

T.C.

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

MİGREN HASTALARINDA AĞRI EŞİĞİNİN

DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Leyla DURUSOY

UZMANLIK TEZİ

KIRIKKALE-2012

T.C.

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

MİGREN HASTALARINDA AĞRI EŞİĞİNİN

DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Leyla DURUSOY

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ali Kemal ERDEMOĞLU

KIRIKKALE-2012

Uzmanlık öğrencisinin adı: Dr.Leyla DURUSOY

Çalışmanın Başlığı: Migren Hastalarında Ağrı Eşiğinin Değerlendirilmesi

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesinde “Nöroloji Uzmanlık Eğitimi” çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıda belirtilen jüri üyeleri tarafından uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 21.02.2012

Doç. Dr. Ali Kemal ERDEMOĞLU
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji A. D.
Jüri Başkanı

Doç.Dr. Haksun EBİNÇ
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji A. D.
Üye

Yrd. Doç. Dr.Ersel DAĞ
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji A. D.
Üye

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarım süresince bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, beni en iyi şekilde yetiştiren, birlikte çalışmaktan onur duyduğum değerli hocam sayın Doç. Dr. Ali Kemal ERDEMOĞLU'na ve birlikte çalışmaktan ve vakit geçirmekten keyif aldığım burada olmayan Dr.Rabia KOÇ, Dr.Hatice DÖNER ve Dr .Gülçin BAK'a halen birlikte çalıştığım Dr. Burcu GÖKÇE, Dr. Betül ACAR, Dr.Oruç ŞAHİN ve Dr.Yasin HABİPOĞLU'na, birlikte çalışma imkanı bulduğum tüm asistan arkadaşlarım ve hocalarıma ve özellikle teknisyenimiz Haydar ÜNAL'a;

Benden desteğini ve dualarını hiç esirgemeyen hep yanımda olan sevgili geniş aileme, hastanede ve evde yanımda olan sevgili kuzenim Dr.Serhat DURUSOY'a ve tez yazımında desteği için Giray DURUSOY'a; çalışmamda emeği geçen herkese ve katılımcılarıma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Onay Sayfası	i
Teşekkür	ii
İçindekiler	iii
Kısaltmalar	v
Tablolar Dizini.....	vii
Özet	viii
Abstract	ix
Giriş ve Amaç	1
Genel Bilgiler	3
Migrenin Tanımı	3
Migren Tarihçesi	3
Migren Semptomları	5
Migren Tanı ve Sınıflandırılması	7
Migrenin Altında Yatan Mekanizmalar.....	9
Migrende Potansiyel Tetikleyici Etkenler	12
Migren Tedavisi	12
Migrende Ağrı Duyarlılığı ve Allodini.....	20

Gereç ve Yöntem	22
Bulgular	27
Tartışma.....	38
Sonuç.....	42
Kaynaklar	43
Ekler.....	49

KISALTMALAR:

M.Ö.:Milattan önce

M.S.:Milattan sonra

DHE: Dihidroergotamin

NINDB:Ulusal Nörolojik Hastalıklar ve Körlük Enstitüsü

IHS: Uluslararası Baş Ağrısı Sınıflandırması

FHM:Familyal Hemiplejik Migren

PET:Pozitron Emisyon Tomografisi

BT: Bilgisayarlı Tomografi

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRS: Manyetik Rezonans Spektroskopi

ADP:Adenozin difosfat

NMDA:N metil-D- aspartik asit

NSAİİ:Non steroid anti inflamatuvar ilaçlar

BED:Beck Depresyon Envanteri

BAE:Beck Anksiyete Ölçeği

SSPS:Statistical Package for Social Science

VAS:Visuel Analog Skala

GTBA:Gerilim Tipi Baş Ağrıları

tb: tablet

sup: süspansiyon

mg: miligram

5-HT: 5 Hidroksi triptamin

cap: Kapsül

dk: Dakika

sc: Subkutan

im: intramuskuler

iv: intravenöz

mA: Miliamper

gr: Gram

TABLO DİZİNİ:

Tablo 4.1. Kontrol ve migren gruplarının Vonfrey filament uygulaması ile kutanöz ağrı eşiklerinin karşılaştırılması

Tablo 4.2 :Kontrol ve migren gruplarında algometre uygulaması ile basınç ağrı eşiklerinin karşılaştırılması

Tablo 4.3 :Kontrol ve migren grubunda basınç ağrı eşiği VAS değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 4.4: Duyusal Eşiklerin Karşılaştırılması

Tablo 4.5: Elektriksel stimulasyonla belirlenen mA cinsinden ortalama ağrı eşiklerinin migren ve kontrol grubu arasında karşılaştırılması

Tablo 4.6. Elektriksel Stimulasyonda Eşik Üstünde Ardı sıra Uyarımlar Arasında VAS Skorlarının Kontrol ve Migren Grubunda Karşılaştırılması

Tablo 4.7. Migren ve Kontrol Grubu Arasında Temporal Bölgede Eşik Üstü Uyanarla Ardı sıra Uyarımla Elde Edilen 1. ve 2. VAS Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 4.8. Migren ve Kontrol Grubu Arasında Tibial Bölgede Eşik Üstü Uyanarla Ardı sıra Uyarımla Elde Edilen 1. ve 2. VAS Değerleri Karşılaştırılması

Tablo 4.9: Allodini Sorgulama Formu ile belirlenmiş allodini olan ve olmayalarda kutanöz ağrı eşiklerinin karşılaştırılması

Tablo 4.10: Allodini Sorgulama Formu ile belirlenmiş allodini olan ve olmayalarda basınç ağrı eşiklerinin ve VAS değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 4.11: Allodini Olan ve Olmayalarda Ağrı Eşikleri (mA)

ÖZET

Migren, orta veya şiddetli derecede, sıklıkla tek taraflı, zonklayıcı başağrısı atakları ile gelen fizik aktiviteyle artan, bulantı, kusma, fotofobi ve fonofobi gibi otonomik semptomların eşlik ettiği primer bir baş ağrısıdır. Ağrı eşiği, kişinin farklı uyaranlarla (sıcak, soğuk, basınç, delici) ağrı duyusunu hissedebilmesi için geçilmesi gereken minimum uyaran sınırıdır. Allodini normal bir uyarının ağırlıymış gibi anormal bir duyu şeklinde hissedilmesidir. Allodini migren hastalarında periferal sensitizasyonun göstergesi olarak kabul edilmiştir. Migren hastalarında atak sırasında ağrı duyarlılığının arttığı bilinmektedir. Ağrı duyarlılığını göstermek amaçlı sıcak, soğuk, basınç, elektriksel stimülasyon gibi birçok yöntem kullanılmıştır. Biz bu çalışmada migren hastalarında olduğu düşünülen duyarlanmayı göstermek için interiktal dönemde ağrı eşiklerini değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmaya auralı ve aurasız migren tanısı alan 30 hasta ile 30 sağlıklı kontrol dahil edildi. Hastalar ve kontrol grubunun periferal ve trigeminal bölgede interiktal ağrı eşikleri Von frey filamentleri, algometre ve elektriksel stimülasyonla , iktal allodini ise allodini sorgulama formu ile değerlendirildi.

Von Frey filamentleri ile ölçülen kutanöz ağrı eşiği migren ve kontrol grupları arasında farklı değildi (tibial : $p=0.45$, frontal: $p=0.27$, temporal: $p=0.21$). Basınç ağrı eşiği migrenlilerde tibial bölgede kontrollerden düşüktü ancak trigeminal alanda iki grup arasında farklılık yoktu. Trigeminal ve periferal alanda VAS değerleri migren ve kontrol gruplarında farklı değildi (tibial: $p=0.02$, frontal: $p= 0.64$, temporal: $p=0.58$). Elektriksel stimülasyonla ile ölçülen duysal ve ağrı eşikleri migren ve kontrol gruplarında farklı değildi (trigeminal bölge duysal eşikler: Kontrol 4.42 ± 1.11 , Migren 3.99 ± 1.60 , $p=0.24$; periferal bölge duysal eşikler: Kontrol 6.20 ± 1.94 , Migren 6.75 ± 2.41 , $p=0.33$, trigeminal bölge ağrı eşikleri: Kontrol 8.03 ± 2.36 , Migren 7.51 ± 3.02 , $p=0.47$; periferal bölge ağrı eşikleri: Kontrol 14.34 ± 4.32 , Migren 13.21 ± 4.21 $p=0.27$). Ardı sıra uyarm testi ile ağrı habituasyonu değerlendirildi. Ağrı habituasyonu migren ve kontrol grupları arasında farklı değildi.

Çalışmamız migrenli hastalarda interiktal dönemde sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında ağrı eşiklerinin farklı olmadığını göstermiştir. Ayrıca iktal dönemde allodinisi olanlar ve olmayanlar arasında farklılık gösterilmemiştir. Migren ve kontrol grubu arasında elektriksel stimülasyonla ağrı habituasyonu açısından farklılık yoktu. Sonuç olarak interiktal dönemde ağrı eşikleri ve ağrı habituasyonu migren ve kontrol gruplarında farklı bulunmadı. Bu bize migren hastalarının ağrı duyarlılığının interiktal dönemde sağlıklı kontrollerden farklı olmadığını göstermekteydi.

Anahtar Kelimeler: Migren, Ağrı Eşiği, Ağrı Habituasyonu

ABSTRACT

Migraine is a primary headache disease that mild or severe degree headache, occasionally unilateral, pulsatile headache attack, which increases with physical activities and accompanies with symptoms as nausea, vomiting, photophobia and phonophobia. Pain threshold is the limit of minimum stimulus rate that sensible as painful with different stimulus (heat, cold, pressure, penetrating). Allodynia is an abnormal sensation of normal stimulus as painful. In migraine patients allodynia has been considered as a sign of peripheral sensitization. In migraine patients increased pain sensitivity during an attack was known. To show pain sensitivity a lot of methods like heat, cold, pressure and electrical stimulation were used before. In this study we aimed to show the sensibility in migraine patients by assessing pain threshold during interictal phase.

30 migraine with or without aura and 30 healthy control subjects included in the study. In the interictal phase pain thresholds were measured in the trigeminal and peripheral regions using Von Frey filaments, algometer and electrical stimulus; ictal allodynia was assessed with an allodynia questionnaire.

Cutaneous pain threshold measured with Von Frey filaments was not different between migraine and control groups (tibial: $p=0.45$, frontal: $p=0.27$, temporal: $p=0.21$). Pressure pain thresholds in the migraine group were lower than control group in the peripheral region but there was no difference between two groups in the trigeminal region (tibial: $p=0.02$, frontal: $p=0.64$, temporal: $p=0.58$). In the trigeminal and peripheral regions VAS values were not different in migraine and control groups (tibial: $p=0.43$, frontal: $p=0.18$, temporal: $p=0.07$). Sensorial and pain thresholds measured with electrical stimulation were not different in migraine and control groups (trigeminal region sensorial threshold: control 4.42 ± 1.11 , migraine 3.99 ± 1.60 , $p=0.24$; peripheral region sensorial threshold: control 6.20 ± 1.94 , migraine 6.75 ± 2.41 , $p=0.33$; trigeminal region pain threshold: control 8.03 ± 2.36 , migraine 7.51 ± 3.02 , $p=0.47$; peripheral region sensorial threshold: control 14.34 ± 4.32 , migraine 13.21 ± 4.21 , $p=0.27$). Pain habituation was assessed with repetitive stimulation. Pain habituation was not different between migraine and control groups.

Our study show that during interictal phase pain thresholds did not different in migraine patients compered to controls. Additionally, there was not showed difference in migraine patients with allodynia or no allodynia during ictal phase. There was no difference between control and migraine groups in terms pain habituations assessed with electrical stimulation. Consequently during interictal phase pain thresholds and pain habituation were not found different in migraine and control groups. This shows us pain sensibility is not differ in migraine patients compaired with healty controls during interictal phase.

Key words: Migraine, Pain Threshold, Pain Habituation

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Migren, orta ya da şiddetli derecede, sıklıkla tek taraflı, pulsatil baş ağrısı atakları ile seyreden, fizik aktiviteyle artan, bulantı, kusma, fotofobi ve fonofobi gibi vejetatif semptomların eşlik ettiği primer bir baş ağrısıdır. Tanısı baş ağrısı özellikleri ve eşlik eden semptomlar ile organik sebeplerin ekarte edilmesiyle konur.

Duyusal eşik kişinin her hangi bir uyarıyı ilk algıladığı uyarı şiddetini ifade eder [1,2]. Ağrı eşiği, kişinin farklı uyarılarla (sıcak, soğuk, basınç, delici) ağrı duyusunu hissedebilmesi için geçilmesi gereken minimum uyarı sınırı olarak tanımlanabilir. Ağrı toleransı ise bir kişinin dayanabileceği en yüksek ağrı derecesidir [3].

Migren atağı sırasında trigeminal ve periferel bölgede duyarlanmanın arttığı görülmüştür. Migren hastalarının migren atağı sırasında sıcak, soğuk, basınç, elektriksel stimulyasyon gibi uyarılara karşı sağlıklı kontrollere göre artmış duyarlılıkları olduğu gösterilmiştir [4-6]. Bu duyarlılığın altında yatan nedenler halen ayrıntılı olarak bilinmemekle birlikte trigeminal nosiseptif yolağın sensitizasyonu, artan eksitabilite ve inhibitor mekanizmalardaki azalma ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [7]. Periferel ve/ve ya santral sensitizasyonun migren hastalarında azalmış ağrı eşiğinin nedeni olduğu hipotezi öne sürülmüştür [1]. Migren hastalarında olduğu düşünülen duyarlanmanın migren ataklarının süresi, kronikleşme süreci ve ilaç aşırı kullanımı üzerine etkili olduğu düşünülmektedir [8]. Migren hastalarında periferel ve trigeminal bölgedeki ağrı duyarlılığını iktal ve interiktal dönemde göstermek amaçlı birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda elektriksel stimulyasyon, algometre, lokal kas hassasiyeti , sıcak -soğuk allodinişi, fırça allodinişi, von frey filamentleri gibi çeşitli yöntemler kullanılmıştır [1, 7-11].

Migren hastalarında interiktal dönemde ağrı eşiklerinin kontrollere göre daha düşük olduğunu hipotez ettik. Bu amaçla periferel bölgede ve trigeminal

bölgede von frey filamentleri, elektriksel stimulasyon ve algometre kullanarak ağrı eşiklerini değerlendirmeyi ve kontrol grubu ile karşılaştırmayı planladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Migren

2.1.1.Tanımı ve Tarihçesi

Migren, orta ya da şiddetli derecede, sıklıkla tek taraflı, pulsatil baş ağrısı atakları ile seyreden, fizik aktiviteyle artan, bulantı, kusma, fotofobi, fonofobi gibi vejetatif semptomların eşlik ettiği idiyopatik bir baş ağrısıdır.

Baş ağrısını tetikleyen ve rahatlatan faktörler olduğu gibi, migren bileşenlerini oluşturan baş ağrısı, aura, prodrom, bulantı, kusma iyileşme ve ailevi eğilim gibi özellikleri tanımlanmıştır [12]. Ataklara geçici nörolojik semptomlar, baş ağrısı ve gastrointestinal semptomlar eşlik eder. Fokal nörolojik semptomlar genellikle görsel ve daha az sıklıkta somatosensoryeldir. Geçici fokal nörolojik defisitler neredeyse her zaman baş ağrısı başlamadan önce veya baş ağrısının başladığı ilk dönemelerde görülür. Baş ağrısı çoğunlukla tek taraflı zonklayıcı karakterdedir.

Tanı, baş ağrısı özellikleri ve eşlik eden diğer semptomların retrospektif olarak değerlendirilmesi ile koyulur. Fizik/nörolojik muayene ve laboratuvar incelemesi genellikle normal sınırlarda olup, baş ağrısının diğer olası nedenlerini dışlamak amacıyla kullanılır

Migren baş ağrısı ile ilgili ilk kaynaklar M.Ö. 3000 yılına kadar uzanmaktadır. Yazılı kaynaklara göre, Hipokrat MÖ 400 yılında migren baş ağrısı öncesinde gözlenen vizüel aural semptomları ve bu hastaların kusma sonrası rahatladıklarını belirlemiştir. Kapadokya’da yaşayan Aretaeus (M.S. 2. y.y.) sıklıkla başın bir tarafında hissedilen, bulantı ile birlikte olan ve ağrısız dönemlerin varlığı ile karakterize bir baş ağrısı tipi tanımlamıştır. MS yaklaşık 200 yılında, Galen tarafından Yunanca “hemicrania” kelimesinden türetilmiştir. 1778’de Fothergill migrenin tipik görsel aurasını tanımlarken, ilk kez ‘fortifikasyon spektrumları’ terimini kullanmıştır [13]. James Ware (1814),

baş ağrısının eşlik etmediği görsel aura atakları tanımlamış ve bunları ‘muscae volitantes’ olarak adlandırmıştır [14]. Rothlin, 1925 yılında ağır ve dirençli migreni olan bir olguyu ergotamin tartratın ciltaltı enjeksiyonuyla başarılı bir şekilde tedavi etmiştir. 1938’de John Graham ve Harold Wolff, ergotamin adlı ilacının kan damarlarını daraltarak etkili olduğunu göstermiş ve bunu migrenin damarsal teorisine bir kanıt olarak kullanmışlardır [15,16]. Dihidroergotamin (DHE), 1943 yılında Stoll ve Hoffmann tarafından sentezlenmiş ve migren tedavisinde kullanılmıştır. Migren tedavisinde modern yaklaşım, Pat Humphrey ve arkadaşları tarafından sumatriptanın geliştirilmesi ile başlamıştır [16].

2.1.2 Epidemiyoloji

Çoğunlukla 35 yaşından önce olmak üzere, her on kadından dördü ve her on erkekten ikisi yaşamı boyunca en az bir kez migren atağı yaşar [17]. Avrupa ve Amerika’da yapılan prevalans çalışmalarında erkeklerin % 6-8, kadınların % 15-18 ‘nin migren baş ağrısı yaşadığı gösterilmiştir. Ülkemizde ise 15-55 yaş grubundaki migren prevalansı % 16.4 olarak bulunmuştur. Bu oran kadınlar için % 21.8, erkekler için % 10.9’dur [18]. Kadın ve erkekler arasındaki prevalans farkı, olasılıkla kadınlarda mensturasyonun başlamasına bağlı olarak ikinci dekatta ortaya çıkar. Çalışmalar ikinci dekatta migren prevalansının arttığını ve bu artışın 4. ve 5. dekattan sonra azaldığını göstermiştir [19,20]. Toplumumuzda migrenin en sık 3. dekatta görüldüğü bulunmuştur [18]. Çocukluk çağı migren prevalansı % 3-4 olmakla birlikte, ülkemizde Mersin bölgesi ilkokullarında yapılan çalışmanın sonuçlarına göre migren prevalansı % 10,4 olarak bulunmuştur [21]. Aile bireylerinin birinde migren olması, o ailenin diğer fertlerinde migrenle karşılaşma olasılığını, ailesinde migreni olmayanlara göre 2-4 kez daha arttırmaktadır.

2.1.3.Semptomlar

Migren atağı 4 ana evreden oluşur. Her ne kadar hastaların çoğunda birden fazla evre görülse de migren tanısı için bulunması zorunlu olan bir evre yoktur.

Evre 1: Migrenin prodrom semptomları

Migren hastaların %20-60'ında baş ağrısı öncesindeki saatler veya günler içinde keyifsizlik, huzursuzluk, konsantrasyon güçlüğü, depresyon, açlık, susama, uykuya eğilim, diyare, konstipasyon gibi psikolojik, nörolojik, fiziksel veya otonomik özellikler gösterebilen bir takım semptomlar tanımlanmaktadır. Bazı hastalar baş ağrısının geleceğini hissettiklerinden söz eder ancak bunu tanımlayamaz. Hipotalamusun suprakiazmatik nükleusu sirkadyen ritimleri düzenleyen iki ana merkezden biri olup migrenin bu periyodisitesinden sorumlu olabileceği düşünülmektedir [22].

Evre 2: Migren aurası

Migren aurası, bir atağın öncesinde, beraberinde veya nadiren sonrasında görülen fokal nörolojik semptomların (pozitif veya negatif) bir karışımıdır. Aura semptomlarının çoğu 5 ile 20 dakika içinde gelişir ve sıklıkla 60 dakikadan kısa sürer. Baş ağrısı sıklıkla aura bitiminden sonraki 60 dakika içinde ortaya çıkarsa da bazen birkaç saat gecikebilir veya hiç ortaya çıkmayabilir [23].

Aura görsel, duysal veya motor fenomenler şeklinde olabilir ve bazen dil veya beyin sapı işlevlerini de etkileyebilir. Hastalarda birden fazla aura semptomları de bulunabilir, bu durumda aura sırasında bir semptomdan diğerine geçiş görülür. Duysal auralı hastaların çoğunda görsel bir aura da bulunur. Elementer görsel bozukluklar arasında skotomlar, basit ışık çakmaları, noktalanmalar veya geometrik şekiller sayılabilir. Bunlar görme alanı boyunca hareket edebilir, orta hattı aşabilir. Görme alanında titreşmeler veya

dalgalanmalar şeklinde görülen minör görsel bozukluklar ise sıklıkla baş ağrısı ile birlikte görülür [24].

Metamorfopsi, mikropsi, makropsi gibi halüsinasyonlar dışında apraksi, agnozi, konuşma ve dil bozukluklar, 'deja vu' veya 'jamais vu' gibi görme dışı assosiasyon korteksi bulguları da görülebilmektedir [25].

Migren aurası korteks boyunca yaklaşık 2-3 mm/dk hızla ilerleyen beyin kan akımı azalması ile ilişkilidir [26]. Kan akımındaki değişiklikler sıklıkla oksipital bölgeden başlar ve ardından genişleyerek tüm hemisferi dahi içine alabilir. Yayılan oligemi damarsal alanlarla ilişki göstermez ve vazokonstriksiyona bağlı olması pek muhtemel değildir [27]. Oligeminin öncesinde fokal bir hiperemi fazı bulunabilir. Beyin damarları yüksek CO2 oranları karşısında normal şekilde dilatasyon gösteremezken kan basıncındaki değişikliklere normal cevaplıdır. Yayılan depresyonda da bu patern görülür [28].

Migren aurasının glutamat ve aspartat gibi eksitatör amino asitleri içine alan bir nöronal hipereksitebilite hali ile de ilişkisi olduğu düşünülmektedir [29]. Beyin magnezyum konsantrasyonundaki azalma hem yayılan depresyondan, hem de nöronal aşırı duyarlaşmadan sorumlu olabilecek N-metil-d-aspartat reseptörünün cevaplılığını arttırabilir [30].

Evre 3:Atak Baş ağrısı

Tipik migren baş ağrısı tek taraflı, zonklayıcı, orta-ağır şiddettedir. Hastaların %40'ında başlangıçtan itibaren iki taraflıdır veya tek taraflı başladıktan sonra jeneralize hale geçebilir. Başlangıç genellikle yavaştır; ağrı genellikle başlangıçtan sonraki 2-12 saat içinde maksimum şiddete ulaşarak atağa dönüşür, sonrada yavaş yavaş azalarak geçer. Tedavi edilmemiş bir migren atağının ortalama süresi 24 saattir. Erişkinlerde 4-72, çocuklarda ise 1-48 saat arasında süre değişmektedir. Hastaların %85'inde ağrı zonklayıcı

olarak tanımlanır . Ağrı sıklıkla fiziksel aktivite ve başın basit hareketleri ile şiddetlenebilir [31].

Hastaların %90'ında bulantı olurken üçte birinde kusma görülür. Hastaların çoğu, duyularda belirgin duyarlaşma yaşar; fotofobi, fonofobi ve osmofobi şeklinde görülür. Diğer sistemik bulgular arasında bulanık görme, burun tıkanıklığı, iştahsızlık, açlık, tenezm, diyare, karın ağrıları, poliüri, solukluk, sıcak veya soğuk hissetme ve terleme yer alır.

Evre 4: Santral modülasyon (Baş ağrısının sonlanması)

Düzelme fazında ağrı giderek azalır ve kaybolur. Baş ağrısını izleyerek hasta kendini yorgun, tükenmiş, huzursuz ve kayıtsız hissedebilir. Bazı hastalar ise atak sonrası kendilerini aşırı derecede iyi hissedebilir, yenilenmişlik hissi, öfori olabilir.

2.1.4.Tanı ve Sınıflandırılma

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

1962 yılında “Ulusal Nörolojik Hastalıklar ve Körlük Enstitüsü (NINDB) Baş ağrıları Sınıflama Komitesi” tarafından ilk baş ağrısı sınıflama sistemi Amerika'da geliştirilmiş, daha sonra başta Avrupa olmak üzere dünya genelinde benimsenerek kullanılmıştır [32]. NINDB tanı ölçütleri çok genel ve belirsiz olması nedeniyle eleştirilmiş ve 1988 Uluslararası Baş Ağrısı Derneği (IHS) Sınıflama Komitesinin baş ağrıları formal ölçütleri yayınlanmıştır. IHS tanı ölçütleri daha spesifik olup migren tanısını kolaylaştırmış ve önceki sınıflamanın yerini almıştır. Böylelikle baş ağrısı prevalansı ile ilgili

çalışmaların tutarlılık IHS tanı ölçütleri ile artmıştır [33]. Uluslararası Baş Ağrısı Derneği'nin 2004 yılında yayınlanmış olan ikinci sınıflamasında migrenin alt tipleri için bazı ölçütler önerilmektedir:

2.1.4. IHS MİGREN SINIFLAMASI (2004)

1.1 Aurasız migren

1.2 Auralı migren

1.2.1 Migren bağ ağrısı ile birlikte tipik aura

1.2.2 Migren dışı baş ağrısı ile tipik aura

1.2.3 Baş ağrısız tipik aura

1.2.4 Ailesel hemiplejik migren

1.2.5 Sporadik hemiplejik migren

1.2.6 Baziller tip migren

1.3 Migrenin sıklıkla öncüsü olan çocukluk çağının periodik sendromları

1.3.1 Siklik kusma

1.3.2 Abdominal migren

1.3.3 Çocukluk çağının benign paroksizmal baş dönmesi

1.4 Retinal migren

1.5 Migrenin komplikasyonları

1.5.1 Kronik migren

1.5.2 Migren statusu

1.5.3 Enfarktsız persistan aura

1.5.4 Migren enfarktı

1.5.5 Migrenin tetiklediği nöbetler

1.6 Olası migren

1.6.1 Aurasız olası migren

1.6.2 Auralı olası migren

1.6.3 Olası kronik migren

2.1.5.Migrenin Altında Yatan Mekanizmalar

Migren ve diğer baş ağrısı durumlarında intrakranial ve ekstrakranial vasküler reaktivitede anormallik olduğu, klinik ve deneysel olarak kanıtlanmıştır. Migren atağı sırasında ekstrakranial damarların dilatasyonu kan akımını arttırmaktadır. Auralı migrenin aura fazında, serebral kortekste bölgesel kan akımının azaldığı radyoaktif ksenon sintigrafisi ile gösterilmiştir. Bu bulgular, “aura fazında serebral vazokonstriksiyon, baş ağrısı fazında da eksternal karotis arter kan akımında artış” gözlemini destekler niteliktedir [34]. Ancak, vazokonstriksiyon-vazodilatasyon modelinin bazı eksik yönleri vardır. Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile, migren aurası sırasındaki oligemi fazından önce fokal hiperemi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, baş ağrısı kortikal kan akımının düşük olduğu dönemde de başlayabilmektedir. Bu özellik, ağrıyı oluşturan tek faktörün vazodilatasyon olmadığını göstermektedir. Serebral korteks üzerinde, dakikada 2–3 mm hızla ilerleyen

oligemi dalgası, damarın kanlandığı alanlara da uymamaktadır. Bu nedenle, serebral arterlerin vazospazmı ile gelişen serebral iskeminin migren aurasını oluşturan bir faktör olarak rol oynaması pek olası görünmemektedir. Bunun yanında, aura sonrası ortaya çıkan baş ağrısı da çoğu kez karşı taraftadır. Vasküler teorinin karşısında olan bir diğer gözlem de, hastaların yaklaşık 2/3'ünde saptanan ve prodrom dönemi olarak bilinen; duygudurum değişikliği, susama, aşırma, aşırı esneme ve sersemlik gibi semptomlardan oluşan dönemdir. Bu dönemdeki bulguların, vasküler veya iskemik hipotez ile açıklanması olanaklı değildir. Woods ve ark. tarafından 1994 yılında yayınlanan bir çalışmada, aurasız migren atakları olan bir hastanın atak sırasındaki PET incelemesi, hastada yayılan oligemi fenomeni olduğunu doğrulamıştır [35]. Daha eski olmakla birlikte, Lashley 1941 yılında kendi sintilasyonlu skotoması üzerinde çalışarak bütünüyle kuramsal temelli bir yaklaşımla bu bulgunun oksipital korteksten başlayıp dakikada 3 mm yayılan bir değişiklik ile ilişkili olabileceğini ileri sürmüştür. 1944 yılında Leao epilepsi üzerine yaptığı hayvan çalışmaları ile yayılan kortikal depresyonu destekler bulgular elde etmiştir. Sıçanların oksipital korteksini aktive ederek, dakikada 3-4 mm hızla yayılan bir elektriksel depresyon dalgası oluşturmuştur. Leao ve Lashley'in gözlemleri, migren aurasının primer nöronal bir olay olduğu yönündeki hipotezi gündeme getirmiştir.

İnsan korteksinde yayılan depresyon gösterilememiş olsa da, fonksiyonel MRG incelemeleri bu yönde oldukça destekleyici veriler sunmaktadır. Bunun yanı sıra, migren hastalarında gerek beyin ve gerekse ekstrasöral dokuların enerji metabolizması değişiklikleri gösterdiği saptanmıştır. Welch ve Ramadan tarafından 1995 yılında migren hastalarında beyin enerji metabolizmasında anormal mitokondriyal oksidatif fosforilasyona ile ilgili farklılıklar olduğu gösterilmiştir. Adı geçen araştırmacılar bu çalışmalarını migren hastalarının kas dokusu ve trombositlerini kullanarak yapmışlar; bu hücrelerin mitokondriyal oksidatif zincir ve matriks enzim aktivitelerini incelemişlerdir [30]. Ek olarak, fosfor-31 manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) ile migren hastalarının

oksipital kortekslerinde fosfokreatin ve fosforilasyon potansiyellerinin azaldığı; buna karşın adenosin di fosfat (ADP) düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Fosfor-31 ile yapılan MRS çalışmalarında atak sırasında yüksek enerjili fosfat bileşiklerinin düzeylerinin azaldığı, ancak hücre içi pH'sının değişmediği saptanmıştır. Bu bulgu, enerji yetersizliğinin işlevleri bozuk olan aerobik metabolizmadan kaynaklandığını ve vazospazma ikincil olarak ortaya çıkan iskemi ile ilişkili olmadığını doğrulamaktadır. Welch ve Ramadan tarafından 1995 yılında yayınlanan bir çalışmada, migrenli hastalarda mitokondriyal oksidatif fosforilasyonda ve N-metil-D-aspartik asid (NMDA) reseptörlerinin kapı kontrolünde rol oynayan magnezyum iyonunun, özellikle oksipital loblardaki düzeyinin düşük olduğuna dair bulgular elde ettiklerini bildirmişlerdir [30]. Magnezyum eksikliği, hem mitokondriyal oksidatif fosforilasyonun normal sürecini kesintiye uğratmakta, hem de NMDA reseptörlerinin kapı kontrol işlevini bozarak nöronal polarizasyonun stabil durumunu etkilemektedir. Bu durum, nöronal eksitabilite artışına ve spontan depolarizasyon için gerekli olan eşğin düşmesine neden olmaktadır. Bu bağlamda, “yayılan depresyon” kavramı yerine, “yayılan aktivasyonu izleyen yayılan depresyon” kavramının seçilmesi daha uygundur. Bu tanım, klinik olarak saptanan pozitif görsel sintilasyonları ve ardından ortaya çıkan negatif görsel skotomayı açıklayabilmemizi kolaylaştırmaktadır. Bu teori, yayılan oligemi öncesinde karşımıza çıkan fokal hiperemi antitesini de açıklığa kavuşturmamıza olanak sağlar. Bu bulgular bir bütün olarak değerlendirildiğinde ortaya çıkan tablo şu şekilde özetlenebilir: Damar çapı ve kan akımındaki değişiklik primer nöronal bir olaydır ve nöronal eksitabilite artışı ve spontan depolarizasyonlar ile tetiklenmektedir. Bu eksitabilite artışının ardından uzun süreli bir hipometabolizma dönemi gelir. Bu hipometabolizma, mitokondriyal işlev bozukluğunun neden olduğu enerji metabolizmasındaki anormalliklerden kaynaklanmaktadır. Watanabe ve ark. tarafından 1996 yılında elde edilen bir bulgu yukarıda betimlenen tabloyu destekler niteliktedir [36]. Watanabe ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışma migrenli hastaların oksipital kortekslerinde ataklar arası dönemde bile laktat düzeylerinin arttığını

göstermiştir. Diffüzyon MRG tekniğinin kullanıma girmesi ile birlikte migren aurasının primer nöronal bir olay olduğuna ilişkin kanıtlar daha da güçlenmiştir. Cutrer ve ark. 1998 yılında spontan migren aurası sırasında doku iskemisini göstermekte son derece duyarlı olan bu yöntemi kullanarak migrenli hastaların beyinde herhangi bir anormallik saptamadığını bildirmişlerdir [37]. Farklı çalışmaların bulgularının tutarsızlığı, migren atağının beyin hangi bölgesinden başladığını açıklığa kavuşturmamızı zorlaştırmaktadır. Bununla birlikte, beyinsapı ve hipotalamik jeneratörlerin tetikleyici rolleri olabileceği üzerinde durulmaktadır [2, 4].

2.1.6.Potansiyel Tetikleyici Etkenler

Migren baş ağrısı açıklayabilecek hiçbir neden yokken ortaya çıkabileceği gibi, genellikle atağı davet eden yorgunluk, açlık, uykusuzluk, stres, ani üzüntü ve sevinçler gibi iç veya dış (alkol, soğuk, aşırı güneş, koku, hava değişimi gibi), bir veya birkaç tetikleyici neden ile ortaya çıkabilir. Migren atağını tetikleyen bu etmenlere olan duyarlılık kişiden kişiye farklılıklar gösterse de bazı ana etkenler (uykusuzluk, açlık, yoğun stres vb) genelde tüm migren hastalarında atağı başlatmaya yetmektedir. Bazı migren hastalarında tek bir tetikleyici migren atağı başlatabilirken bazılarında birkaç etkenin bir araya gelmesiyle atak başlayabilmektedir.

2.1.7. Migrenin Tedavisi

Etkin migren tedavisi öncelikle doğru tanı konması ve hastaya gerekli bilgilerin verilmesi ile başlamaktadır. Hastanın tanısını, semptomlarını, herhangi bir rastlantısal veya komorbid hastalık varlığı durumunu kapsayan bir tedavi planı yapılarak ve en rahatsız edici semptomlara en uygun müdahale şeklini bulmaya çaba gösterilir. Farmakolojik tedaviler dışındaki tedavi

yaklaşımları arasında gevşeme, 'biofeedback' ve düzenli bir yaşam sürme, yeterli uyku alma, egzersiz yapma ve tütünü bırakma gibi davranışsal girişimler yer almaktadır [38].

Migrenin farmakolojik tedavisi akut atak veya profilaktik olabilir. Akut tedavi baş ağrısı başladıktan sonra geri çevirmeyi veya baş ağrısının ilerlemesini durdurmayı amaçlar. Profilaktik tedavi ise, o anda baş ağrısı olmasa bile beklenen atakların sıklığını ve şiddetini azaltmayı amaçlamaktadır. Hastaların çoğunda, önleyici tedavi almakta bile olsalar atakların çoğunda akut tedavi verilmesi uygundur. Tepki (rebound) baş ağrılarının ortaya çıkmasına izin vermemek için akut tedavinin haftada iki, en fazla üç kezden sık verilmemesi gerekir. Akut tedavi ilaçları spesifik olabilir veya olmayabilir. Migrene özgü ilaçlar arasında ergot türevleri ve triptanlar yer alır. Spesifik olmayan ilaçlar arasında analjezikler, antiemetikler, anksiyolitikler, NSAİİ, steroidler, major trankilizanlar ve opioidler yer alır.

Migren Atak Tedavisi

Basit ve Kombine Analjezikler, Nonstreoid anti inflamatuvarlar

Migrene özgü ilaçlar:

Triptanlar (Sumatriptan, Zolmatriptan, Eletritan, Rizatriptan,

Naratriptan, Frovatriptan, Almotriptan)

Ergot Deriveleri (ergotamin, dihidroergotamin)

Anti emetikler

Opioidler

Nöroleptikler

Diğerleri

Basit ve Kombine Şekilde Analjezik ya da NSAİİ

Çoğu hastada atak sırasında alınan basit analjezikler Migren atağını geçirebilir. Atağın hissedildiği (prodromal) dönemde ilaç alınması alınan ilacın etkin olabilmesi için etkin dozda alınmış olması gerekmektedir. Bu grup içerisinde yer alan ibuprofen 400–800 mg, asetil salisilik asit 1000 mg, naproksen 550-1100 mg, asetaminofen 650-1000 mg dozlarında kullanılması önerilmektedir [39,40]. Bu ilaçlar tek başına ya da kombine olarak kullanılabilirler. Beraberinde antiemetik ya da gastrik motiliteyi arttırıcı ilaçların kullanımı atağı geçirmeye yardımcı olmaktadır.

Migrene özgü ilaçlar:

Triptanlar

Triptanlar migren baş ağrısında hem güvenli hemde etkin ajanlardır. Herhangi bir kontrendikasyon göstermeyen olgularda orta şiddetli migren ataklarında kullanılmaktadır. Ergot derivelerine göre birçok avantajları vardır. En önemlisi iyi planlanmış kontrollü çalışmalarla etkinlikleri gösterilmiştir. En önemli dezavantajları fiyatlarının yüksek ve kardiyovasküler hastalık durumunda kullanımlarının sınırlı oluşudur [40,41,42]. Rutin klinik kullanımda sumatriptan, naratriptan, eletriptan, rizatriptan, eletriptan, zolmitriptan, ve almotriptan olmak üzere 6 triptan vardır. Sumatriptan bu grup içerisinde ilk piyasa sürülen ajan olarak bilinmektedir. Oral, nazal ve enjektabl (subkutan) formları vardır. Zolmitriptan 2.5 ve 5 mg lik oral tablet ve ağızda eriyen tabletler halinde bulunur. Zolmitriptanın baş ağrısının giderilmesinde 2–4 saatlerde tam rahatlama sağlaması pleseboya göre anlamlı derecede daha etkin olduğu gösterilmiştir. Eletriptan 40 mg tabletleri vardır, birinci saatte baş ağrısında düzelmeyi sağlamaktadır. Eletriptanın 1. saatte baş ağrısı % 43 olarak bildirilmektedir. Baş ağrısında tekrar oranı sumatriptana göre daha düşük

olarak tanımlanmaktadır. Naratriptan 2.5 mg tablet formu ile naratriptanın en büyük avantajı yarı ömrünün diğerlerine oranla uzun olmasıdır. Bu özellik baş ağrısında tekrar oranını düşük olmasını sağlamaktadır.

Yan etki görülme sıklığı pleseboya eşittir. Rizatriptan oral emilimi çok hızlıdır. 10 mg lık dozlarda 2 saatte rahatlama oranı pleseboya göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Özellikle bulantısı olan olguların yararlı bulunduğu belirtilmektedir. Ağızda eriyen formu bulunmaktadır. Almotriptan 6.25 ve 12.5 mg lık dozlarda, Fravotriptan ise 2.5 mg tabletler halinde piyasaya verilmiştir [42].

Ergotamin ve Türevleri:

Selektif olmayan 5-HT_{1A}, alfa adrenerjik ve dopaminerjik etkileri mevcuttur. Yan etkileri arasında bulantı, kusma, anjina pectoris, tremor, pareteziler, abdominal kramplar vardır. Kronik kullanımda serebral ve periferik iskemik bozukluklar, hipertansiyon, taşikardi, renal bozukluk gibi yan etkileri mevcuttur. Ergotamin tartaratin çeşitli kombine formları vardır [40].

Anti Emetikler:

Bulantı, kusma atak sırasında a_rı kadar rahatsız edici olabilir. Midede staz olması mide içeriğinin boşalmasında geçikme oral alınan ilaçların etkinliğini azaltır. Antiemetik ve oral ilaçların emilmesinde prokinetik olarak metoklorpramid veya domperidon kullanılmaktadır [40].

Nöroleptikler:

Klorpromazin ve proklorperazin gibi nöroleptikler akut migren tedavisinde hem bulantı hem de ağrı üzerine etkileri nedeniyle tek ya da kombine olarak kullanılabilirler [40].

Opioidler:

Rutin migren tedavisinde yerleri yoktur. Ancak diğer spesifik ajanların kullanılmadığı durumlarda kullanılırlar [40].

Profilaktik Tedavi:

Profilaktik tedavinin amacı atak sıklığını, şiddetini ve süresini azaltmak, akut atak tedavilerini ve yan etkilerini azaltmaktır. Ayda 2 ve daha fazla atak ve ya ayda 4 günden fazla ağrılı gün olması, atak tedavisine rağmen günlük aktiviteleri engelleyen ağrıların olması, giderek sıklaşan ataklar ve ilaç aşırı kullanım riski, baziller migren gibi özel durumların olması profilaktik tedavi gerektirir. İlaç seçiminde en önemli şey ilaç etkinliğidir. Bir ilacın etkinliği için kabul edilen kriter atak sıklığında en az %50 oranında azalma sağlamasıdır. Eşlik eden hastalıklar ilaç seçiminde dikkat edilecek diğer durumlardır. İlaç etkinliğini görmek için 4 ay tedavi için 6 ay süre gereklidir [40].

Profilaktik Tedavide Kullanılan İlaçlar:

Beta Blokerler	Serotonin antagonistleri
Antidepresanlar	Diğer ilaçlar
Anti epileptikler	
Kalsiyum kanal blokerleri	

Beta Blokerler:

En sık kullanılan ilaçlardır. Propranol, nadolol, timalol, atenolol, metoprolol kullanılan ajanlardır. Anjina ve hipertansiyonda tercih edilebilirler. Diyabet, astım, tirotoksikoz, periferel vaskuler hastalıklar, hipertiroidizmde dikkatli kullanılmalıdır. Uykuya meyil, yorgunluk, sedasyon, egzersiz intoleransı, hipotansiyon, depresyon, bradikardi yan etkileri arasındadır [40].

Anti Depresanlar:

Amitriptilin migren profilaksisinde en sık kullanılan ve etkinliği en iyi gösterilen anti depresandır. Uyku bozuklukları, anksiyete, depresyon gibi eşlik eden durumlarda tercih edilebilir. Ağız kuruluğu, kabızlık, çarpıntı, kilo alımı, görme bulanıklığı, sedasyon gibi yan etkileri vardır. Amitriptilin dışındaki anti depresanlar ve seratonin geri alım inhibitörlerinin etkinliğine dair kanıtlar güçlü değildir, eşlik eden depresyon varlığında kullanılabilir [40].

Anti Epileptikler:

Anti epileptikler epilepsi, nöropatik ağrı, bipolar bozukluk gibi eşlik eden durumlarda ilk planda tercih edilebilirler. Diğer ilaçların kullanılmadığı durumlarda kullanılabilirler. En sık topiramat ve valproik asit kullanılır. Lamotrijin özellikle uzamış aurada tercih edilebilir. Valproik asitin alopesi, kilo alımı, karaciğer toksitesi, sedasyon, tremor gibi yan etkileri vardır. Günlük doz 500-1500 mg/gün olarak ayarlanabilir. Topiramat böbrek taşı, parestezi, metabolik asidoz, kognitif işlevlerde bozulma yapabilir. Günlük doz 100-200 mg/gündür. Migren profilaksisinde kullanılan diğer bir antiepileptik gabapentindir. Uykuya meyil, vertigo, fenalık hissi, halsizlik, tremor yan etkileri arasındadır [40,43].

Kalsiyum Kanal Blokerleri:

Kalsiyum kanal blokerlerinden verapamil ve flunarazin migren profilaksisinde kullanılabilir. Ailesel hemiplejik migren, baziller migren, reynoud fenomeni, astım, hipertansiyon, anjina gibi durumlarda tercih edilebilir. Verapamil 120-480 mg dozunda flunarazin ise 5-10 mg dozunda kullanılır. Hipotansiyon, kilo alımı, uyku hali, halsizlik, konstipasyon, baş dönmesi verapamilin yan etkileridir. Flunarazin parkinsonizme neden olabilir . Atrial fibrilasyon, hipertrofik kardiyomiyopati, kısa PR aralığı, sol ventrikül disfonksiyonu, hipotansiyon durumlarında kalsiyum kanal blokerleri kontraendikedir [40].

Serotonin Antagonistleri:

Serotonin antagonistlerinden metiserjit migren profilaksisinde etkindir ancak yan etkileri nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Siproheptadin çocuklarda migren profilaksisinde 0.25-1.5 mg/kg dozunda kullanılabilir. İştah artışı, kilo alımı, sarhoşluk hissi yan etkileridir [40].

Diğer İlaçlar:

Migren tedavisinde araştırılmakta olan ilaçlar arasında riboflavin, magnezyum, Co-Enzim Q, Cox-2 İnhibitörleri, intranazal ve i.v. lidokain sayılabilir [40].

Özel Durumlar:

Gebelik ve Emzirme:

Gebelik ve emzirmede ilaç dışı tedaviler denenmelidir. Asetaminofen ve 2.trimesterde NSAI ilaçlar kullanılabilir. Triptan ve ergotamin türevleri gebelikte kontraendikedir, emzirme döneminde kullanılabilir ancak emzirmeye 24 saat ara verilmelidir. Profilakside metoprolol ve magnezyum kullanılabilir [40].

Çocuk ve Adelosanlar:

Atak tedavisinde öncelikle ilaç dışı tedaviler denenmeli, ilaç tadavisi olarak 6 yaş üstünde asetaminofen ve ibuprofen, 12 yaş üzerinde sumatriptan sprej kullanılabilir. Profilakside flunerazin ve propranolol kullanılabilir [40].

Menstrüel Migren:

Akut tedavide triptanlar, NSAI ilaçlar, ergotamin kullanılabilir. Profilakside kısa süreli perimenstrüel dönemde NSAI ilaçlar, triptanlar ve kısa süreli hormonal tedaviler kullanılabilir [40].

Status Migren:

Status migren 72 saatten daha uzun süren migren ataklarıdır. Sıvı elektrolit replasmanı ve i.v. farmakoterapi uygulanır. Proklorperozon ve ya metaklopramid , i.v. dihidroergotamin, ek olarak deksametazon 4 mg, diazepam 5-10 mg kullanılabilir. Alternatif olarak i.v. ketoralak 30-60 mg i.v., opioidler, klorpromazin kullanılabilir [40].

2.1.8. Migrende Ağrı Duyarlılığı ve Allodini:

Normal bir uyarının ağırlıymış gibi anormal bir duyu şeklinde hissedilmesi allodinidir. Ağrı atakları sırasında sıkı kıyafetler giymek, kolye takmak, gözlük takmak, saç bandı ya da toka takmak, sıcağa ya da soğuğa maruziyet gibi ağrı uyandırmayan etkenlerin migren hastalarında ağrı uyandırdığı bilinmektedir [8]. Bunun gibi migrenlilerde allodini varlığını göstermeye yönelik bir çok çalışma yapılmıştır. Bunu göstermek amaçlı farklı çalışmalarda farklı metotlar izlenmiştir. Hayvan çalışmalarında zararsız inflamatuvar bir uyarananın duraya uygulanmasından sonra trigeminal vaskuler sistemdeki periferel ve santral ikinci nöronlarda aşırı ateşlemeye neden olduğu görülmüştür. Migren hastalarında kutanöz allodininin hayvan çalışmalarındaki gibi santral sensitizasyona zemin hazırladığı düşünülmektedir. Episodik migren ataklarının santral sensitizasyon nedeniyle kronikleşmeye gittiği düşünülmektedir [8]. Dahası sık migren atağı olanlarda duyarlanmanın artması nedeniyle basal kutanöz ağrı eşiğinin normal kontrollere göre daha düşük olduğu düşünülmüştür [8].

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda kronik migrende beyinde birtakım fizyolojik, farmakolojik ve yapısal değişiklikler olduğunu göstermektedir [44]. Bu değişiklikler migren hastalarında tedavi duyarlılığını değiştirmekte ve tedaviyi olumsuz etkilemektedir. Migren hastalarında kortekste gri cevherde ağrıyı işlemleyen alanlarda incelme, preaquaduktal gri cevherde ağrı modülasyonunu sağlayan alanlarda demir birikimleri, rubral nukleus ve basal ganglionlarda birtakım değişiklikler gösterilmiştir [44]. Bu değişiklikler migrenin süresiyle koreledir. Migren kronikleştikçe değişiklikler artar. Trigeminovaskuler nosisepsiyondaki dismodülasyon preaquaduktal gri cevherde değişikliklere neden olmaktadır, bunun migrenin kronikleşmesinde rol aldığı düşünülmektedir [44]. Migrende beyaz cevherde ortaya çıkan hiperintensitelerin mekanizması henüz açıklanmamıştır. Kronik migrendeki değişiklikler beyin metabolizmasına, uyarılabilirliğe ve nosiseptif yollarda santral duyarlanmaya neden olmaktadır. PET çalışmaları insular kortekste,

paryetal kortekste, anterior singulat bölgede ve talamusta reversible hipometabolizma göstermektedir. Kortikal eksitabilite kronik migrenlilerde episodik formlara göre artmıştır. Kutanöz allodini kortikal sensitizasyonun göstergesidir ve kronik migrenlilerde daha fazla görülmektedir [44]. MRS çalışmalarında anterior singulat girusta ve insulada glutamat nörotransmisyonu gösterilmiştir. Santral glutaminerjik transmisyonuna etkileyen ilaçların kronik migrende tedavi edici olduğu bilinmektedir. Topiramet, valproat, beta blokerler, trisiklik antidepresanlar gibi çeşitli ilaçlar kortikal eksitabiliteyi baskılayarak kronik migrende etkili olmaktadır. Botulinum toksininin kronik migrende yararlı etkisinin antinosiseptif etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Glutamat ve kalsitonin gen ilişkili peptid gibi maddelerdeki değişikliklerin periferik sensitizasyonda azalmaya ve sonuç olarak santral sensitizasyonda azalmaya neden olduğu düşünülmektedir [44].

Artmış periferik sensitizasyon santral sensitizasyona neden olur ve bu migren ataklarını ortaya çıkarır, tedavide direnç ve kronikleşmeye neden olur [45]. Kasların kendisinden kaynaklanan bozuklukların santral sensitizasyona ve kronikleşmeye neden olabileceği düşünülmektedir [45]. Ağrı yollarının duyarlanması kaslarda gerginliğe ve bu da santral sensitizasyona neden olur. Basınç ağrı eşiğini belirlemekle periferik ve santral sensitizasyon hakkında fikir edinilebilir [45]. Periferik sensitizasyonu ortaya koymak için sıcak, soğuk allodini, fırça allodini ve çeşitli ağırlıktaki filamentlerle ağrı duyarlılığı bakılabilir. Gierse ve ark. elektriksel stimülasyon kullanarak yaptıkları çalışmada migren hastalarında ağrı eşiğini belirlediler. Ağrı habituasyonunu ve fasilitasyonunu test ettiler [1]. S.Ashina ve ark. periferik sensitizasyonu ortaya koymak için buna benzer bir çalışmayı gerilim tipi baş ağrılarında yaptılar [2].

Kısaca farklı tekniklerle yapılan bir çok çalışmada periferik sensitizasyonun santral sensitizasyona neden olarak allodiniyi ortaya çıkardığı gösterilmeye çalışılmıştır. Kutanöz allodini migren hastalarında tedaviye yanıtı azaltmakta ve kronikleşme sürecine katkıda bulunmaktadır.

GEREÇ ve YÖNTEM

3.1.Çalışma Grubunun Seçimi

Çalışma prospektif olarak planlanmış olup, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilimdalı Başağrısı polikliniğinde Temmuz 2011–Ocak 2012 tarihleri arasında yapılmıştır. Baş ağrısı polikliniğinde migren özelliğinde baş ağrıları saptanan olgular kişisel onayları alındıktan sonra çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışma için fakülte etik kurulundan onay ve çalışmaya katılan her kişiden bilgilendirilmiş onam alındı.

Çalışmaya Uluslararası Baş ağrısı Derneği Sınıflandırması (IHS) tanı kriterlerine göre migren tanısı almış, gönüllü olmayı kabul etmiş, bilinen bir sistemik hastalığı olmayan, auralı veya aurasız migren tanısı konulan 18-60 yaş arası, 15 kadın ve 15 erkek hasta dahil edilmiştir. Hastaların rutin sistemik ve nörolojik muayeneleri yapılmıştır.

Kontrol grubu olarak Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji polikliniğine başvuran migren ile uyumlu olabilecek baş ağrısı deneyimi yaşamamış, bilinen herhangi bir rahatsızlığı olmayan, herhangi bir ilaç tedavisi almayan 15 erkek ve 15 kadın sağlıklı birey değerlendirmeye alındı.

Ayrıca böbrek ve karaciğer yetmezliği olanlar, hipo/hipertiroidisi olduğu bilinen, çölyak hastalığı tanısı olan, kollojen vasküler hastalık tanısı olanlar, diabetes mellitus ve periferik nöropati tanısı olan, serebrovasküler hastalık tanısı olan, arteriyel ve venöz trombozu, alkol bağımlılığı, habituel abortus, gastrointestinal sistem şikayetleri gibi belirgin şekilde otonom hastalıkları düşündürecek anamnezi olanlar gönüllü olmayı kabul etmeyenler, 18 yaşından küçük, 60 yaşından büyük bireyler dahil edilmemiştir. Olguların ilk aşamada demografik verileri, öz geçmiş ve soy geçmiş özellikleri, alışkanlıkları kaydedildikten sonra, baş ağrısı özellikleri değerlendirilmiştir. Baş ağrısı öykü

süresi, tetikleyicileri, sıklığı, varsa prodromal, aural belirtileri, ağrı tipi, şiddeti ve süresi, eşlik eden semptomlar, atak sırasında kullanılan ilaçları belirlenmiştir. Kontrol ve migren grubuna Beck depresyon ve anksiyete ölçekleri depresyon ve anksiyete bozukluklarını dışlamak amaçlı uygulandı.

Her iki gruba ağrı eşiklerini belirlemek amaçlı Von frey fırçaları, algometre ve elektriksel stimülasyon testleri uygulandı. Migren grubuna ek olarak baş ağrısı etki testi ve allodini sorgulama formu uygulandı.

3.2. Değerlendirme gereçleri

3.2.1. Baş Ağrısı Etki Testi (Headache Impact Test-HIT-6) (EK 1)

Baş ağrısı etki testi 6 maddeden oluşmaktadır, baş ağrısına bağlı olarak ortaya çıkan sorunları geniş bir çerçevede değerlendirmektedir [46,47]. Hastanın öz bildirimine dayanarak, migren ile ilgili nicel bilgi elde edilmesini sağlamaktadır. Bu ölçek 36 ile 78 arasında değerler alabilmektedir. Ölçek puanı ≤ 49 ise etkilenme yok (I. derece), 50-55 ise orta düzey etkilenme (II. derece), 56-59 ise belirgin etkilenme (III. derece) ve ≥ 60 ise ağır etkilenme (IV. derece) biçiminde değerlendirilir [48].

3.2.2. Allodini Sorgulama Formu

Migren hastalarında allodini sorgulaması amaçlı allodini semptom sorgulama formunu kullandık. Bu form baş ağrısı ataklarıyla ilişkili 12 adet allodini semptomunun sorgulandığı ve ataklar sırasındaki allodini gelişimini sorgular. Her semptom sıklığı için yarısından azında cevabına 1 puan ve yarısından fazlası cevabına 2 puan verildi. Toplam puan 0-2 arasında ise hiç , 3-5 arasında ise hafif, 6-8 orta, 9 ve üzeri ise şiddetli allodini olarak değerlendirildi [49].

3.2.3. Ağrı Eşiği Değerlendirilmesi

Von Frey Filament Uygulaması

Kutanöz duyarlılığı ölçmek için kalibre edilmiş Von-Frey filamentleri kullanıldı. Filamentler trigeminal ve periferal bölgelere uygulandı. Uygulama sırasında migren grubu interiktal dönemde idi. Trigeminal bölge için frontal ve temporal alana ve periferal bölge için anterior tibial alana uygulama yapıldı. Üç bölgeye ayrı ayrı 2 sn süreyle 0.02 gr, 0.04 gr, 0.16 gr, 1 gr, 4 gr, 6 gr, 15 gr, 60 gr, 100 gr, 180 gr ve 300 gramlık filamentler sırasıyla uygulandı. Katılımcıların ilk ağrı hissettikleri filamentin gram cinsinden değeri kaydedildi. Böylece kutanöz ağrı eşiği belirlendi [8].

Algometre Uygulaması:

Migren hastalarında basınç duyarlılığını belirlemek için J-Tech Commander marka digital algometre kullanıldı. Algometre 5 ve 10 mm çapında cildi tahriş etmeyi önlemek amaçlı 2 mm kalınlığında lastik kaplı bir çubuk buna bağlı tutma parçası ve basınca duyarlı bir dijital sensorden oluşmakta idi. Çalışma için 5 mm çaplı uç kullanıldı.

Uygulama aynı uygulayıcı tarafından kontrol ve hasta grubuna (interiktal dönemde) ayrı ayrı uygulandı. Algometre ile basınç ağrı eşiği trigeminal ve periferal bölgede ölçüldü. Trigeminal bölgede temporal ve frontal kaslar, periferal bölgede anterior tibial kas uygulama için seçildi. Uygulama öncesi katılımcılar uygulama için bilgilendirildi. Dakikada 1 kg olacak şekilde kaslara dik kuvvet uygulandı. Katılımcıların ilk ağrı duyduklarında basınç kuvveti durduruldu ve algometre üzerindeki basınç değeri libre cinsinden kaydedildi. Libre cinsinden bulunan değerler kilograma çevrildi. Bu uygulama en az 30 sn aralıklarla her üç kas için üç kez yapıldı. Her uygulama sonrası katılımcıların ağrılarını Visüel Analog Skalaya (VAS) göre skorlaması istendi.

Üç uygulamanın ortalaması alınarak basınca bağlı ağrı eşiği bulundu. Her üç uygulama için bulunan VAS değerlerinin ortalaması alındı [9,12,50].

Elektriksel stimülasyon:

Elektriksel stimülasyon Dantec Key-point 4C marka EMG cihazı kullanılarak saline batırılmış ıslak bipolar stimulator ile migren ve kontrol grubuna uygulandı. Elektriksel stimülasyona 0.1 mA ile başlanıp 2mA 'e kadar 0.1 miliamper aralıklarla artırıldı. 30 mA' e kadar 0.2 mA daha sonra da 0.5 mA' lik artışlarla elektriksel stimülasyon verildi, ilk kez elektriksel uyarımın hissedildiği amplitüd değeri duyu eşiği olarak belirlendi [1].

Duyu eşiği belirlendikten sonra aynı şekilde uyarım verilerek katılımcının ilk ağrı duyduğu amplitüd değeri ağrı eşiği olarak belirlendi. Bu işlem en az 30 sn aralıklarla üç kez tekrarlandı ve bunların ortalaması alındı. Bu değer ağrı eşiği olarak kabul edildi [1,2].

Bulunan ağrı eşiği değerinin 1.5 katı alındı ve eşik üstü uyarım olarak kabul edildi [2]. Bu işlemden sonra eşik üstü uyarımla 2 Hz frekansında ardı sıra 5 uyarı verildi. Bu uygulamadan sonra hastaların ağrılarını VAS ile değerlendirmesi istendi. Bu işlem iki kez tekrarlandı.

Bu işlemler periferik ve trigeminal bölgelerde ağrı duyarlılığını belirlemek amaçlı anterior tibial bölge ve temporal bölgeye ayrı ayrı uygulandı. Periferik bölge için tibia ön yüzü seçildi. Tibial bölgede uyarı anterior tibial kas üzerinde patellanın 10 cm altından verildi. Trigeminal bölge için temporal alan seçildi. Temporal bölgede uygulama gözün lateralinden çizilen vertikal çizgi ile kulakta tragus önünden çizilen horizontal çizginin kesiştiği noktanın tragusa yakın 1/3 lük kısmına yapıldı.

İstatistiksel Analizler

Tüm veriler (kategorik ve sayısal) Statistical Package for Social Science (SPSS) Windows version 16.0 (Chicago IL, USA version) lisanslı yazılımı kullanılarak değerlendirildi. İkili karşılatırmalarda, sürekli değişkenler için parametrik varsayımlar karşılandığında *Student t testi*; karşılanmadığında *Mann Whitney U testi* kullanıldı.P değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Migren ve Kontrol grubunun Sosyodemografik Özellikleri

Migren grubunun yaş ortalaması 31.33 ± 6.39 ve kontrol grubunun yaş ortalaması 30.13 ± 9.57 idi ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0.57$). İki grubun cinsiyet dağılımları arasında fark yoktu.

Migren Grubunun Başağrısı Özellikleri:

Migren grubunun %66.66 'sının beş yıldan uzun süredir baş ağrısı varken %33.34 'ünün beş yıldan kısa süredir baş ağrısı vardı. Migrenli hastaların 19'unda aura vardı ve grubun %63.3'ünü oluşturmaktaydı. Günlük aktivitesini etkileyen orta derecede ağrısı olan kişi sayısı 11 idi ve grubun %36.7'sini oluşturmaktaydı. Günlük aktivitesini etkileyen şiddetli ağrısı olan 19 kişi idi ve grubun %63.3'ünü oluşturmaktaydı. Migren hastalarında 6'sının orta şiddette ağrısı vardı ve grubun %20'sini oluşturmaktaydı, şiddetli ağrısı olan 16 kişiydi ve grubun %53.3'ünü oluşturmaktaydı, çok şiddetli baş ağrısı olan 8 kişiydi ve grubun %26.7'sini oluşturmaktaydı.

Migren grubunda başağrısı atak süresi 4-12 saat arası olanlar grubun %33.3'ünü, 12-24 saat arası olanlar %36.7'sini ve 1-3 gün arası olanlar ise %30'unu oluşturmaktaydı.

Allodini sorgulama formuna göre allodini olmayan 14 kişi vardı ve grubun %46.7'sini, allodini olan 16 kişiydi ve grubun %53.3'ünü oluşturmaktaydı. Allodini olanların 4 tanesinde allodini hafifti ve allodini grubunun %25'ini oluşturmaktaydı, şiddetli allodini olanlar 6 kişiydi ve grubun %37.5'ini ve çok şiddetli allodini olanlar yine grubun %37.5'ini oluşturmaktaydı.

Kutanöz, Basınç ve Elektriksel Stimulasyon Sonuçları:

Tablo 4.1. Kontrol ve Migren Gruplarının Vonfrey Filament Uygulaması ile Kutanöz Ağrı Eşiklerinin Karşılaştırılması:

	Kontrol	Migren	P Değeri
TİBİAL	219.00±125.31	172.00±101.19	0.45
FRONTAL	189.37±109.62	145.30±85.53	0.27
TEMPORAL	189.37±109.62	134.35±94.98	0.21

Migren ve kontrol grubu Von-frey fırçaları ile değerlendirildiğinde kutanöz ağrı eşiği açısından iki grup arasında farklılık yoktu (Tablo 4.1) .

Tablo 4.2: Kontrol ve Migren Gruplarında Algometre Uygulaması İle Basınç Ağrı Eşiklerinin Karşılaştırılması:

	Kontrol	Migren	P Değeri
TİBİAL	5.22±1.54	4.42±1.16	0.02
FRONTAL	2.40±0.40	2.50±1.15	0.64
TEMPORAL	2.27±0.46	2.42±1.37	0.58

Algometre ile basınç ağrı eşiği çalışmasında migren ve kontrol grubu arasında sadece tibial bölgede farklılık bulundu (Tablo 4.2).

Tablo 4.3: Kontrol ve Migren Grubunda Basınç Ağrı Eşiği VAS Değerlerinin Karşılaştırılması:

	Kontrol	Migren	P Değeri
TİBİAL VAS	25.85±18.62	30.21±23.85	0.43
FRONTAL VAS	28.68±21.66	37.28±27.07	0.18
TEMPORAL VAS	30.91±22.80	43.38±43.38	0.07

Algometre uygulamasında migren ve kontrol grubuna basınç ağrı eşiklerini bulduktan sonra ağrılarını VAS ile skorlamaları istendi ve VAS değerleri iki grup arasında karşılaştırıldı. VAS değerleri iki grup arasında farklılık göstermedi (Tablo 4.3).

Tablo 4.4: Duyusal Eşiklerin Karşılaştırılması:

	Kontrol	Migren	P Değeri
DuysalEşik Tibial	6.20 ±1.94	6.75± 2.41	0.33
Duysal Eşik Temporal	4.42± 1.11	3.99 ±1.60	0.24

Duysal eşikler açısından kontrol ve migren grubu arasında farklılık yoktu (Tablo 4.4).

Tablo 4.5: Elektriksel Stimulasyonla Belirlenen mA Cinsinden Ortalama Ağrı Eşiklerinin Migren ve Kontrol Grubu Arasında Karşılaştırılması:

	Kontrol	Migren	P Değeri
Tibial	14.34±4.32	13.21±4.21	0.27
Temporal	8.03±2.36	7.51±3.02	0.47

Migren ve kontrol grubu arasında elektriksel uyarım sonunda ağrı eşikleri yönünden periferal ve trigeminal alanlar arasından farklılık yoktu (Tablo 4.5).

Tablo 4.6. Elektriksel Stimulasyonda Eşik Üstünde Ardı sıra Uyarımlar Arasında VAS Skorlarının Kontrol ve Migren Grubunda Karşılaştırılması:

	Grup	Uyarım	Ortalama	P Değeri
TİBİAL	KONTROL	Ardısıra uyarım 1	27.40±23.87	0.07
		Ardısıra uyarım2	30.33±23.39	
TEMPORAL		Ardısıra uyarım 1	26.46±20.56	0.001
		Ardısıra uyarım 2	31.17±22.92	
TİBİAL	MİGREN	Ardısıra uyarım 1	31.84±23.82	0.12
		Ardısıra uyarım 2	37.20±25.48	
TEMPORAL		Ardısıra uyarım 1	31.94±24.53	0.004
		Ardısıra uyarım 2	38.60±23.91	

Kontrol ve migren grubunda eşik üstü uyanarla ardı sıra uyarın verildiğinde bulunan VAS skorları karşılaştırıldı temporal bölgede 1. ve 2. ardı sıra uyarım arasında anlamlı farklılık vardı (Tablo 4.6). Bu bulgulara kontrol grubunda ve

migren grubunda temporal bölgede fasilasyon izlenirken tibial bölgede farklılık yoktu.

Tablo 4.7. Migren ve Kontrol Grubu Arasında Temporal Bölgede Eşik Üstü Uyarılarla Ardı sıra Uyarımla Elde Edilen 1. ve 2. VAS Değerlerinin Karşılaştırılması:

	Kontrol	Migren	P Değeri
TEMPORAL 1.Ardısıra Uyarı VAS	26.46±20.56	31.94±24.53	0.35
TEMPORAL 2.Ardısıra Uyarı VAS	31.17±22.92	38.60±23.91	0.22

Migren ve kontrol grubu arasında temporal bölgede eşik üstü uyarılarla ardı sıra uyarımla elde edilen 1. ve 2. VAS değerleri arasında farklılık yoktu (Tablo 4.7).

Tablo 4.8.Migren ve Kontrol Grubu Arasında Tibial Bölgede Eşik Üstü Uyarılarla Ardı sıra Uyarımla Elde Edilen 1. ve 2. VAS Değerleri Karşılaştırılması:

	Kontrol	Migren	P Değeri
TİBİAL 1. ardısıra uyarı VAS	27.40±23.87	31.84±23.82	0.47
TİBİAL 2. ardısıra uyarı VAS	30.33±23.39	37.20±25.48	0.28

Migren ve kontrol grubu arasında tibial bölgede eşik üstü uyarılarla 1. ve 2. ardı sıra uyarımla elde edilen VAS değerleri arasında farklılık yoktu (Tablo 4.8).

Migren ve kontrol grupları arasında ardı sıra uyarımlarla elde edilen iki VAS değerleri farklı değildi ve iki grup arasında ağrı habituasyonu ve fasilitasyonu açısından farklılık yoktu.

Tablo 4.9: Allodini Sorgulama Formu ile Belirlenmiş Allodini Olan ve Olmayalarda Kutanöz Ağrı Eşiklerinin Karşılaştırılması;

	Grup	N	Ortalama	P Değeri
TİBİAL	Allodini yok	14	57.33±99.89	0.78
	Allodini var	16		
FRONTAL	Allodini yok	14	96.86±98.21	0.48
	Allodini var	16		
TEMPORAL	Allodini yok	14	76.13±97.79	0.94
	Allodini var	16		

Allodini sorgulama formu ile allodini tespit edilen tüm hastalarla allodini olmayan migren hastaları kutanoz ağrı eşikleri yönünden karşılaştırıldılar ve anlamlı farklılık saptanmadı. Allodini sorgulama formu ile allodini saptanan hastalarda kantitatif ağrı duyarlılığı ölçen bir yöntem olan kutanoz ağrı eşiğiyle allodini gösterilemedi (Tablo 4.9)

Tablo 4.10: Allodini Sorgulama Formu ile Belirlenmiş Allodini Olan ve Olmayalarda Basınç Ağrı Eşiklerinin ve VAS Değerlerinin Karşılaştırılması;

	Grup	N	Ortalama	P Değeri
TİBİAL	Allodini yok	14	4.27±1.16	0.81
	Allodini var	16		
FRONTAL	Allodini yok	14	2.50±1.15	0.96
	Allodini var	16		
TEMPORAL	Allodini yok	14	2.42±1.37	0.49
	Allodini var	16		
TİBİAL VAS	Allodini yok	14	30.21±23.85	0.36
	Allodini var	16		
FRONTAL VAS	Allodini yok	14	37.28±27.07	0.44
	Allodini var	16		
TEMPORAL VAS	Allodini yok	14	43.38±29.32	0.75
	Allodini var	16		

Migren grubunda allodini olanlar ve olmayanlar arasında basınç ağrı eşikleri ve VAS değerleri açısından farklılık yoktu (Tablo 4.10).

Tablo 4.11: Allodini Olan ve Olmayalarda Ağrı Eşikleri(mA):

	Grup	N	Ortalama ,S.Hata	P Değeri
Tibial	Allodini yok	14	13.21±4.21	0.54
	Allodini var	16		
Temporal	Allodini yok	14	7.51±3.02	0.17
	Allodini var	16		

Allodini sorgulama formuyla allodini olan hastalarla olmayanlar arasında elektriksel stimulyasyonla ölçülen ağrı eşikleri yönünden farklılık yoktu(Tablo 4.11)

5.TARTIŞMA

Bu çalışmada ağrılı uyaranlara karşı sağlıklı kontrollerin ve migren hastalarının ağrı eşikleri ve ağrı duyarlılıkları değerlendirildi. Migren hastaları çalışmaya interiktal dönemde dahil edildi. Migren ve kontrol grubunun kutanöz ağrı eşikleri trigeminal ve periferel bölgede Von frey filamentleri ile değerlendirildi, iki grupta kutanöz ağrı eşikleri farklı değildi. Migren grubunda periferel bölgede basınç ağrı eşiği kontrollere göre düşüktü, basınç ağrı duyarlılığı VAS'a göre değerlendirildiğinde periferel ve trigeminal bölgede iki grup arasında fark bulunmadı. Ayrıca migren ve kontrol grubunda elektriksel stimulyasyonla bakılan ağrı eşikleri farklı değildi. Migren ve kontrol grubunda trigeminal bölgede ağrı fasilitasyonu izlendi ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

Migren hastalarında atak sırasında ağrı duyarlılığının arttığı bilinmektedir [6]. Periferel ve santral sensitizasyonun bunun nedeni olabileceği düşünülmektedir [6]. Artmış ağrı duyarlılığı ağrı eşiği ölçümleri ile gösterilebilir. Birçok çalışmada migren atağı (iktal) sırasında ağrı eşikleri ölçülmüştür ancak ağrısız (interiktal) dönemde yapılan çalışma azdır. Çalışmamızda ağrı duyarlılığını göstermek için 3 farklı yöntem kullanılarak migren hastalarında farklı ağrı modalitelerinde ağrı duyarlılığı değerlendirilmiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda migren hastalarında olan artmış ağrı duyarlılığının migrenin kronikleşmesinde, ilaç aşırı kullanımına gidişte ve tedavi üzerine etkili olduğu savunulmuştur [8]. Bu nedenle migren hastalarında ağrı duyarlanmasının gösterilmesi tedavi planlaması ve hayat kaliteleri açısından önemlidir. Daha önce bizim çalışmamıza benzer biçimde Von frey filamentlerini kullanıldığı çalışmalar yapılmıştır. Daha önce kutanöz ağrı eşiğine bakılan bir çalışmada transforme migren hastalarında episodik migrenlilere göre ağrı eşiğinin düşük olduğu bildirildi [11]. Kutanöz allodininin santral hipersensitiviteye neden olduğunu ve tedaviye yanıtı azalttığı bildirildi [11]. Başka bir çalışmada transforme migren hastaları ve kontroller arasında trigeminal sinirin 1. ve 2. dallarının inerve ettiği

bölgelerde kontrollere göre ağrı eşiklerinin anlamlı derecede düşük olduğu bildirildi [51]. Bu bulgular bizim çalışmamızla uyumsuzdu, bizim çalışmamızda episodik migren hastalarının çoğunlukta olması bunun nedeni olabilir. Zappaterra M. ve ark.larının yaptığı çalışmada episodik ve kronik migren, episodik ve kronik gerilim tipi baş ağrıları, ilaç aşırı kullanım baş ağrıları ve migrenden dönüşen ilaç aşırı kullanım baş ağrılarında kutanöz allodini çalışılmıştı. Kronik baş ağrılarında sorgulama formuyla belirlenen allodinin episodik olanlara göre daha fazla olduğu bildirildi. Allodinin migrenlilerde gerilim tipi baş ağrısı (GTBA) olanlara ve ilaç aşırı kullanım baş ağrılarında GTBA hastalarına göre daha sık olduğu bildirildi. Kontrollere göre monofilamentlerle belirlenen kutanöz ağrı eşikleri baş ağrısı gruplarında belirgin olarak düşük ve hasta grubunda ilaç aşırı kullanım baş ağrılarında ağrı eşiği diğer baş ağrılarına göre daha düşük olduğu bildirildi. Ayrıca tüm kronik formlarda ağrı eşiklerinin episodik baş ağrılarına göre daha düşük olduğu bildirildi. Bu sonuçlara göre kutanöz allodininin baş ağrısı kronikleşmesinde ve ilaç aşırı kullanımında rolü olduğu bildirildi [8]. Bizim çalışmamızda migren hastaları allodini sorgulama formu ile değerlendirilerek iktal allodini olanlar tespit edildi. Hasta ve kontrol grubunda ağrı eşikleri değerlendirildi ve iki grup arasında fark bulunmadı. Sorgulama formuyla belirlenen allodini olanlar ile olmayanlar ağrı eşikleri yönünden farklı değildi.

Migren hastalarında daha önce benzer metodlar kullanılarak basınç ağrı eşiğinin değerlendirildiği çalışmalar yapılmıştır. Daha önce yapılan episodik ve kronik migrenli kadınlarda basınç ağrı eşiğinin değerlendirildiği bir çalışmada migren hastalarında kontrollere göre ağrı eşiklerinin anlamlı derecede düşük olduğunu ancak episodik ve kronik migrenliler arasında anlamlı farklılığın olmadığı bildirildi [9]. Bu çalışmanın aksine bizim çalışmamızda trigeminal bölgeden bakılan basınç ağrı eşikleri ve ağrı duyarlılığının gösteren VAS değerleri migren ve kontrol grupları arasında farklı değildi. Son yıllarda unilateral migrenli hastalarda temporal kasta hiperaljeziyi göstermek için algometre ile basınç ağrı eşiklerinin bakıldığı bir çalışmada kontrollere göre migrenlilerde bilateral temporal kaslarda azalmış

basınç ağrı eşikleri olduğu ve bunun migren hastalarında santral sensitizasyonun göstergesi olabileceği bildirildi[52]. Bizim çalışmamızda temporal bölgede migren ile kontrol grubu arasında ağrı eşikleri farklı değildi. Unilateral migrenli hastalarda yapılan başka bir çalışmada trigeminal sinirin 1. dalı, radial, ulnar ve median sinirlerin inerve ettiği bölgelerde basınç ağrı eşğine bakılmış ve migrenli grupta ağrı eşiklerinin düşük olduğu bildirilmişti [53]. Bizim çalışmamızda da trigeminal bölgeyle birlikte periferal bölgede basınç ağrı eşği tibial bölgede değerlendirildi ve bu bölgede basınç ağrı eşği migren grubunda düşük bulunurken ağrı duyarlılığı farklı değildi..

Basınç ağrı eşği migren dışında GTBA'da da birçok kez çalışılmıştı. GTBA'lı hastalarda basınç ağrı eşğine bakılan bir çalışmada GTBA'lı hastalarda ağrı eşğinin anlamlı derecede düşük olduğunu ancak ağrı sıklığı ve süresiyle ilişkisiz olduğu bildirildi [50]. Başka bir çalışmada GTBA'lı hastalarda kas hassasiyet skorlarının ve basınç ağrı eşğinin kontrollere göre düşük olduğu bildirildi [12].

Migren hastalarında elektriksel stimulasyonla ağrı persepsiyonunun değerlendirildiği bir çalışmada trigeminal bölgede sağlıklı kontroller ve migren hastalarında periferal bölgeye göre artmış duyarlılık olduğu bildirildi [1]. Ağrı eşikleri ve duyuşal eşik yönünden bizim çalışmamızla uyumlu olarak periferal ve trigeminal bölgede kontrol ve migren grupları arasında fark bulunmadığı bildirildi. Aynı çalışmada sağlıklı kontroller ile migren hastalarının trigeminal bölgede habituasyon göstermedikleri; periferal bölgede ise sadece kontrol grubunun habituasyon gösterdiğini ancak bu bulgunun istatistiksel olarak anlamsız olduğu bildirildi [1]. Bizim çalışmamızda migren ve kontrol grubunda temporal bölgede ağrı fasilitasyonu izlenirken iki grup arasında periferal ve trigeminal alanda ağrı habituasyonu açısından anlamlı farklılık bulunmadı. Blink refleksi ile ağrı habituasyonunun değerlendirildiği başka bir çalışmada migren hastalarında nosiseptif uyarılara karşı habituasyonunun bozulduğu bildirildi [54]. Termal duyu algılayıcısı, Von frey filamentleri ve elektriksel stimulasyon kullanılarak ağrı persepsiyonunun ve temporal sumasyonunun değerlendirildiği bir çalışmada interriktal ağrı eşiklerinin

migrenliler ve kontroller arasında farklı olmadığını bildirildi. Bu bulgular bizim çalışmamızla uyumlu idi. Aynı çalışmada ağrı modülasyonunda bozukluk olduğunu göstermek için hastalara ağrı eşiklerinin üzerinde tekrarlayan uyarılar vererek temporal sumasyonu değerlendirilmiş ve termal ağrı yönünden iki grup arasında fark bulunamazken, mekanik ağrı ve elektriksel stimülasyonda migrenlilerde temporal sumasyonun arttığı bildirildi. Ağrı eşiklerinin etkilenmeyip temporal sumasyonun migrenlilerde artmasını sub-klinik fenomen olarak tanımladılar ve artmış membran eksibilesini yansıtabileceğini ve sub-allodini olarak tanımlanabileceği bildirildi. Proflaktik tedavi ile artmış ağrı algısı azaltılabilirse hastaların daha az sıklık ve şiddette atak geçirebileceğini bildirildi [4]. Bizim çalışmamızda temporal sumasyon bakılmadı ancak bu çalışma ile benzer şekilde interiktal dönemde ağrı eşikleri yönünden kontrol ve migren grubu arasında fark bulunmadı.

GTBA'lı hastalarda lokal kas gerginliği, algometre ile basınç ağrı eşiği, elektriksel stimülasyon ile intramusküler ve kutanöz ağrı eşiklerine perikranial bölgede ve periferal bölgede bakılan bir çalışmada lokal kas hassasiyet skorları hasta grubunda perikranial alanda belirgin yüksekken periferal alanda iki grup arasında fark bulunmadığı bildirildi. Ayrıca basınç ağrı eşikleri hasta grubunda perikranial alanda kontrollere göre düşük bulunduğu bildirildi. İntramusküler elektriksel stimülasyon çalışmasında ağrı eşikleri arasında iki grup arasında fark yokken ağrı eşiklerinin üzerindeki uyarımlarda perikranial alanda ağrı persepsiyonu hasta grupta anlamlı derecede düşük olduğu bildirildi. Kutanöz elektriksel uygulamada perikranial bölgeden bakılan ağrı eşikleri hasta grubunda düşük iken periferal bölgede fark olmadığı bildirildi [55]. Başka bir çalışmada kutanöz ve intramusküler elektriksel stimülasyon vererek temporal, trapezius ve anterior tibial kaslarda ağrı eşiklerine bakıldı, eşik üstü uyarılarla temporal sumasyon değerlendirildi. Hasta grubu ve kontrol grubu arasında intramusküler ve kutanöz ağrı eşikleri arasında fark olmadığı bildirildi [2]. Migren hastalarında yapılan çalışmamızda ağrı eşikleri arasında iki grup arasında fark yoktu ve sonuçlar bu çalışmayla benzerlik göstermekteydi.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda migren hastalarında interiktal dönemde ağrı eşiklerinin kontrollere göre düşük olduğu hipotezini test etmek amaçlı Von frey filamentleri, algometre ve elektriksel stimulasyonla ağrı eşikleri değerlendirildi. Çalışma sonucunda migren ve kontrol grubunda ağrı eşikleri arasında farklılık saptanmadı. Elektriksel stimulasyonla ağrı habituasyonu değerlendirildi. Migren ve kontrol grubunda trigeminal bölgede ağrı fasilitasyonu izlendi ancak iki grup arasında fark bulunmadı. Migren hastalarında sorgulama formuna göre iktal allodini olanlar ve olmayanlar arasında ağrı eşikleri yönünden fark bulunmadı. Allodini sorgulama formu ile iktal allodini gösterilen hastalarda ağrı eşiği ölçümleriyle interiktal duyarlanma gösterilmemiş olması bize migrende ortaya çıkan ağrı duyarlılığının atak sırasında ortaya çıkan bir fenomen olduğunu düşündürmekte ve aslında bir çok çalışmanın aksine interiktal dönemde migren hastalarının ağrı duyarlılığı yönünden sağlıklı bireylerden farklı olmadığını düşündürmektedir.

7.KAYNAKLAR

1. Gierse-Plogmeier B, Colak-Ekici R, Wolowski A, Gralow I, Marzinak M, Evers S. Differences in Trigeminal and Periferal Electrical Pain Perception in Women with and without Migraine. *J.Headache Pain* 2009; 10: 249-54.
2. Ashina S, Bendtsen L, Ashina M, Mageri W, Jensen R. Generalized Hyperalgesia in Patients with Chronic Tension-Type Headache. *Cephalalgia* 2006; 26: 940-8.
3. Doksat K. Ağrı Eşiği, Ağrı Toleransı, Ağrı Davranışı ve Nosisepsiyon. *Birinci Basamak İçin Psikiatri* 2003.
4. Weissman-Fogel I, Sprecher E, Granovsky Y, Yarnitsky D. Repeated Noxious Stimulation of Skin Enhances Cutaneous Pain Perception of Migraine Patients-Between Attacks: Clinical Evidence for Continuous Sub-Thershold Increase in Membrane Excitability of Central Trigeminovascular Neurons. *Pain* 2003; 104: 693-700.
5. Bishop KL, Holm JE, Borowiak DM, Wilson BA. Perceptions of Pain in Women with Headache: A Laboratory İnvestigation of Pain-Related Anxiety and Fear. *Headache* 2001; 41: 494-9.
6. Burstein R. Deconstructing Migraine Headache into Peripheral and Central Sensitization. *Pain* 2001; 89: 107-10.
7. Sand T, Zhitniy N, Nilsen KB, Helde G, Hagen K and Stovner LJ. Thermal Pain Thersholds are Decreased in the Migraine Preattack Phase. *European Journal of Neurology* 2008; 15: 1199-205.
- 8.Zappatera M, Guerzoni S, Cainazz MM, Ferrari A, Pini LA. Basal Cutaneous Pain Thershold in Headache Patients. *J.Headache Pain* 2011; 12:303-10.
- 9.Grossi DB, Chaves TC, Gonçaves MC, Moriera VC, Canonica AC. Pressure Pain Thershold in Cranioservical Muscles of Women with Episodic and Chronic Migraine. *Arq.Neuropsiquatr*; 69; 607-12.

10. Ashkenazi A, Sholtzow M, Shaw JW, Burstein R, Young WB. Identifying Cutaneous Allodynia in Chronic Migraine Using a Practical Clinical Method. *Cephalalgia* 2007; 27: 111-7.
11. Kitaj MB, Klink M. Pain Thresholds in Daily Transformed Migraine Headache Patients. *Headache* 2005; 45 :992-8.
12. Fernandez-de-las-Penas C, Cuadrado ML, Arendt-Nielsen L, Ge HY, Pareja JA. Increased Pericranial Tenderness, Decreased Pressure Pain Threshold and Headache Clinical Parameters in Chronic Tension-Type Headache Patients. *Clin J Pain* 2007; 23 : 346-52.
13. Gowers W.R. A Manual of Diseases of the Nervous System. Migraine in school children, ed. P. Plakiston, Son and Co. Bille B. Acta Pediatr Scand Philadelphia 1962; 51: 1-151.
14. Critchley, M., Migraine: from Cappadocia to Queen Square .In R. Smith, Editor. Background to migraine .London: Heineman 1967; 22-38.
15. Graham, J.R. and H.G. Wolff, Mechanisms of migraine headache and action of ergotamine tartrate. *Arch Neurol Psychiatry* 1938; 39: 737-63.
16. Edmeads, J., The treatment of headache: a historical perspective, in Therapy for headache, R.M. Gallagher, Editor. 1990, Marcel Dekker Inc: New York. p.1-8.
17. Stewart, W.F, et al. Cumulative lifetime migraine incidence in women and men. *Cephalalgia* 2008; 28(11): 1170-8.
18. Zarifoğlu M., Siva A. and Hayran O. The Turkish Headache Epidemiology Study of Headache in Turkey: a nationwide survey in 50th Annual Meeting of the American Academy of Neurology. 1998. Minneapolis.
19. Goldstein, M. And T.C. Chen. The epidemiology of disabling headache . *Adv Neurol* 1982; 33: 377-90.

20. Rasmussen, B.K., et al., Epidemiology of headache in a general population- a prevalence study. *J Clin Epidemiol* 1991; 44(11): 1147-57.
21. Ozge A., et al. The sensitivity and specificity of the case definition criteria in diagnosis of headache: a school-based epidemiological study of 5562 children in Mersin. *Cephalalgia* 2002; 22(10): 791-8.
22. Kupfermann I., Hypothalamus and limbic system II: motivation, in *Principles of Neural Science*. In: E.R. Kandel and J.H. Schwartz, Editors., Elsevier Science Publishers: Amsterdam :2001; 626-635.
23. Kirchmann M., Migraine with aura: new understanding from clinical epidemiologic studies. *Curr Opin Neurol* 2006; 19(3): 286-93.
24. Sjaastad, O., L.S. Bakkevig and H.C. Petersen. Migraine with aura: visual disturbances and interrelationship with the pain phase. *Vasa study of headache epidemiology. J Headache Pain* 2006; 7(3): 127-35.
25. Silberstein SD., Young W.B. Migraine aura and prodrome. *Semin Neurol* 1995; 15(2): 175-82.
26. Olesen J., et al. Timing and topography of cerebral blood flow, aura and headache during migraine attacks. *Ann Neurol* 1990; 28(6): 791-8.
27. Olesen J., Cerebral and extracranial circulatory disturbances in migraine: pathophysiological implications. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1990; 28: 791-798.
28. Lauritzen M., Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory. *Brain* 1994; 117: 199-210.
29. Welch K.M, et al., The concept of migraine as a state of central neuronal hyperexcitability. *Neurol Clin* 1990; 8(4): 817-28.

30. Welch, K.M. and N.M. Ramadan, Mitochondria magnesium and migraine. *J Neurol Sc* 1995; 134(1-2): 9-14.
31. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society (IHS), The International Classification of Headache Disorders (2nd edition). *Cephalalgia* 2004; 24: 1-160.
32. Ad Hoc Committee on Classification of headache of NINDB, *JAMA* 1962; 179: 127-128.
33. International Headache Society, Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988; 8(7): 1-96.
34. Moskowitz M.A., Neurogenic inflammation in the pathophysiology and treatment of migraine. *Neurology* 1993; 43: 16-20.
35. Woods R.P., Lacoboni M., Mazziotta J.C., Brief report: Bilateral spreading hypoperfusion during spontaneous migraine headache. *N.Engl J Med* 1994; 331(331): 1689-1692.
36. Watanabe H. Et al., Elevation of cerebral lactate detected by localized ¹H-magnetic resonance spectroscopy in migraine during the interictal period. *Neurology* 1996; 47(4): 1093-5.
37. Cutrer F.M. et al. Perfusion-weighted imaging defects during spontaneous migrainous aura. *Ann Neurol* 1998; 43: 25-31.
38. Silberstein SD, Lipton RB. Overview of diagnosis and treatment of migraine. *Neurology* 1994; 44: 6-16.
39. D Amico, D et al. Treatment strategies in the acute therapy of migraine: stratified care and early intervention. *Neurol Sci* 2006; 27: 117-22.

40. Akyol A., Erdemoğlu AK., Ertas M., Zarifoğlu M. Migren Başağrısı Tedavisi. In: Erdemoğlu AK. eds. Baş Ağrısı Tanı ve Tedavi Rehberi Türkiye: 2011: 19-32.
41. Dodick D.W. and Lipsy R.J, Advances in migraine management: implications for managed care organizations. *Manag Care* 2004; 13(5):45-51.
42. Rapoport A.M. et al., Which triptan for which patient? *Neurol Sci* 2006; 27: 123-129.
43. Erdemoglu A.K and Ozbakir S, Valproic acid in prophylaxis of refractory migraine. *Acta Neurol Scand* 2000; 102(6):354-8.
44. Mathew NT. Houston Headache Clinic, Houston, TX 77004, USA. Pathophysiology of chronic migraine and mode of action of preventive medications. *Headache* 2011; 84-92.
45. Sheena K. Aurora, MD Spectrum of illness: understanding biological patterns and relationships in chronic migraine. *Neulology* 2009; 72: 8-9.
46. Bayliss M.S, Dewey J.E and Dunlap, A study of the feasibility of İnternet administration of a computerized health survey: the headache impact test (HITTM). *Qual Life Res* 2003; 12:953-961.
47. Kosinski, M., M.S. Bayliss, and J.B. Bjorner, A six-item short-form survey for measuring headache impact test: the HIT-6. *Qual Life Res* 2003; 12: 963-974.
48. Nachit-Ouinekh, F., et al., Use of the headache impact test (HIT-6) in general practice: relationship with quality of life and severity. *Eur J Neurol* 2005; 12(3): 189-93.
49. Lipton RB, Bigal ME, Ashina S, Burstein R, Silberstein S, Reed ML, Serrano D, Stewart W.F. Cutaneous Allodynia in Migraine Population. *Ann Neurol* 2008; 63(2): 148-58.

50. Tüzün EH, Karaduman A, Eker L. Pressure Pain Thresholds in Adolescent Patients With Chronic Tension-Type Headache. *The Pain Clinic* 2005; 17: 127-131.
51. Cooke L, Eliasziw M, Becker WJ. Cutaneous Allodynia in Transformed Migraine Patients Headache. *Headache* 2007; 47(4): 531-9.
52. Fernandez-de-las-Penas C, Madeleine P, Cuadrado ML, Arendt-Nielsen L, Ge HY, Pareja JA. Pressure Pain Sensitivity Mapping of Temporalis Muscle Revealed Bilateral Pressure Hyperalgesia in Patients with Strictly Unilateral Migraine. *Cephalalgia* 2009; 29(6): 670-6.
53. Fernandez-de-las-Penas C, Cuadrado ML, Arendt-Nielsen L, Ge HY, Pareja JA. Generalized Mechanical Pain Sensitivity Over Nerve Tissues in with Strictly Unilateral Migraine. *Clin J Pain* 2009; 25: 401-406.
54. L.Di.Clemente, G.Coppola, D.Magis, A.Fumal, V.De Pasqua, V.Di Piero and J.Schoenen . Interictal Habituation Deficit of the Nociceptive Blink Reflex: an Endophenotypic Marker for Presymptomatic Migraine . *Brain* 2007; 130: 765-70.
55. Ashina S, Babenko, Jensen R, Ashina M, Mageri W, Bendtsen L. Increased Muscular and Cutaneous Pain Sensitivity in Cephalic Region in Chronic Tension-Type Headache. *European Journal of Neurology* 2005; 12(7): 543-9.

8.EKLER

EK I [HIT-6 (Baş ağrısı etki testi)]

Bu soru formu baş ağrılarınıza bağlı olarak neler hissettiğinizi ve neleri yapamadığınızı tanımlamanıza ve anlatmanıza yardımcı olmak üzere hazırlanmıştır.

Lütfen her soru için yalnızca bir kutuyu işaretleyerek formu doldurunuz.

1	Baş ağrınız olduğunda hangi sıklıkla ciddi bir ağrı duyarsınız?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Çoğunlukla	Her zaman
2	Baş ağrılarınız ev işleri, iş yaşamı, okul veya sosyal etkinlikler gibi günlük olağan faaliyetleri yürütme becerinizi ne sıklıkla kısıtlar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Çoğunlukla	Her zaman
3	Baş ağrınız olduğunda ne sıklıkla uzanıp dinlenme isteği duyarsınız?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Çoğunlukla	Her zaman
4	Geçtiğimiz 4 hafta boyunca ne sıklıkla kendinizi, baş ağrılarınıza bağlı olarak, işinizi ya da gündelik faaliyetlerinizi yürütemeyecek kadar yorgun hissettiniz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Çoğunlukla	Her zaman
5	Geçtiğimiz 4 hafta boyunca ne sıklıkla baş ağrılarınız nedeniyle kendinizi bıkmın ve tedirgin hissettiniz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Çoğunlukla	Her zaman
6	Geçtiğimiz 4 hafta boyunca baş ağrılarınız işinize ya da gündelik faaliyetlerinize yoğunlaşma becerinizi ne sıklıkla kısıtladı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Çoğunlukla	Her zaman



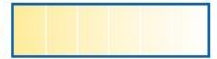
SÜTUN 1 (Herbiri 6 puan) **SÜTUN 2** (Herbiri 8 puan) **SÜTUN 3** (Herbiri 10 puan) **SÜTUN 4** (Herbiri 11 puan) **SÜTUN 5** (Herbiri 13 puan)

Skoru hesaplamak için her bir sütundaki puanları toplayınız.

Lütfen bu testin (HIT-6) sonuçlarını hekiminize gösteriniz.

HIT-6™ Turkey (Türkçe) Version 1.1
©2000, 2001 QualityMetric, Inc. and GlaxoSmithKline Group of Companies

Toplam Skor



Daha yüksek puan, baş ağrılarının yaşamınızda daha büyük etkisi olduğunu gösterir.

Puan aralığı 36-78'dir.