassasiyet (%91,3) ve bulantı (%74,8) en sık belirtilen semptomlar olmuştur. Aynı çalışmada tetikleyici faktörler de incelenmiş ve en sık bildirilen tetikleyiciler stres (%81) ve gürültü (%54,5) olmasına rağmen beslenmeyle ilişkili olarak açlık (%37,2) ve besinlerin de (%5,9) tetikleyiciler arasında yer aldığı tespit edilmiştir (4).

Migren ve beslenme arasında karmaşık bir ilişki vardır. Besinler içerdikleri bazı maddelerin vazokonstriktör veya vazodilatör etki yapmasıyla sinir yollarını etkileyerek ağrı oluşturabilmektedir (9,10). Migrene ilişkin akut veya önleyici tedaviler olmasına karşın hastaların tedavisinde beslenme önemli bir parça olarak görülmektedir. Migren hastasının değerlendirilmesinde tükettiği besinler sorgulanmakta ve hastanın beslenme günlüğü tutması sağlanarak atak zamanlarında dikkat edilmesi gereken besinler belirlenebilmektedir. Yapılan çalışmalarda en az bir beslenme kaynaklı tetikleyici tespit edilmiş; başlıca öğün atlama, kafein, süt ürünleri, alkollü içecekler, fermentasyona uğratılmış besinler, çikolatanın vs. migren tetikleyici etkisinin olabileceği görülmüştür (9,11). Genel olarak açlık önemli bir tetikleyici olarak yer almakta, alkol alımının etkisi de özellikle gençlerde öne çıkmaktadır (9,12). Tiramin, feniletilamin ve histaminin baş ağrısını tetikleyici mekanizmalarda rol oynadığı düşünüldüğü için bu kimyasalları içeren peynir, çikolata ve kırmızı şarap gibi besinler de önemli tetikleyiciler olarak karşımıza çıkmaktadır (13).

Son çalışmalarda işlevsel besinlerin migrenin önlenmesi ve tedavisinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Bu konuda yapılan çalışma sayısı sınırlı olmakla birlikte magnezyum, riboflavin, koenzim Q, öksürük otu ve kasımpatının (krizantem) olumlu etkilerinden bahsedilmektedir (11,14). Magnezyum ve kasımpatının serotonin reseptör aktivitesini etkilemesi; koenzim Q ve riboflavinin oksidatif metabolizma üzerindeki etkisi ve öksürük otunun ise anti-enflamatuvar etki göstermesi yoluyla migren gelişimini önlemede önemli rol oynadıkları belirtilmiştir (14). Ayrıca migren tedavisinde eliminasyon diyetlerinin uygulanması tavsiye edilmiş ve bu tedavinin etkinliği de besin alerjisinin migren tetikleyicisi olduğu temeline dayandırılmış

olmasına karşın immünooglobulin (Ig) IgE ve IgG ile ilişkili mekanizmaların rolü hala tartışmalıdır (10,15).

## Tetikleyici Faktörler

Bazı migrenli hastalar baş ağrısı ataklarının nedensiz bir şekilde başladığını ifade etmektedirler. Ancak çoğunlukla hormonal değişimler gibi içsel ya da hava değişimi, bazı kokular vs. gibi bir dışsal tetikleyici ya da tetikleyicilerin birlikteliği ağrıyı başlatabilmektedir. Her migreni olan kişi tetikleyici bu etkenlere aynı duyarlılıkta olmayabilir. Bazılarında tek bir tetikleyici faktör ağrıyı başlatabilirken bazılarında da birkaç tanesinin birlikte olması ağrıyı başlatabilmektedir.

Sık olarak stres, menstürasyonu, az veya fazla uyumak, öğün atlamak, yorgunluk, hava değişimleri (nem, basınç, rüzgar), alkol (özellikle şarap, bira), koku (parfüm ya da keskin kokulu kimyasallar), parlak ışık, sigara dumanı, yüksek rakım, öksürük, bazı besinler migreni tetikleyebilmektedir (16). Besin tetikleyicileri olarak ise en sık alkol, çikolata, peynir, kafein, monosodyum glutamat (MSG), aspartam karşımıza çıkmaktadır (11). Migren hastalarında çevresel etkiler önemli olduğu kadar bireysel sorunlar veya kronik hastalıklar, premenstrüel sendrom, gebelik, hipertansiyon, obezite vs. ağrı tetikleyici faktör olabilmektedir (17,18,19,20).

Yapılan bir çalışmada auralı ve aurasız migren birlikte düşünüldüğünde (n=182) sırasıyla stres (%94,5), öğün atlama (%89), yüksek ses (%87,9), yetersiz uyku (%87,4), yorgunluk (%86,3), parlak ışık (%79,1), menstürasyonu (%77,3), güçlü koku (%69,2), hava şartları (%65,4) migreni tetikleyici olarak tespit edilmiştir. Ancak besin tetikleyicilerinin %79,1 oranında etkili olduğu saptanmıştır. Ayrıca kadınların beyin tetikleyicilerine karşı daha hassas olabileceğini düşündürmektedir. Migren tetikleyicilerinin etkilediği beyin bölgelerinin cinsiyetler arasında nörotransmitter konsantrasyonu, reseptör uyarılabilirliği veya hormonal etkileşimleri gibi nedenlere bağlı olarak farklılık gösteriyor olması olasıdır (21).

## İnsülin Direnci ve Obezite Varlığında Migren

Kronik migrenli hastalarda insülin duyarlılığının bozulduğu, hipertansiyon, diyabet, yüksek kolesterol ve obezitenin yaygın olarak görüldüğü bildirilmektedir. Ancak migrenin en yüksek prevalansının morbid obez kadınlarda olduğu bulunmuştur (17,20).

Migren ve obezite arasındaki ilişki son 10 yılda daha fazla ilgi çekmeye başlamıştır. Yapılan bir çalışmada baş ağrısı çeşitlerine sahip hastalar ele alınmış ve bu hastalar beden kitle indeksine (BKİ) göre 5 gruba ayrılarak (zayıf, normal, şişman, obez, morbid obez) incelenmiştir. Sonuç olarak migren prevalansı BKİ'ye göre değişiklik göstermese de obez migren hastalarında epizodik migrenin kroniğe dönme riskinin daha fazla olduğu tespit edilmiştir (20).

Baş ağrısı ile obezite ilişkisini inceleyen ilk uzunlamasına çalışmada, 18-65 yaş aralığındaki 1,192 epizodik baş ağrısı ve kronik günlük baş ağrısı olan yetişkin birey 11 ay takip edilmiştir. Epizodik baş ağrısının kronik günlük baş ağrısına dönüşümünün obez bireylerde obez olmayanlara göre 5 kat daha yüksek olduğu ifade edilmiştir (22). Başka bir çalışmada da obez

bireylerin normal BKİ'ye sahip bireylere oranla %35, morbid obez bireylerin ise %80 daha fazla baş ağrısı riskine sahip oldukları bildirilmiştir (23). Aynı zamanda günlük baş ağrısının obezite ile ilişkili olduğu; ancak obezitenin migrende, gerilim tipi baş ağrısına göre daha güçlü bir risk faktörü olduğu ifade edilmiştir (20). Yaşları 18-23 yaş arası değişen 14,000 genç kadından obez olanlarının obez olmayanlara göre %47'sinde daha fazla baş ağrısı veya migren olduğu rapor edilmiştir (24). Yapılan bir çalışmada 30,215 bireyden 3,791'inde migren semptomlarının olduğu rapor edilmiş ve migren prevalansı ile artmış BKİ arasında anlamlı ilişki bulunmazken, artan vücut ağırlığı ile baş ağrısı görülme sıklığı ve ağrının şiddeti arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (25). Son yıllarda benzer yaş grupları üzerinde migren ve obezite ilişkisini inceleyen bir çalışmada ise migren ile obezite arasında ilişki olduğuna dair veriler gösterilmiştir (26,27).

Adipoz dokudan çeşitli adipositokinler salgılanmaktadır. Adiponektin, adipositokinlerden biridir. Adipokinlerin en fazla enflamatuvar özelliklere sahip olduğu belirtilirken, adipokinlerin enflamatuvar bozuklukları arttırabileceği ifade edilmektedir. Buna göre yapılan bir çalışmada kadın migren hastalarında başarısız bir akut tedaviden önce ve sonra adiponektin ve oligomerlerinin seviyeleri değerlendirilmiş ve hastalarda tedavi sonrasında adipokin seviyelerinde azalma görülmüş, buna bağlı olarak adipokinlerle migren arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir (28). Ancak migren ve obezite arasındaki ilişki ve bu ilişkide adipokinlerin rolü ise hala kesin değildir. Leptin besin alımı ve enerji homeostazında önemli bir düzenleyici olarak davranan bir adiposit hormonudur. Leptin seviyelerinin düzenli olması obeziteyi önlemeye yardımcıdır. Epizodik migrenli 61 hasta ve 64 kontrol grubu üzerinde yapılan bir çalışmada; migrenli hastalarda kontrol grubuna göre leptin seviyeleri ile BKİ arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Yağ kütlesi ve yağ yüzdeleri ise migren hastalarında anlamlı derecede daha az bulunmuştur. Sonuçta düşük leptin seviyeleri ve yağ kütlesinin migrenin patogeneziyle ilişkili olabileceği ifade edilmiştir (29).

Metabolik sendrom (MetS) ile migren ilişkisini inceleyen çalışmalar sınırlı olmakla birlikte 19,895 bireyin 11,3 yıl takibi sonucunda, migrenin artan MetS riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (30). Gozke ve ark.'nın (31) gerilim tipi baş ağrısı ve migren ile MetS parametreleri ilişkisini inceledikleri bir çalışmada, hastaların özellikle hipertansiyon ve hiperlipidemi açısından takip edilmesi gerektiği öngörülmüş; ancak baş ağrısı tiplerinde MetS varlığına ilişkin veriye rastlanılmamıştır. Yapılan bir başka çalışmada MetS'li 210 hastada; MetS'ye aynı zamanda %19,5'inde migrenin de eşlik ettiği gösterilmiştir. Çalışma sonucunda, MetS bileşenlerinden olan artan bel çevresi, obezite ve bozulmuş glukoz metabolizmasının migrenli hastalarda daha sık görüldüğü bulunmuştur. Bu hastalıkların patogenezi insülin direncinin yaygın olması nedeniyle, insülin direncinin MetS'de migren prevalansının yüksek olmasından sorumlu risk faktörü olabileceğini belirtmiştir (32). Yapılan bir çalışmada epizodik migren hastası olan 83, kronik migrenli 83 ve sağlıklı 83 birey incelenmiş, katılımcıların BKİ, bel çevresi ve kan basıncı ölçümleri yapılmıştır. Ayrıca açlık glikozu, 2 saatlik 75 g glikozlu oral glukoz tolerans testi, serum HbA1c, kan lipid profilleri, C-reaktif protein ve prolaktin düzeylerine bakılmış, insülin direnci ile migren arasında anlamlı bir ilişki bulunmuş, kronik migrenli kadınların epizodik migrenlilere göre 3 kat daha fazla insülin direncine sahip olduğu

tespit edilmiştir. Ancak migren görülme riski açısından obezite ve insülin direncinin bir arada olmasının sadece insülin direncinin olduğu durumlardan daha riskli olduğu saptanmıştır (17).

Son yıllarda, migren ve obezitenin patogenezi hipotalamustan salınan iştah metabolizması ile ilişkili oreksijenik ve anoreksijenik bazı peptidlerin rol oynayabileceği düşünülmektedir. Migrende iştahta artış, ruh hali ve uyku sıkıntıları gibi hipotalamik uyarıcılar ve postdromal semptomların görülmesi bu durumla ilişkilendirildiği gibi migrende hipotalamustaki zararın hiperfaji ve vücut ağırlığındaki artışa neden olabileceği de söylenmektedir. Buna ek olarak hipotalamik peptidler, proteinler ve beslenmeyle ilişkili nörotransmitterler migren patofizyolojisine katkıda bulunabilir (oreksin, adipokinler vs.), bu hipotalamik peptidlerin ve proteinlerin salınımının düzenlenmesi migrende baş ağrısı oluşumunu tetikleyebilir veya katkı sağlayabilir denilmektedir (26).

## Beslenme ile İlişkisi

### Tetikleyici Besinler

Çocuklar ve gençler başta olmak üzere migren tipi baş ağrısı çeken herkeste ağrıyı tetikleyici olarak beslenme durumu ve besinlerin etkisi çok önemlidir (9). Açlık, alkol, çikolata ve peynir en sık bildirilen tetikleyicilerdir (Tablo 1) (10). Genel olarak migren tetikleyicileri düşünüldüğünde yapılan çalışmalarda en az bir beslenme kaynaklı tetikleyici öne sürülmekte, diyet açısından en sık bildirilen tetikleyicinin açlık olduğu söylenmektedir. Çikolata ve alkol de ikinci sırada gelmektedir (12). Gençlerde alkol alımına başlanması bugünün ergen hastalarında tekrarlayan baş ağrısında önemli bir potansiyel nedendir (9).

Migren hastaları bazen besin öğelerinden bir ya da birden fazlasına karşı aşırı hassas olabilirler ve bu durum bazen besin intoleransı ile ilişkilendirilmektedir. Besin alerjisi testi için deri testinde pozitif sonuç alınması yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Baş ağrısını tetiklediği öne sürülen besinlerin içerisindeki başlıca kimyasallar MSG, nitrat, nitrit, tiramin, feniletılamin ve histamin içeren diğer aminlerdir. Tiramin, özellikle sert ve çedar peynir çeşitlerinde, feniletılamin çikolata, oktopamin turuncgillerde ve histamin kırmızı şarap ve birada bulunmaktadır. Kafein bağımlılığı, aşırı kahve tüketimi de şiddetli, zonklayıcı baş ağrısı ve migren ile ilişkilendirilmektedir. Açlık ve öğün atlamada migren hastalarında ağrının nükssetmesinde bir neden olarak düşünülmektedir (11,13). Alkol tüketiminin bazı baş ağrısı yaşayan hastalarda tolere edilemediği ve önemli bir

Tablo 1. En sık bildirilen beslenmeye bağlı tetikleyiciler (10)

Çikolata
Turuncgiller
Süt ürünleri (yoğurt, peynir)
Yağlı ve kızarmış yiyecekler
Çay, kahve, kola
Aspartam
Alkollü içecekler
Gıda boyaları ve katkı maddeleri

tetikleyici olduğu, bu sebeple hastaların alkolden uzak durmaları önerilmiştir (33). Hazır besinlerde sıklıkla besine renk verme, botulizmden koruma gibi nedenlerle kullanılan sodyum nitritin de bazı bireylerde baş ağrısına neden olduğu, bu etkisinin de nitrik oksit salınımı ve oluşan vazodilatasyonla ilişkili olabileceği belirtilmektedir. Bu sebeple bu besinlere karşı hassas olan bireylerin sodyum nitrit, sodyum nitrat, potasyum nitrat ya da potasyum nitrit içeren besinlerden uzak durmaları önerilmektedir (11).

Besin tetikleyicileri, serotonin ve norepinefrin salınımını etkileyerek vazodilatasyon ya da vazokonstriksiyona neden olma şeklinde veya direkt beyin sapı ve kortikal sinir yollarını uyararak etkide bulunmaktadır. Bu durumda tedaviye tetikleyici olabilecek yiyecekler çıkarılarak başlanabilir (9).

### Alkol

Alkollü içeceklerin baş ağrısı tetikleyici özelliğinin bilinmesiyle birlikte hangi tip içkinin içildiğinin de ağrı gelişiminde önemli olduğu belirtilmektedir. Yapılan çalışmalarda alkollü içeceklerin baş ağrısı için tetikleyici bir faktör olduğu gösterilmektedir (8,34,35).

Alkolün migreni tetikleemesinin altında yatan mekanizmanın kesin olmamakla birlikte bu tetiklemenin etanol, biyojenik aminler (histamin, tiramin, feniletılamin ve diğerleri), sülfidler, fenolik flavonoidler, trombositlerden serotonin salınımı ve dehidratasyon oluşurmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (33,34).

Alkollü içecekler içinde migren tetikleyicisi olarak özellikle kırmızı şarap gösterilmekte ve migren olmayan bireylerin bile şarap içtikten sonra baş ağrısı atakları geçirebildiği belirtilmektedir. Özellikle mekanizmanın kırmızı şarapta daha fazla olduğu düşünülen fenolik flavonoid radikaller ve tannin ile ilişkili olabileceği düşünülmekte, fakat baş ağrısı oluşumunda beyaz şarap tüketiminin kırmızı şaraptan daha etkili olabileceği de görüldüğünden şarap ile ilgili kesin bir fikir birliğine ulaşılamamaktadır (33,35). Diğer yandan kırmızı şarap, viski ve koyu renkli alkollü içkiler alkol fermantasyonunun doğal yan ürünleri olup aynı türden maddeleri içermektedir. Cin veya votka gibi berrak alkollü içkiler ile karşılaştırıldığında alkolden sonra görülen sabah baş ağrısına neden olma olasılıkları daha fazladır (11). Alkolün migrenle ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Bu doğrultuda içeriğindeki bazı maddelerin tetikleyici etkileri sebebiyle özellikle kırmızı şarap vs. içkilerin tüketilmemesine özen gösterilmelidir.

### Çikolata

Çikolatanın içerisindeki teobromin, kafein ve feniletılamin gibi biyojenik aminler sebebiyle migren tetikleyicisi olduğu düşünülmektedir (34,36). Yapılan bir çalışmada baş ağrısı tetikleyicileri sorulduğunda hastaların %20'si çikolatayı göstermişlerdir (34). Buna karşın kronik baş ağrısına sahip 63 kadın hasta üzerinde yapılan bir çalışmada çikolatanın migren ya da baş ağrısı tetikleyici özelliğinin bulunmadığı gösterilmiştir (37).

Tablo 2. İşlevsel besinlerin migren üzerinde etkinliği (14)

İşlevsel besinler	Migren üzerindeki etkisi
Magnezyum	Nöro-enflamatuvar kuşatma (blockade) Kalsiyum kanalını bloke etkisi NMDA reseptör blokajı, NO sentezi, salınımı ve aktivitesi Serotonin reseptör afinitesi ve aktivitesi Endogenez hormon düzenlenmesi vasküler ve nöral proseste rol oynamaktadır
Riboflavin	Riboflavin oksidatif metabolizmada ve mitokondrideki enerjinin üretiminde majör bir kofaktör olarak önemlidir. Beyindeki riboflavin metabolizması birkaç mekanizma aracılığıyla migren patofizyolojisinde etkili olabilir. Migren beyindeki oksidatif metabolizmada defekt olarak tanımlanmıştır. Migrende mitokondriyal disfonksiyon düşük mitokondriyal riboflavin seviyeleri ile bağlantılı olup, riboflavinin mitokondriyal enerji verimliliğini arttırmada potansiyel bir role sahiptir. Riboflavinin özellikle aralı migren hastalarında kardiyovasküler riskin kontrolüne katkıda önemli rollere sahip olduğu bilinmektedir
Koenzim Q10	CoQ10 elektron transportu ve enerji metabolizmasında merkezi bir rol oynamaktadır. Mitokondride kritik bir fonksiyonda olması ve lipoproteinler ve NO salınımını stimüle eden endotelial fonksiyonun stabilizasyonundaki koruyucu etkileri düşünüldüğünde CoQ10'un migren patofizyolojisinde yer alabileceği gözükmektedir. Mitokondriyal oksidatif metabolizmanın bir bozukluğu migrenin patofizyolojisinde önemli bir rol oynayabilir. Çünkü, nöral bilgi işleme üzerinde etkisi vardır. Bu nedenle, CoQ10 migrende terapötik olarak önemli olabilir
Öksürük otu (butterbur)	Öksürük otu (butterbur), analjezik etkiler için lökotrienin biyosentezinin anti-enflamatuvar inhibisyonu şeklinde ve aynı zamanda kalsiyum kanal düzenlemesi özelliklerine sahip olarak hareket ettiği düşünülmektedir. İki hareket de migren ile ilişkili bir rol oynadığını göstermektedir.
Kasımpatı (krizantem) (feverfew)	Kasımpatının (feverfew) anti-migren etkisi muhtemelen bilinen biyoaktif bileşenleri, parthenolid, lakton yapılı bir seskiterpen olmasıyla ilişkilidir. Ek olarak kasımpatı (feverfew) melatonin de içermektedir ki parthenolidin majör aktif bileşen olup olmadığına ilişkin belirsiz öneriler vardır. Kasımpatı bitkisinin etken maddesi olan parthenolidlerin, ağrıyı ileten prostoglandinleri ve migreni tetiklediğine inanılan serotonin hormonunun üretimini engellediği, kılcal damarlarda platelet oluşumunu azalttığı bildirilmektedir

NMDA: N-metil D-aspartik asit, NO: Nitrik oksit, CoQ10: Koenzim Q10

Migren ve çikolata arasında yapılmış çalışmalar çelişkili sonuçlar verebildiğinden beslenme günlüğü tutularak bireysel olarak etkisinin göz önünde bulundurulması daha doğru olacaktır. Baş ağrısını tetiklediği düşünülen bireylerde tüketim sınırlandırılarak kontrol sağlanabilir veya diyetten çıkarılabilir.

### **Peynir**

Peynirin içerdiği biyojenik aminler özellikle tiramin sebebiyle migren tetikleyicisi olduğu öne sürülmüştür (13,34). Migreni tetikleyen besinler incelendiğinde hastaların peynirin migren ya da baş ağrısını tetiklediğini bildirme durumları %0 ile %19 arasında bulunmuştur (34). Peynir içerisindeki biyojenik aminler migren tetikleyicileri arasında ayrıca değerlendirilmiş olsa da özellikle peynir tüketimiyle migrenin ilişkilendirildiği çalışmalar göz önünde bulundurulurken tüketiminin kontrol altında olması gerektiği sonucuna ulaşılabilir.

### **Biyojenik Aminler**

Bazı besinlerde bulunan histamin, tiramin, feniletilamin, putresin, kadaverin ve spermidin gibi biyojenik aminler insan metabolizmasında önemli rol oynamaktadırlar. Özellikle histamin, tiramin ve feniletilamin migren ve baş ağrısı ile ilişkilendirilmektedir (36). Histaminin damar içi ve deri altı uygulamaları ile inhalasyonunun baş ağrısına sebep olduğu gösterilmiştir. Ancak bu hipotezi destekleyen yeterli çalışma bulunmamaktadır (7). Ancak küme tipi baş ağrısı ve migren hastalarında yapılan bir çalışmada biyojenik aminlerin (özellikle tiramin, oktopamin ve sinefrin) plazma seviyelerini arttırdığı bulunmuştur. Bu sebeple baş ağrısında biyojenik aminlerin rolünü açıklığa kavuşturmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (38). Biyojenik aminlerin bazıları baş ağrısıyla ilişkilendirilmiş olsa da bu konuda yapılan çalışmalar kanıt oluşturmada yetersiz kalmışlardır.

### **Kafein**

Kafein günlük beslenme düzeni içinde yer alan çikolata, çay, kahve ve kola gibi besinlerde yaygın olarak bulunur. Kafein, vazokonstriksiyon ve uyarıcı nörotransmitterlerin serbest bırakılmasını sağlamakta, beyin ve damar içindeki uyarıcı adenozin reseptörlerinin ve inhibitörlerinin blokajı aracılığıyla çalışmaktadır. Kafeinin etkisi alınan doza bağlı olarak değişmektedir (11). Yapılan bir araştırma sonucunda çay ve kahve tüketimi fazla olan yetişkinler ve adolesanlarda migren ile kafeinin ilişkili olduğu tespit edilmiştir (8). Ayrıca Uluslararası Baş Ağrısı Sınıflandırması 2'de (madde; 8.4.1) 2 hafta içinde kafein tüketimi günde 200 mg ve daha fazlaysa kafeinin direk kesilmesinin de tetikleyici etkiye sahip olabileceği belirtilmiştir (39). Kafein özellikle uyarıcı etkisiyle bilinen bir madde olduğundan baş ağrısı mekanizmasında etkili olabilmektedir. Bu konuda yapılan çalışmalar genellikle kafein miktarını çay ve kahve tüketim durumlarıyla değerlendirdiklerinden baş ağrısıyla ilişkilendirilebilecek kesin bir kafein miktarı belirtilememektedir.

### **Aspartam**

Aspartam sükrözdan 150-200 kat daha tatlı yapay tatlandırıcıdır. Aspartam ile ilgili şikayetler arasında nörolojik belirtiler ve migren yer almaktadır. Aspartamın migren tetikleyici olup olmadığı kesin olmamakla birlikte tüketimiyle ilgili olarak 30 mg/kg'ın günlük normal doz olduğu, 75 mg/kg'ye çıktığında zararlı etkilerinin görülmeye başlanacağı belirtilmektedir (34). Aspartam ve baş ağrısı arasındaki ilişkiye dair yapılan çalışmalar

kısıtlı sayıda olduğundan etki mekanizması ve riskli düzey hakkında kesin bir sonuca varılamamaktadır. Bu konuda daha çok araştırmaya gerek duyulmaktadır.

### **Açlık**

Migrenin tetikleyicileri arasında öğün atlama ya da açlık da yetişkinlerde sıklıkla karşılaşılan sorunlardandır (8). Açlıkla birlikte oluşan hipoglisemi durumunun migreni tetiklemede etkili olduğu söylenmektedir. Daha sık ve azar azar beslenme, ara öğün atıştırma tüketime glikoz seviyelerini düzenli tutacağından baş ağrısını önlemede bir strateji olarak öne sürülebilir. Düzenli yemek yeme, hipoglisemiye iyileştireceğinden migreni iyileştirmede de bir etken olarak düşünülebilir. Migren hastalarının glikoz seviyeleri incelenirse de beslenmenin baş ağrısına karşı koruyucu etkisinin olacağı öne sürülmektedir (40). Açlıkla birlikte oluşan hipoglisemi ataklarının migren tetikleyicisi olduğu hakkında kesin bir sonuç elde edilemediği göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Bu sebeple migren hastalarının beslenme düzenleri oluşturulurken ara öğün tüketimlerinin sağlanması ve bireylerin uzun süre aç kalmamaları dikkat edilmesi gereken bir durumdur.

### **İşlevsel Besinler**

İşlevsel besinler sağlık ya da tıbbi yararı olan, hastalıkların önleme ve tedavisini içeren besin ya da besin ögesi olarak tanımlanmaktadır. Migren tedavisinde kullanılabileceği öne sürülen işlevsel besinlerin başlıcaları Tablo 2'de gösterilmiştir (14). İşlevsel besinlerin migren ile ilişkisi hakkında az sayıda çalışma olmasına karşın önemli sonuçların ortaya çıktığı görülmektedir. İşlevsel besinler çeşitlendirilerek her biri hakkında daha fazla çalışma yapılmalı ve bu konuya önem verilmelidir.

## **Yaşam Şeklinin Düzenlenmesi**

### **Önleyici Tedavi**

Migren hastalarının yaklaşık %25'i migreni önlemenin gerekli olduğunu düşünseler de önleyici ilaç tedavisi bu hastaların az bir kısmı tarafından kullanılmaktadır (1).

Migrenin farmakolojik tedavisi akut (atağı sonlandırıcı) ya da önleyici (atağı önleyici) olabilir. Migrenliler için önleyici tedavi akut ilaçların kullanımının uygun olmasına rağmen çalışma verimliliği, sosyal, ailesel ve eğlence aktivitelerinde kritik etkiye sahip ataklar düşünülerek belirlenmektedir. Profilaksi, ilaçların aşırı kullanımını, migren ilerleyişini ve beyin hasarı riskini azaltır (1,41).

### **Magnezyum Desteği**

Magnezyum, ikinci hücre içi katyonu olup, birçok hücre içi işlemlerde gereklidir ve migren patogeneğinde önemli bir yer oynadığı öngörülmektedir. Magnezyum eksikliği kortikal yayılın depresyon, plateletlerin hiperagregasyonu, serotonin reseptör fonksiyonunun etkilenmesi ve nörotransmitterlerin çeşitli şekillerde salgılanmasında önemli rol oynamaktadır. Migren hastalarında magnezyum emiliminde genetik yetersizlik, böbrekten magnezyum kaybı, stres sebebiyle magnezyum miktarlarının boşalması, düşük besinsel alım ve bazı diğer sebepler nedeniyle yetersizlik gelişebilmektedir. Günlük öneri 400 mg magnezyum oksit olarak düşünülmektedir. Etkili olmayan olgularda miktar ikiye çıkarılabilmektedir (42).



## Beslenme Tedavisi

Migrenin alerji ile ilişkili olduğu düşünülerek alerji oluşturan besinlerin diyetten çıkarılmasını kapsayan eliminasyon diyetleri gündeme gelmiştir. Aslında migren ve alerji arasındaki ilişki ilk olarak 1913 yılında Lesne ve Richet tarafından ortaya atılmış ve migren uzun yıllar atopik bir hastalık olarak kabul edilmiştir. Besin alerjisiyle migren ataklarının geliştiğini bildiren çok sayıda rapora karşın migren ve alerji arasındaki etkileşim ve ağrı oluşumunda IgE aracılı alerjik mekanizmaların rolü halen tartışmalıdır (15).

Hastalara eliminasyon diyetleri verilerek mekanizmalar besin alerjisi temeline dayandırılırken IgE'nin göz önünde bulundurulması gerektiği ifade edilmiş, özelleştirilmiş diyetlerin migren ataklarını azalttığı bildirilmiştir. Ancak IgG'nin daha yavaş cevap oluşturduğu gözlenmiştir (10).

Aurasız migreni olan 30 hastada eliminasyon diyeti etkinliğinin incelendiği bir çalışmada eliminasyon diyetlerinin uygulanmasıyla birlikte migren atak sayısı ve baş ağrısı görülen günlerin sayısında anlamlı azalma olduğu ifade edilmiştir. Çalışmada eliminasyon diyetleri IgG antikorları değerlendirilerek belirlenmiş, katılımcılarda IgG pozitif yanıt oluşturan besinlerin başlıca baharatlar, kuruyemişler, deniz ürünleri, nişasta ve katkı maddeleri olduğu bildirilmiştir (43). Huzursuz barsak sendromu ve migreni olan hastalarda yapılan çalışmada da eliminasyon diyetinin etkinliği incelenmiş; atak sayısı, süresi vs. semptomlarda anlamlı derecede azalma olduğu ifade edilmiştir. Bu çalışmada da IgG pozitif yanıt oluşturan besinlere bakıldığında kuruyemişler, glutenli tahıllar, baharatlar, meyve ve sebzelelerin yer aldığı dikkat çekmektedir (44). Migrende beslenme tedavisiyle ilgili olarak üzerinde çalışılan bir diğer konu da işlevsel besinlerin tüketimidir. İşlevsel besinlerin ve diğer besin gruplarının migren ile ilişkisinin incelendiği bir çalışmada işlevsel besinlerin ve besin desteklerinin tedavideki kullanım dozları ile ilgili olarak magnezyumun 400 mg, öksürük otunun (butterbur) 1 ay boyunca günde 2 kez 75 mg ve sonra günde 2 kez 50 mg, kasımpatının (feverfew) günde 100 mg, koenzim Q10'un günde 300 mg, riboflavinin günde 400 mg, alfa lipoik asit de günde 600 mg verilebileceği ifade edilmiştir (11).

Migren gelişiminde hormonların da etkisiyle riskli bir durum olan hamilelikte yeterli-dengeli, düzenli ve besin çeşitliliğine uygun beslenme önerilmektedir. Açlık ve buna bağlı gelişen hipoglisemi durumundan kaçınılmalıdır. Çikolata, peynir, MSG vs. sınırlamak baş ağrılarını azaltmaya yardımcı olmasına rağmen özellikle peynirin yararları nedeniyle hamilelikte kısıtlama yapılması pek uygun değildir. Diğer taraftan alkol kısıtlanması, sigara bırakılması sağlık sebepleri için de tavsiye edilir. Ayrıca, stresli durumlardan da kaçınılması gerekmektedir. Nefes egzersizi gibi rahatlama teknikleri de önemli rol oynamaktadır (45).

## Sonuç

Migrenin bireylerin sosyal yaşantısını etkileyen şiddetli nörolojik bir bozukluk olduğu bilinmektedir. Yaşam tarzı, besin tercihleri, bireylerin özel durumları ve kronik hastalıkların pek çoğuyla ilişkili olan migrenin tedavisinde yeni yaklaşımlar geliştirilmektedir. Migren tetikleyicisi olarak belirtilen çevresel ve bireysel faktörler içerisinde beslenme düzeninin önemli bir yer kapladığı görülmektedir. Bu sebeple hastaların ilaç kullanmaktan kaçınması işlevsel besinlerin kullanımını daha popüler hale getirmiş ve bu konuda daha fazla çalışmalar yapılmasını gerektirmektedir.

Beslenme tedavisiyle ilişkili olarak migrenli bireylerin öncelikle beslenme günlüğü tutmaları ve atak geçirilen zamanlarda tüketilmiş olan besinlere dikkat etmeleri önemli bir başlangıçtır. Bu şekilde besinlerin bireysel olarak nasıl etkili olabileceğinin anlaşılması, tedavide yer alıp almayacağıının belirlenmesi ve atak sıklığının azaltılmasına yönelik uygun bir beslenme planının oluşturulmasında yol gösterici olabilir. Hasta bireylerin tüm etkenleri göz önünde bulundurarak gerekli tedavi yöntemini uygulaması, daha kaliteli bir yaşam sürdürülebilmesi için önemlidir. Migreni önlemede ve ilerleyişini geciktirmede uygulanabilecek yaşam tarzı ve davranış değişikliklerine dikkat etmekte fayda vardır. Yapılabilecek başlıca değişiklikler uyku düzenine dikkat edilmesi, rahatlama ve nefes egzersizleri yapılması, önerilen beslenme planı ve düzenine uyulması, günlük sıvı alımının yeterli düzeyde olmasının sağlanması, sosyal hayattan uzaklaşmaması vs. şeklinde sıralanabilir.

## Etik

*Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.*

## Yazarlık Katkıları

*Konsept: Ayçıl Özturan, Nevin Şanlıer, Özlem Coşkun, Dizayn: Ayçıl Özturan, Nevin Şanlıer, Özlem Coşkun, Veri Toplama veya İşleme: Ayçıl Özturan, Nevin Şanlıer, Özlem Coşkun, Analiz veya Yorumlama: Ayçıl Özturan, Nevin Şanlıer, Özlem Coşkun, Literatür Arama: Ayçıl Özturan, Nevin Şanlıer, Özlem Coşkun, Yazan: Ayçıl Özturan, Nevin Şanlıer, Özlem Coşkun.*

*Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.*

*Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.*

## Kaynaklar

1. Fofi L, Egeo G, Aurilia C, Barbanti P. Migraine prophylaxis: What is new and what we need? *Neuro Sci* 2011;32(Suppl 1):111-115.
2. Philips P. Migraine as a woman's issue-will research and new treatments help? *JAMA* 1998;280:1975-1976.
3. 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* 2001;41:646-657.
4. Börü ÜT, Koçer A, Lüleci A, Sur H, Tutkan H, Atlı H. Prevalence and characteristics of migraine in women of reproductive age in İstanbul, Turkey: A Population Based Survey. *Tohoku J Exp Med* 2005;206:51-59.
5. Taylor RE. Lifestyle changes, dietary restrictions, and nutraceuticals in migraine prevention. *Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management* 2009;13:28-37.
6. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013;33:629-808.
7. The International Classification of Headache Disorders 2nd Edition. *Cephalalgia* 2004;24(suppl 1):1-160.
8. Rockett FC, Oliveira VR, Castro K, Chaves ML, Perla AS, Perry ID. Dietary aspects of migraine trigger factors. *Nutrition Reviews* 2012;70:337-356.
9. Millichap GJ, Yee MM. The diet factor in pediatric and adolescent migraine. *Pediatr Neurol* 2003;28:9-15.
10. Finocchi C, Sivori G. Food as trigger and aggravating factor of migraine. *NeuroSci* 2012;33(Suppl 1):77-80.
11. Sun-Eldestein C, Mausek A. Foods and supplements in the management of migraine headaches. *Clin J Pain* 2009;25:446-452.

12. Fukui TP, Gonçalves TRT, Strabelli GC, Lucchino FMN, Matos CF, Santos MPJ, Zukerman E, Zukerman-Guendler V, Mercante JP, Masruha MR, Vieira DS, Peres MFP. Trigger factors in migraine patients. *Arq Neuropsiquiatr* 2008;66:494-499.
13. Arora H, Rajdeep K. The role of diet in migraine headaches. *Delhi Psychiatry Journal* 2008;11:69-72.
14. Taylor RE. Nutraceuticals and Headache: The biological basis. *American Headache Society* 2011;51:484-501.
15. Tan UF, Kalpaklıoğlu AF, Koç SR, Tunçkol M. Migrende IgE Aracılı Allerjinin Rolü. *Astım Allerji İmmünoloji* 2005;3:10-15.
16. Yaman M, Demirkıran K, Oruç S. Migrende baş ağrısını tetikleyici ve kötüleştirici faktörler. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2007;9:13.
17. Fava A, Pirritano D, Consoli D, Plastino M, Casalinuovo F, Cristofaro S, Colica C, Ermio C, Bartolo De M, Oipari C, Lanzo R, Consoli A, Bosco D. Chronic migraine in women is associated with insulin resistance: A cross-sectional study. *European Journal of Neurology* 2014;21:267-272.
18. Göksel KB. Menstrüel Migren ve Tedavisi. *Türk Nöroloji Dergisi* 2008;14:5-14.
19. Bigal ME, Kurth T, Santanello N, Buse D, Golden W, Robbins M, Lipton RB. Migraine and cardiovascular disease. *Neurology* 2010;74:628-635.
20. Bigal EM, Lipton BR. Obesity is a risk factor for transformed migraine but not chronic tension-type headache. *Neurology* 2006;67:252-257.
21. Dora B, Yılmaz N, Apaydın-Doğan E, Karahasan-Özdemir C, Türkay M. Intergender differences in triggering factors among different subtypes of migraine and tension-type headache. *Journal of Neurological Sciences* 2010;27:386-394.
22. Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, Lipton RB. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in population-based study. *Pain* 2003;106:81-89.
23. Keith SW, Wang C, Fontaine KR, Cowan CD, Allison DB. BMI and headache among women: Results from 11 epidemiologic datasets. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:377-383.
24. Brown WJ, Mishra G, Kenardy J, Dobson A. Relationships between body mass index and well-being in young Australian women. *International Journal of Obesity* 2000;24:1360-1368.
25. Bigal ME, Girona M, Tepper SJ, Feleppa M, Rapoport AM, Sheftell FD, Lipton RB. Headache prevention outcome and body mass index. *Cephalalgia* 2006;26:545-550.
26. Peterlin BL, Rosso AL, Williams MA, Rosenberg JR, Haythornthwaite JA, Merikangas KR, Gottesman RF, Bond DS, He JP, Zonderman AB. Episodic migraine and obesity and the influence of age, race, and sex. *Neurology* 2013;81:1314-1321.
27. Robberstad L, Dyb G, Hagen K, Stovner LJ, Holmen TL, Zwart JA. An unfavorable lifestyle and recurrent headaches among adolescents: The HUNT study. *Neurology* 2010;75:712-717.
28. Peterlin BL, Tietjen EG, Gower BA, Ward NT, Tepper JS, White WL, Dash PD, Hammond ER, Haythornthwaite JA. Ictal adiponectin levels in episodic migraineurs: A randomized pilot trial. *Headache* 2013;53:474-490.
29. Guldiken B, Guldiken S, Demir M, Turgut N, Tuğrul A. Low leptin levels in migraine: a case control study. *Headache* 2008;48:1103-1107.
30. Winsvold BS, Sandven I, Hagen K, Linde M, Midthjell K, Zwart JA. Migraine, headache and development of metabolic syndrome: An 11-year follow-up in the Nord-Trøndelag Health Study (HUNT). *Pain* 2013;154:1305-1311.
31. Gozke E, Unal M, Engin H, Gurbuzer N. An observational study on the association between migraines and tension type headaches in patients diagnosed with metabolic syndrome. *ISRN Neurology* 2012, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/147065>
32. Guldiken B, Guldiken S, Taskiran B, Koc G, Turgut N, Kabayel L, Tuğrul A. Migraine in metabolic syndrome. *Neurologist* 2009;15:55-58.
33. Panconesi A. Alcohol and migraine: Trigger factor, consumption, mechanisms. *J Headache Pain* 2008;9:19-27.
34. Wöber-Bingöl Ç, Wöber C. Triggers of migraine and tension-type headache. *Handbook of Clinical Neurology* 2011;97:161-172.
35. Krymchantowski VA, Jevoux CC. Wine and headache. *Headache* 2014;54:1-9.
36. Wöber C, Holzhammer J, Zeithofer J, Wessely P, Wöber-Bingöl Ç. Trigger factors of migraine and tension-type headache: Experience and knowledge of the patients. *J Headache Pain* 2006;7:188-195.
37. Marcus DA, Scharff L, Turk D, Gourley LM. A double-blind provocative study chocolate as a trigger of headache. *Cephalalgia* 1997;17:855-862.
38. D'Andrea G, Terrazzino S, Leon A, Fortin D, Perini F, Granello F, Bussone G. Elevated levels of circulating traceamines in primary headaches. *Neurology* 2004;62:1701-1705.
39. [http://ihs-classification.org/en/02\\_klassifikation/03\\_reil2/08.04.01\\_substance.html](http://ihs-classification.org/en/02_klassifikation/03_reil2/08.04.01_substance.html) Erişim Tarihi: 30.12.2015
40. Turner PD, Smitherman TA, Penzien BD, Porter AHJ, Martin TV, Houle TT. Nighttime snacking, stress, and migraine activity. *Journal of Clinical Neuroscience* 2014;21:638-643.
41. Schmitz N, Admiraal-Behloul F, Arkink BE, Kruit MC, Schoonman GG, Ferrari MD, Buchem MA. Attack frequency and disease duration as indicators for brain damage in migraine. *Headache* 2008;48:1044-1055.
42. Mauskop A, Varughese J. Why all migraine patients should be treated with magnesium. *J Neural Transm* 2012;119:575-579.
43. Alpay K, M Ertas, Orhan EK, Üstay DK, Lieners C, Baykan B. Diet restriction in migraine, based on IgG against foods: A clinical double-blind, randomised, cross-over trial. *Cephalalgia* 2010;30:829-837.
44. Aydınlar EI, Dikmen PY, Tiftikci A, Saruc M, Aksu M, Günsoy HG, Tozun N. IgG-Based Elimination Diet in Migraine Plus Irritable Bowel Syndrome. *Headache* 2013;53:514-525.
45. Airola G, Allais G, Gabellari IC, Rolando S, Mana O, Benedetto C. Non-pharmacological management of migraine during pregnancy. *Neurol Sci* 2010;31(Suppl 1):S63-65.