



**T.C.  
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ A.D.**

**MİGREN ve MENSTRUEL MİGREN ATAKLARININ 24  
SAATLİK DOĞAL SEYRİ**

**Dr. Özlem BEKDEMİR ÖZÜAK  
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç.Dr. Ali Kemal ERDEMOĞLU**

**KIRIKKALE  
2010**



**T.C.**  
**KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**NÖROLOJİ A.D.**

**MİGREN ve MENSTRUEL MİGREN ATAKLARININ 24**  
**SAATLİK DOĞAL SEYRİ**

**Dr. Özlem BEKDEMİR ÖZÜAK**  
**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Doç.Dr. Ali Kemal ERDEMOĞLU**

**KIRIKKALE**  
**2010**

## TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ali Kemal Erdemoğlu

### **2010– KIRIKKALE**

Uzmanlık öğrencisinin adı: *Dr. Özlem BEKDEMİR ÖZÜAK*

Çalışmanın Başlığı: Migren ve Menstrüel Migren Ataklarının 24 Saatlik Doğal Seyri

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

Tez Savunma Tarihi: 02 /03/ 2010

Nöroloji Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından **UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 02.03.2010

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

Doç. Dr. Murat YILMAZ  
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları A. D.  
Üye

Yrd. Doç. Dr. Hatice ÖZDEMİR  
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Psikiyatri A. D.  
Üye

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ .....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	v
ŞEKİLLER.....	vii
TABLOLAR.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT .....	xi
GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Migren .....	3
2.1.1. Migrenin Tanımı ve Tarihçesi.....	3
2.1.2. Migrenin Epidemiyolojisi.....	4
2.1.3. Migrenin Semptomları.....	5
2.1.4. Migrenin Tanısı ve Sınıflandırılması.....	7
2.1.5. Migrenin Oluşumu .....	19
2.1.6. Migren ve Genetik .....	21
2.1.7. Migren ve Potansiyel Tetikleyici Etkenler .....	22
2.1.8. Migrenin Tedavisi .....	24
2.2. Menstruel Migren .....	30
2.2.1. Menstruel Migrenin Tanımı ve Sınıflandırılması .....	30
2.2.2. Menstruel Migrenin Epidemiyolojisi.....	31
2.2.3. Menstruel Migrenin Etyopatogenezi .....	31
2.2.4. Menstruel Migrenin Klinik Özellikleri.....	32
2.2.5. Menstruel Migrenin Tedavisi .....	33
GEREÇ VE YÖNTEM .....	36
3.1. Çalışma Grubunun Seçimi .....	36
3.2. Değerlendirme Gereçleri .....	37
3.3. İstatistiksel Analizler .....	38
BULGULAR.....	39
TARTIŞMA .....	47
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	50
KAYNAKLAR.....	51
EKLER.....	58

## ÖNSÖZ

Eğitimim süresince beni yetiştiren, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, kendime örnek aldığım değerli hocam Doç. Dr. Ali Kemal Erdemoğlu'na sevgi, saygı ve şükranlarımı sunarım.

Hiçbir uzmanlık sınavında bizi yalnız bırakmayıp onurlandıran Prof. Dr. Zeki Gökçil hocama teşekkür ederim.

Eğitimimiz sürecindeki hertürlü zorlu şartlarda hep yanımda olan, birbirimize destek olduğumuz asistan arkadaşlarım Dr. Gülçin Bak'a, Dr. Leyla Durusoy'a, Dr. Sevil Tunabayođlu'na, Dr. Burcu Gökçe'ye, Dr. Oruç Şahin'e ve Dr. Betül Acar'a teşekkür eder meslek hayatlarında başarılar dilerim.

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum hastanemiz hemşire ve personeline teşekkür ederim.

Tez dönemi boyunca hep yanımda olup, beni destekleyen biricik eşim Dr. S. Cem Özüak' a sonsuz teşekkür ederim.

**Dr. Özlem BEKDEMİR ÖZÜAK**

**2010**

## SİMGELER ve KISALTMALAR

ADP	Adenozin di fosfat
AHM	Ailesel Hemiplejik Migren
COX	Siklooksijenaz
DHE	Dihidroergotamin
EAA	Eğri altı alan
ESR1	Östrojen reseptör 1
FTT	Frovatriptan tedavisi
GABA	$\gamma$ -amino bütirik asit
ICHD	Uluslararası Baş ağrısı Bozuklukları Sınıflaması
IHS	Uluslararası Baş Ağrısı Derneği
İİA	İlaçsız İlk Atak
MD	Menstruel döngü
MİDAS	Migren Yeti Yitimi Değerlendirme Ölçeği
MM	Menstruel migren
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
MRS	Manyetik rezonans spektroskopi
NINDB	Ulusal Nörolojik Hastalıklar ve Körlük Enstitüsü
NMDA	N-metil-D-aspartik asid
NSAİİ	Non-steroid anitinflamatuvar ilaçlar
PGR	Progesteron reseptörü
PMDB	Premenstruel disforik bozukluk
VAS	Vizüel Analog Skala

## ŞEKİLLER

**Şekil 3.1.** Belirti şiddetinin zamana göre değişimini değerlendirmek amacıyla kullanılan koordinat sistemi



## TABLULAR

**Tablo 2.1.** Migren atağı tedavisinde kullanılan ajanlar

**Tablo 4.1.** Çalışmaya katılan bireylerin, migren ve menstruel migren gruplarının yaşları (Ort±SS)

**Tablo 4.2.** Çalışmaya katılan bireylerin, medeni durum, eğitim durumu ve mesleklerine göre dağılımı

**Tablo 4.3.** Çalışmaya katılan bireylerin, migren ve menstruel migren gruplarının ağrı şiddeti, baş ağrısı süresi ve atak sıklığı değerleri (Ort±SS)

**Tablo 4.4.** Çalışmaya katılan bireylerin ağrı şiddeti ve ağrı süresi kategorizasyonlarına göre dağılımı

**Tablo 4.5.** Çalışmaya katılan bireylerin ağrı şekli ve ağrı lokalizasyonuna göre dağılımları

**Tablo 4.6.** Çalışmaya katılan bireylerin ağrının günlük aktiviteyi etkilemesine ve gün içinde başlangıç saatine göre dağılımları

**Tablo 4.7.** Çalışmaya katılan bireylerin özgeçmiş özelliklerine göre dağılımları

**Tablo 4.8.** Çalışmaya katılan bireylerin ağrının akut döneminde ve proflaktik olarak ilaç kullanımlarına göre dağılımları

**Tablo 4.9.** Çalışma gruplarındaki bireylerin MİDAS puan derecelendirmelerine göre dağılımları

**Tablo 4.10.** Çalışmaya katılan bireylerde baş ağrısına eşlik eden belirtilerin dağılımları

**Tablo 4.11.** Çalışmaya katılan bireylerin migren tedavisiz ilk atağı sırasında elde edilen EAA'lar

**Tablo 4.12.** Çalışmaya katılan bireylerin migren atağının naproksen sodyum ile tedavisi sırasında elde edilen EAA'lar

**Tablo 4.13.** Çalışmaya katılan bireylerin migren atağının frovatriptan ile tedavisi sırasında elde edilen EAA'lar

**Tablo 4.14.** Migren ve MM gruplarının tedavisiz atak, naproksen sodyum ve frovatriptan tedavileri ile elde edilen EAA'larının grup içinde karşılaştırılmasına ait anlamlılık değerleri

## ÖZET

**BEKDEMİR ÖZÜAK, Özlem. Migren ve Menstruel Migren Ataklarının 24 Saatlik Doğal Seyri, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2010**

Bu çalışmanın amacı, migren ve MM’de tedavisiz atağı, naproksen sodyum ve frovatriptan tedavisine yanıtlarını değerlendirmektir.

Çalışma gruplarımız, migren (n=32) ve MM (n=31) “International Headache Society” (IHS) 2004 kriterlerini karşılayan tanısı alan kadınlardan oluşuyordu. Migren veya MM akut atak ölçütlerine uyan 3 migren atağı 24 saat boyunca izlendi. Baş ağrısı, fotofobi, fonofobi, allodini, bulantı, kusma ve vertigo belirtilerinin şiddeti zamanın bir fonksiyonu olarak hastaların kendisi tarafından kaydedildi. Her bir belirti için 24 saatlik eğri altı alanlar (EAA) elde edildi.

Migren grubu ile MM grubunda tedavisiz atak sırasında, değerlendirilen hiçbir belirtinin EAA’ları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Naproksen sodyum tedavisi verilen migren grubunun baş ağrısı ve bulantı EAA’larının, aynı tedaviyi alan MM grubunun EAA’larından daha yüksek olduğu bulundu (sırasıyla  $p=0.002$ ,  $p=0.047$ ). Frovatriptan kullanımı sırasında, migren grubunun baş ağrısı, fonofobi, bulantı EAA’larının, MM grubunun EAA’larından daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla  $p=0.020$ ,  $p=0.021$ ,  $p=0.019$ ).

Migren grubunun tedavisiz atak sırasındaki baş ağrısı ( $p=0.008$ ), fotofobi ( $p=0.004$ ), allodini ( $p=0.001$ ) ve bulantı ( $p=0.009$ ) EAA’nın naproksen sodyum tedavisi sırasındaki bu belirtilere ait EAA’larından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulundu. MM grubunun tedavisiz atak sırasındaki baş ağrısı ( $p<0.001$ ), fotofobi ( $p=0.011$ ), allodini ( $p<0.001$ ), bulantı ( $p<0.001$ ) EAA’larının naproksen sodyum tedavisi sırasındaki EAA’larından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulundu.

Migren grubunun naproksen sodyum tedavisi sırasındaki baş ağrısı ( $p<0.001$ ), fotofobi ( $p<0.001$ ), fonofobi ( $p<0.001$ ), allodini ( $p=0.004$ ) ve bulantı ( $p<0.001$ ) EAA’larının frovatriptan tedavisi sırasındaki EAA’larından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulundu. MM grubunun naproksen sodyum tedavisi sırasındaki baş ağrısı ( $p<0.001$ ), fotofobi ( $p<0.001$ ), fonofobi ( $p<0.001$ ), allodini

( $p<0.001$ ), bulantı ( $p<0.001$ ) ve vertigo ( $p=0.030$ ) EAA'ları, frovatriptan tedavisi sırasındaki EAA'larına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti.

Migren grubunun tedavisiz atak sırasındaki baş ağrısı ( $p<0.001$ ), fotofobi ( $p<0.001$ ), fonofobi ( $p<0.001$ ), allodini ( $p<0.001$ ) ve bulantı ( $p<0.001$ ) EAA'ları, frovatriptan tedavisi sırasındaki EAA'larına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. MM grubunun tedavisiz atak sırasındaki baş ağrısı ( $p<0.001$ ), fotofobi ( $p<0.001$ ), fonofobi ( $p<0.001$ ), allodini ( $p<0.001$ ) ve bulantı ( $p<0.001$ ) EAA'ları, frovatriptan tedavisi sırasındaki baş ağrısı, fotofobi, fonofobi, allodini ve bulantı EAA'larından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti.

Her iki grup, atağın tedavisiz atak açısından benzer özelliklere sahipti oldukları söylenebilir. Çalışmamızda, hem naproksen sodyum, hem de frovatriptanın MM grubunda migren grubuna göre bazı belirtileri (baş ağrısı, fonofobi ve bulantı) daha başarılı bir şekilde yatıştırmış olması, önceki çalışmalarda bildirilen MM'nin tedaviye daha güç yanıt verdiği bilgisiyle çelişmektedir.

Naproksen sodyumun, her iki grupta da belirtileri tedavisiz atak seyrine göre belirgin düzeyde azalttığı, ancak frovatriptanın akut atak tedavisinde naproksen sodyumdan daha etkili olduğu görüldü.

**Anahtar Sözcükler:** Migren, menstruel migren, akut atak, tedavisiz atak, naproksen sodyum, frovatriptan.

## ABSTRACT

**BEKDEMİR ÖZÜAK, Özlem. The Natural Course of Migraine and Menstrual Migraine Attacks Through 24 Hours. Kirikkale University, Faculty of Medicine, Department of Neurology. Thesis of Speciality, 2010**

The aims of the study were to evaluate the natural courses and responses to naproxen sodium and frovatriptan treatment of the migraine and menstrual migraine attacks (MM).

The patients in two study groups were consisted of the women diagnosed with migraine (n=32) and MM (n=31) fulfilling International Headache Society (IHS) 2004 criteria were followed up during three migraine attacks. The intensity of symptoms including headache, photophobia, phonophobia, allodynia, nausea, vomiting and vertigo were expressed as a function of time in the self-assessment tool. The area under curves (AUC) during 24 hours were calculated for each of the symptoms.

In the untreated attacks, there were no significant differences between the migraine and MM groups by the AUC of each separate symptoms reported. During the attacks treated by naproxen sodium, the AUCs of headache (p=0.002) and nausea (p=0.047) in the migraine group were significantly large compared to those of MM. In the attacks treated with frovatriptan, the AUCs of symptoms including headache (p=0.020), photophobia (p=0.021) and nausea (p=0.019) were significantly larger in migraine group than in MM.

During the untreated attacks, the AUCs of headache (p=0.008), photophobia (p=0.004), allodynia (p=0.001) and nausea (p=0.009) were significantly larger than during naproxen sodium treatment in the migraine group. In the MM group, the higher headache (p<0.001), photophobia (p=0.011), allodynia (p<0.001) and nausea (p<0.001) AUCs were found during the attacks treated with naproxen sodium than those found during untreated attacks.

We found that headache (p<0.001), photophobia (p<0.001), phonophobia (p<0.001), allodynia (p=0.004) and nausea (p<0.001) AUCs in the migraine group were significantly larger during naproxen sodium treatment than during frovatriptan treatment, In the MM group, Headache (p<0.001), photophobia (p<0.001),

phonophobia ( $p<0.001$ ), allodynia ( $p<0.001$ ), nausea ( $p<0.001$ ) and vertigo ( $p=0.030$ ) AUCs obtained during the attacks treated by naproxen sodium were significantly large compared to AUCs obtained during frovatriptan.

During the untreated attacks, the AUCs of headache ( $p<0.001$ ), photophobia ( $p<0.001$ ), phonophobia, allodynia ( $p<0.001$ ) and nausea ( $p<0.001$ ) were significantly larger than during frovatriptan treatment in the migraine group. In the MM group, the significantly higher headache ( $p<0.001$ ), photophobia ( $p<0.001$ ), phonophobia ( $p<0.001$ ), allodynia ( $p<0.001$ ) and nausea ( $p<0.001$ ) AUCs were found during the untreated attacks than those found during attacks .

The migraine and MM groups in our study shared similar symptom characteristics during the untreated attacks. The study showed that, both naproxen sodium and frovatriptan were more successful in relieving some symptoms (headache, phonophobia and nausea) of MM group than of migraine. This finding was not congruent with the reports on treatment difficulties of MM acute attacks.

We found that, the symptom severity significantly decreased by naproxen sodium, but frovatriptan was superior to naproxen sodium for the symptom relief in both migraine and MM groups.

**Key Words:** Migraine, menstrual migraine, acute attack treatment, untreated attack, naproxen sodium, frovatriptan.

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Migren, orta ya da şiddetli derecede, sıklıkla tek taraflı, zonklayıcı baş ağrısı atakları ile karakterize; bulantı, kusma, fotofobi, fonofobi gibi vejetatif semptomların eşlik ettiği idiyopatik bir baş ağrısı hastalığıdır (1). Menstrual migren (MM) ise, menstruasyonun 2 gün öncesi ile kanamanın 3. günü arasında gözlenen, özel olarak kategorize edilen ve aurasız migren atak ölçütlerini tam olarak karşılayan bir migren alt grubudur (2, 3). Üç menstrual döngünün en az ikisinde, yukarıda söz edilen zaman dilimi içinde aurasız migren ataklarının olması tanı için yeterlidir (4).

Migren ve MM, baş ağrısına eşlik eden semptomlar ve ağrı süresi gibi klinik özellikler, epidemiyoloji ve etyopatogenez açısından farklılık gösterdiğine dair çalışmalar mevcuttur (5-7). MM ataklarının migren ataklarına göre daha şiddetli baş ağrıları ile ve daha uzun süreli seyrettiği bildirilmiştir (8-10). Migren baş ağrıları olan 81 kadınla yapılan bir çalışmanın sonuçları, migren ile MM atakları arasında, MM ataklarının çok hafifçe daha şiddetli seyretmesinin dışında bir fark olmadığını göstermiştir (11). Ayrıca, MM ataklarının aurasız migren ataklarından daha zor tedavi edildiği ileri sürülmektedir (5).

Linde ve Danlöf tarafından yapılan bir çalışmada akut migren atağı 72 saat boyunca tedavisiz ilk atak sırasındaki ve rizatriptan 10 mg tek doz tedavisi ile izlenmiş ve rizatriptanın baş ağrısı eğri altı alanını (EAA) anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir (12). Bu çalışma, migren atağı sırasında gözlenen diğer semptomların baş ağrısı ile zamansal birlikteliğini değerlendirmiş; ilaçsız ilk atak ile rizatriptan tedavisi sırasındaki semptom EAA'larını karşılaştırmamıştır. Ek olarak, MM ataklarının önlenmesinde, frovatriptanın profilaktik olarak verilmesinin baş ağrısı, fotofobi, fonofobi, bulantı ve kusma semptomları üzerine etkili olduğu ve fotofobi ve fonofobi insidansını azalttığı gösterilmiştir (13). Bu çalışmada, plasebo tedavisi verilen MM hastalarının % 17'sinde fonofobi, % 18'inde fotofobi, % 21'inde bulantı ve % 6'sında kusma gözlenmiştir.

Migren ataklarının monitörize edildiği çalışmalar çok farklı desenlere sahiptir. Çoğu çalışma retrospektif değerlendirmelere veya hastaların öykülerine dayanmaktadır. Bu nedenle, migren ve MM tanılarının, klinik özellikler, ilaçsız ilk atak ve tedaviye yanıt açısından farklılık gösterip göstermedikleri ile ilgili sonuçlar

net değildir. Biz çalışmamızda, migren ve MM tanısı konan hastaların ilaçsız ilk atak, napsroksen sodyum ve frovatriptan tedavisi sırasında bildirdikleri baş ağrısı, fonofobi, fotofobi, bulantı, kusma, allodini ve vertigo semptomlarının şiddetini zamana bağlı olarak ölçmeyi; hastaların her bir semptomu için ikişer saatlik aralarla değerlendirdiği şiddet düzeylerinden yola çıkarak eğri altı alanlar (EAA) elde etmeyi ve analizlerde bu EAA'ları kullanmayı tasarladık. Hem zamanı, hem de şiddeti global olarak ölçebilen böyle bir yöntemin değerlendirmelerimizin zeminini sağlamlaştıracağını düşündük. Bu çalışmanın amacı, migren grubunda ilaçsız ilk atak, naproksen sodyum ve frovatriptanla tedavi sırasında gözlenen semptomların süre ve şiddetinin MM'ne göre farklılık gösterip göstermediklerini; her bir grup için atakların iki farklı tedavi rejimine yanıtlarını, elde edilecek EAA'lar aracılığıyla prospektif bir yaklaşımla saptamaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Migren

#### 2.1.1. Migrenin 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 ağrısı hastalığıdır. Dünya üzerinde yaklaşık 240 milyon insanın her yıl yaklaşık 1,4 milyar migren atağı geçirdiği tahmin edilmektedir (1). Dünya Sağlık Örgütü tarafından iş gücü kaybına neden olan hastalıklar arasında 19. sıraya yerleştirilmiştir (14).

Baş ağrısını tetikleyen ve rahatlatan faktörler olduğu gibi, migren bileşenlerini oluşturan baş ağrısı, aura, prodrom, bulantı, kusma iyileşme ve ailevi eğilim gibi özellikleri tanımlanmıştır (15). Ataklar birbirine benzer ve geçici nörolojik semptomlar, baş ağrısı ve gastrointestinal semptomlar eşlik eder. Fokal nörolojik semptomlar genellikle görsel ve daha az sıklıkta somatosensoriyaldir. Geçici fokal nörolojik defisitler neredeyse her zaman baş ağrısı başlamadan önce veya baş ağrısının başladığı ilk dönemelerde görülür. Baş ağrısı oldukça şiddetli, çoğunlukla tek taraflı zonklayıcı karakterdedir.

Gastrointestinal semptomlar; iştah kesilmesi, bulantı ve kusmadır. 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. Amerika Birleşik Devletleri'nde kadınların en az % 17'si, erkeklerin % 6'sı, çocukların da % 4'ü bir yıl içerisinde en az bir migren atağı geçirmektedir (16, 17).

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. Bu klasik tanım ile Aretaeus migrenin



kâşifi olarak kabul edilmektedir (18). MS yaklaşık 200 yılında, Galen tarafından Yunanca “hemicrania” kelimesinden türetilmiştir. 1778’de Fothergill migrenin tipik görsel aurasını tanımlarken, ilk kez ‘fortifikasyon spektrumları’ terimini kullanmıştır. Fortifikasyon teriminin kullanılmasının nedeni, görsel auranın burçlardan oluşan bir kale ile çevrili bir kasabayı andırmasıdır (19). James Ware (1814), baş ağrısının eşlik etmediği görsel aura atakları tanımlamış ve bunları ‘muscae volitantes’ olarak adlandırmıştır (18). 1900 yılında Deyl menstruel migrende dahil olmak üzere migrenin hipofizde zaman zaman ortaya çıkan şişme ve buna bağlı trigeminal sinir kompresyonundan kaynaklandığını öne sürmüştür (20). 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 (21, 22). 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 (22). Bugün migren ve diğer baş ağrılarının anlaşılması, tanısı ve tedavisi açısından önemli gelişmelerin eşliğindeyiz. Uzun bir aradan sonra migrenin önleyici tedavisinde yeni ilaçlar denenmekte ve geliştirilmektedir. Yeni tedavilerin geliştirilmesi ile birlikte, baş ağrısı ile ilgili temel bilim alanlarında da gelişmeler kaydedilmektedir ve klinisyenlerin baş ağrısı tedavisi ve eğitimine ilgileri de artmaktadır.

### **2.1.2. Migrenin Epidemiyolojisi**

Çoğunlukla 35 yaşından önce olmak üzere, her on kadından dördü ve her on erkekten ikisi yaşamı boyunca en az bir kez migren atağı yaşar (23). 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 (24). Kadın ve erkekler arasındaki prevalans farkı, olasılıkla kadınlarda mensturasyonun başlamasına bağlı olarak ikinci dekada ortaya çıkar. Çalışmalar ikinci dekada migren prevalansının arttığını ve bu artışın 4. ve 5. dekadan sonra azaldığını göstermiştir (25, 26). Toplumumuzda migrenin en sık 3.

dekada görüldüğü bulunmuştur (24). Çocukluk çağı migren prevalansı % 3-4 olmakla birlikte, ülkemizde Mersin bölgesi ilkokullarında yapılan çalışmanın sonuçlarına göre migren prevalansı % 10,4 olarak bulunmuştur (27). Aile bireylerinin birinde migren olması, o ailenin diğer fertlerinde migrenle karşılaşma olasılığını, ailesinde migreni olmayanlara göre 2-4 kez daha arttırmaktadır.

### **2.1.3. Migrenin Semptomları**

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 nukleusu sirkadyen ritimleri düzenleyen iki ana merkezden biri olup migrenin bu periyodisitesinden sorumlu olabileceği düşünülmektedir (28).

#### **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 (29).

Aura görsel, duysal veya motor fenomenler şeklinde olabilir ve bazen dil veya beyin sapı işlevlerini de etkileyebilir. Hastalarda birden fazla aura semptomları da bulunabilir, bu durumda aura sırasında bir semptomdan diğerine geçiş görülür. Duysal auralı hastaların çoğunda görsel bir aura da bulunur. Auralar ardı ardına ortaya çıkıp sıklığı saatte birkaç kezden birkaç saatte bire değişirse 'migren aura statusu' adını alır (30).

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 (31).

Metamorfopsi, mikropsi, makropsi gibi halüsinasyonlar dışında apraksi, agnozi, konuşma ve dil bozuklukları, 'deja vu' veya 'JAMAs vu' gibi görme dışı assosiasyon korteksi bulguları da görülebilmektedir (32).

Migren aurası korteks boyunca yaklaşık 2-3 mm/dk hızla ilerleyen beyin kan akımı azalması ile ilişkilidir (33). 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 (34). Oligeminin öncesinde fokal bir hiperemi fazı bulunabilir. Beyin damarları yüksek CO<sub>2</sub> oranları karşısında normal şekilde dilatasyon gösteremezken kan basıncındaki değişikliklere normal cevaplıdır. Yayılan depresyonda da bu patern görülür (35).

Migren aurasının glutamat ve aspartat gibi eksitator amino asitleri içine alan bir nöronal hipereksitebilite hali ile de ilişkisi olduğu düşünülmektedir (36). Beyin magnezyum konsantrasyonundaki azalma hem yayılan depresyondan, hem de nöronal aşırı duyarlaşmadan sorumlu olabilecek N-metil-d-aspartat reseptörünün cevaplılığını arttırabilir (37).

### 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. Gündüz ve gece her zaman ortaya çıkabilse de en sık sabaha karşı 05:00 ile 12:00 arasında başlar (31).

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 ancak zonklayıcı baş ağrıları migren dışı baş ağrılarında da görülebilir. Ağrı sıklıkla fiziksel aktivite ve başın basit hareketleri ile şiddetlenebilir (38).

Migren ağrısı her zaman başka özellikler ile birlikte bulunur. Anoreksi sık görülse de bazen iştah artışı da görülebilir. Hastaların %90'ında bulantı olurken üçte birinde kusma görülür. Hastaların çoğu, duylarda 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. Kafa derisinde, yüzde, göz altlarında lokalize ödem, kafa derisinde duyarlılık, önceden belli olmayan bir arter veya venin belirginleşmesi, ensede sertlik ve duyarlılık görülebilir (39).

#### 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. Baş ağrısının geçmesine rağmen beyin sapındaki beyin kan akımı artışının devam etmesi ve triptanlarla tedaviye rağmen aktivasyonun sürmesinin baş ağrısının tekrarlamasından sorumlu olabileceği düşünülmektedir (40).

#### **2.1.4. Migrenin Tanısı ve Sınıflandırılması**

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 (41). 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 (42). Söz konusu ölçütler, ilk yayınlanmasından sonra birkaç kez gözden geçirilmiştir. Bu ölçütler daha çok bir kılavuz niteliğindedir ve yalancı negatif değerlendirmeye yol açabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Uluslararası Baş Ağrısı Derneği'nin 2004 yılında yayınlanmış olan ikinci sınıflamasında migrenin alt tipleri için bazı ölçütler önerilmektedir:

#### IHS Migren Sınıflaması (2004) (38)

##### 1.1 Aurasız migren

##### 1.2 Auralı migren

1.2.1 Migren baş 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 bening 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

### **1.1. Aurasız migren**

Tanımlama: Atakların 4-72 saat sürdüğü yineleyici baş ağrısı bozukluğudur. Baş ağrısının tipik özellikleri tek taraflı, pulsatil nitelikte, orta ya da şiddetli yoğunlukta olması, günlük fiziksel aktivite ile ağrı şiddetinde artış, mide bulantısı ve/veya fotofobi ve fonofobi ile ilişkili olmasıdır.

Tanı ölçütleri:

A-B ve D ölçütlerini karşılayan en az 5 atak

B-4-72 saat süren baş ağrısı atakları (tedavi edilmemiş ya da başarısızca tedavi edilmiş)

C-Aşağıdaki en az iki özelliği içeren baş ağrısı

1. Tek taraflı yerleşme
2. Pulsatil nitelikte olma
3. Orta veya şiddetli yoğunlukta ağrı
4. Günlük fiziksel aktivite ile alevlenme veya bu aktivitelerden kaçınmaya neden olma (yürüme veya merdiven çıkma gibi)

D-Baş ağrısı sırasında aşağıdakilerden en az biri görülür.

1. Bulantı ve /veya kusma
2. Fotofobi ve fonofobi
3. Başka bir bozukluğa bağlı olmama

Not:1-Öykü, fizik ve nörolojik muayene, ikincil baş ağrıları ile ilgili başlıklarda belirtilen bozukluklardan hiçbirini düşündürmemeli, düşündürse bile uygun tetkiklerle dışlanmalıdır veya böyle bir bozukluk olsa bile atağın ilk ortaya çıkışı, bozukluk ile yakın zamansal ilişki göstermemelidir.

### **1.2. Auralı Migren**

Tanımlama: Geri dönüşümlü, sıklıkla yavaş yavaş 5-20 dakikanın üzerinde gelişen ve 60 dakikadan kısa sürede sonlanan fokal nörolojik semptomların olduğu ataklarla kendini gösteren yineleyici baş ağrısı bozukluğudur. Migren tipi baş ağrısı sıklıkla aura semptomlarını izler. Ancak seyrek olarak, baş ağrısı olmayabilir.

Tanı ölçütleri:

A. B ölçütlerini karşılayan en az 2 atak

B. 1.2.1 ve 1.2.6 alt türlerinin bir tanesi için B ve C ölçütlerini karşılayan migren aurası

C. Başka bir bozukluğa bağlanamaz

Not:1-Öykü, fizik ve nörolojik muayene, ikincil baş ağrıları ile ilgili başlıklarda belirtilen bozukluklardan hiçbirini düşündürmemeli, düşündürse bile uygun tetkiklerle dışlanmalıdır veya böyle bir bozukluk olsa bile atağın ilk ortaya çıkışı, bozukluk ile yakın zamansal ilişki göstermemelidir.

### *1.2.1.Migren baş ağrısı ile birlikte tipik aura*

Tanımlama: Görsel ve/ veya duysal semptomlar ve/ veya konuşma semptomları içeren tipik aura. Kademeli gelişme, 1 saatten daha uzun sürmeme, pozitif veya negatif özelliklerin karışımı ve tamamen geri dönüşlü olma (aurasız migrene ait ölçütleri karşılayan baş ağrısı ile ilişkili olan aurayı tanımlar).

Tanı Ölçütleri:

A. B-D ölçütlerini tamamen dolduran en az 2 atak olmalı

B. Kas gücü kaybı olmaksızın aura aşağıdaki özelliklerden en az birini taşımalı

1. Pozitif özellikleri (örn. yanıp sönen ısıklar noktalar veya çizgiler) ve/ veya negatif özellikleri (görme kaybı) içeren tamamen geri dönüşlü görsel semptomlar

2. Pozitif özellikler (iğne batması) ve /veya negatif özellikleri (hissizlik) içeren tamamen geriye dönüşlü duysal semptomlar

3. Tamamen geri dönüşlü disfazik konuşma bozukluğu

C. Aşağıdakilerden en az iki tanesi olmalı

1. Homonim görsel semptomlar ve/ veya tek yanlı duysal semptomlar

2. En az 1 aura semptomu 5 dakika veya daha uzun sürede kademeli gelişir ve/ veya farklı aura semptomları 5 dakika veya daha uzun sürede ortaya çıkar

3. Her semptom 5 dakika ve/ veya daha uzun süre ile 60 dakika ve/ veya daha az sürer

D. Aurasız migren için B-D ölçütlerini karşılayan baş ağrısı aura sırasında başlar veya aurayı 60 dakika içinde takip eder.

E. Başka bir bozukluğa bağlı olmaması

### 1.2.2.Migren dışı baş ağrısı ile birlikte tipik aura

Tanımlama: Görsel ve/ veya duysal ve/ veya konuşma semptomları içeren tipik

aura .Kademeli gelişme, 1 saatten daha uzun sürmeme, pozitif ve negatif özelliklerin karışımı ve tamamen geri dönüşümlü olma. Aurasız migrene ait ölçütleri tam karşılamayan baş ağrısı ile ilişkili olan aurayı tanımlar

Tanı Ölçütleri:

A. B-D ölçütlerini tamamen karşılayan en az 2 atak olmalı

B. Kas gücü kaybı olmaksızın aura aşağıdaki özelliklerden en az birini taşımalı:

1. Pozitif özellikleri (örn. yanıp sönen ışıklar noktalar veya çizgiler) ve/ veya negatif özellikleri (görme kaybı) içeren tamamen geri dönüşlü görsel semptomlar

2. Pozitif özellikler (iğne batması) ve/ veya negatif özellikleri (hissizlik) içeren tamamen geriye dönüşlü duysal semptomlar

3. Tamamen geri dönüşlü disfazik konuşma bozukluğu

C. Aşağıdakilerden en az iki tanesi olmalı

1. Homonim görsel semptomlar ve/ veya tek yanlı duysal semptomlar

2. Beş dakika veya daha fazla sürede gelişen en az bir aura semptomu ve/ veya 5 dakika veya daha fazla sürede ard arda gelişen farklı aura semptomları

3. Her semptom 5 dakika ve/ veya daha uzun süre ile 60 dakika ve/ veya daha az sürer

D. Aurasız migren için B-D ölçütlerini karşılayan baş ağrısı aura sırasında başlar veya aurayı 60 dakika içinde takip eder.

E. Başka bir bozukluğa bağlı olmama

### 1.2.3.Baş Ağrısız Tipik Aura

Tanımlama: Konuşma semptomları ile birlikte veya bu semptomlar olmaksızın, görsel ve /veya duysal semptomları içeren tipik aura. Kademeli gelişme, 1 saatten daha uzun sürmeme, pozitif ve negatif özelliklerin karışımı ve tamamen geri dönüşlü olma baş ağrısı ile ilişkili olmayan aurayı tanımlar.

Tanı ölçütleri:

A. B-D ölçütlerini tamamen dolduran en az 2 atak olmalı



B. Konuşma bozukluğu olan veya olmayan ancak motor güçsüzlük göstermeyen aşağıdaki özelliklerden en az birini gösteren aura

1. Pozitif özellikleri (örn. yanıp sönen ışıklar noktalar veya çizgiler) ve/ veya negatif özellikleri (görme kaybı) içeren tamamen geri dönüşlü görsel semptomlar

2. Pozitif özellikler (iğne batması) ve/ veya negatif özellikleri (hissizlik) içeren tamamen geriye dönüşlü duysal semptomlar

3. Tamamen geri dönüşlü disfazik konuşma bozukluğu

C. Aşağıdakilerden en az iki tanesi olmalı

1. Homonim görsel semptomlar ve/ veya tek yanlı duysal semptomlar

2. En az 1 aura semptomu 5 dakika veya daha uzun sürede kademeli gelişir ve/ veya farklı aura semptomları 5 dakika veya daha uzun sürede ortaya çıkar

3. Her semptom 5 dakika ve/ veya daha uzun süre ile 60 dakika ve/ veya daha az sürer

D. Baş ağrısı aura sırasında ortaya çıkmaz veya 60 dakika içinde aurayı takip etmez.

E. Başka bir bozukluğa bağlı olmama

#### *1.2.4. Ailesel Hemiplejik Migren (AHM)*

Tanımlama: Motor güçsüzlük içeren auralı migren ve en az bir birinci veya ikinci derece akrabada motor güçsüzlük içeren auralı migren olması

Tanı Ölçütleri:

A. B-C' yi karşılayan en az 2 atak

B. Konuşma bozukluğu olan veya olmayan ancak motor güçsüzlük gösteren, aşağıdaki özelliklerden en az birini gösteren aura.

1. Pozitif özellikleri (örn. yanıp sönen ışıklar noktalar veya çizgiler) ve/ veya negatif özellikleri (görme kaybı) içeren tamamen geri dönüşlü görsel semptomlar

2. Pozitif özellikler (iğne batması) ve /veya negatif özellikleri (hissizlik) içeren tamamen geriye dönüşlü duysal semptomlar

3. Tamamen geri dönüşlü disfazik konuşma bozukluğu

C. Aşağıdakilerden en az iki tanesi olmalı

1. En az bir aura semptomu 5 dakikada kademeli olarak gelişir ve/ veya farklı aura semptomları 5 dakikada ardı ardına ortaya çıkar

2. Her bir aura semptomu 5 dakika ile < 24 saat sürer
3. Aurasız migren için B. D ölçütlerini karşılayan baş ağrısı aura sırasında başlar veya auranın başlangıcını 60 dakika içinde takip eder
- D. En az bir birinci veya ikinci derece akraba A ve E ölçütlerini karşılayan ataklar geçirmiştir.
- E. Başka bir bozukluğa bağlı olmama

#### 1.2.5. Sporadik Hemiplejik Migren

Tanımlama: Motor güçsüzlük içeren auralı migren ancak hiçbir birinci derece veya ikinci derece akrabada motor güçsüzlük içeren aura görülmez.

Tanı Ölçütleri:

- A. B-C ölçütlerini tamamen dolduran en az iki atak olmalı
- B. Konusma bozukluğu olan veya olmayan ancak motor güçsüzlük gösteren, aşağıdaki özelliklerden en az birini gösteren aura.
  1. Pozitif özellikleri (örn. yanıp sönen ışıklar noktalar veya çizgiler )ve/ veya negatif özellikleri (görme kaybı) içeren tamamen geri dönüşlü görsel semptomlar
  2. Pozitif özellikler (iğne batması) ve/ veya negatif özellikleri (hissizlik) içeren tamamen geriye dönüşlü duysal semptomlar
  3. Tamamen geri dönüşlü disfazik konuşma bozukluğu
- C. Aşağıdakilerden en az iki tanesi olmalı
  1. En az bir aura semptomu 5 dakikada kademeli olarak gelişir ve/ veya farklı aura semptomları 5 dakikada ardı ardına ortaya çıkar.
  2. Her bir aura semptomu >5 dakika ile < 24 saat sürer
  3. Aurasız migren için B ve D ölçütlerini karşılayan baş ağrısı aura sırasında başlar veya auranın başlangıcını 60 dakika içinde takip eder.
  - D. Hiçbir birinci veya ikinci derece akraba A ve E ölçütlerini karşılayan ataklar geçirmemiştir.
  - E. Başka bir bozukluğa bağlı olmama

### 1.2.6 Baziller Tip Migren

Tanımlama: Açıkça beyin sapından ve/ veya eş zamanlı etkilenen her iki hemisferden kaynaklanan, ancak motor güçsüzlük içermeyen auralı migren semptomları

Tanı Ölçütleri:

A. B-D ölçütlerini tamamen karşılayan en az 2 atak olmalı

B. Aşağıdaki tamamen geri dönüşlü semptomlardan en az ikisini içeren ancak motor güçsüzlük göstermeyen aura

1. Dizartri

2. Vertigo

3. Tinnitus

4. İşitme kaybı

5. Diplopi

6. Her iki gözün temporal ve nazal alanlarında eş zamanlı oluşan görsel semptomlar

7. Ataksi

8. Bilinç düzeyinde azalma

9. Eş zamanlı iki taraflı pareteziler

C. Aşağıdakilerden en az ikisi

1. En az bir aura semptomu beş dakika veya daha fazla sürede kademeli olarak gelişir ve /veya farklı aura semptomları 5 dakika veya daha fazla sürede ardına ortaya çıkar

2. Her semptom >5 dakika ve < 60 dakika sürer

D. Aurasız migren için B.D ölçütlerini karşılayan baş ağrısı aura sırasında başlar veya aurayı 60 dakika içinde takip

E. Başka bir bozukluğa bağlı olmama

### 1.3.Migrenin Sıklıkla Öncüsü Olan Çocukluk Çağının Periyodik Sendromları

#### 1.3.1. Siklik Kusma

Tanımlama: Her hastada kendine özgü olarak görülen, kusma ve yoğun mide bulantısının olduğu yineleyici epizodik ataklar. Ataklar solukluk ve yorgunlukla ilişkilidir. Ataklar arasında semptomlar tamamen geçer.

##### Tanı Ölçütleri

- A. B ve D ölçütlerini karşılayan en az 5 atak
- B. her hastada kendine özgü , 1 saat ile 5 gün arasında sürebilen yoğun mide bulantısı ve kusmanın olduğu epizodik ataklar
- C. En az 1 saat içinde , saatte en az 4 defa , ataklar esnasında kusma olması
- D. Ataklar arasında semptom görülmemesi
- E. Başka bir bozukluğa bağlı olmama

#### 1.3.2. Abdominal Migren

Tanımlama: Esas olarak çocuklarda görülen idiyopatik yineleyici bozukluktur ve epizodlar arasında normale dönen, 1-72 saat süren ataklar halinde ortaya çıkan epizodik karın ağrısıdır. Ağrının yoğunluğu orta şiddetlidir ve vazomotor semptomlar, mide bulantısı ve kusma ile ilişkilidir.

##### Tanı Ölçütleri

- A. B-D ölçütlerini karşılayan en az 5 atak olmalı,
- B. 1-72 saat süren (tedavi edilmemiş veya basarisızca tedavi edilmiş) abdominal ağrı atakları
- C. Aşağıdaki tüm özellikleri gösteren abdominal ağrı
  1. Orta hatta yerleşme, periumbilikal yerleşme veya tam lokalize olamayan
  2. Belirsiz veya “sadece acıyan” nitelikte
  3. Orta veya şiddetli yoğunluk
- D. Abdominal ağrı esnasında aşağıdakilerden en az 2'sinin olması:
  1. İştahsızlık,
  2. Mide bulantısı
  3. Kusma

#### 4. Solukluk

E. Başka bir bozukluğa bağlı olmama

#### 1.3.3. Çocukluk Çağının Bening Paroksizmal Baş Dönmesi

Tanımlama: Bu muhtemelen heterojen bozukluk, diğer açılardan sağlıklı çocuklarda uyarı vermeden ortaya çıkan ve spontan olarak geçen, yineleyici kısa süreli epizodik baş dönmesi atakları ile tanımlanır.

Tanı Ölçütleri:

A. B-D ölçütlerini karşılayan en az 5 atak

B. Uyarı vermeden gerçekleşen ve dakikalar ile saatler içinde spontan olarak geçen çok sayıda şiddetli baş dönmesi epizodu

C. Ataklar arasında normal nörolojik muayene ve odiyometrik ve vestibüler fonksiyonlar

D. Normal elektroensefalogram

#### 1.4. Retinal Migren

Tanımlama: Migren baş ağrısı ile ilişkili, sintilasyon, skotomata veya körlük gibi monooküler görme bozukluğunun tekrarlayıcı atakları

Tanı Ölçütleri:

A. B ve D ölçütlerini karşılayan en az 2 atak

B. Atak arasında yapılan muayene ile veya (uygun şekilde talimat verildikten sonra) hastanın atak sırasında kendisinin çizdiği monooküler alan defekti ile doğrulanmış tamamen geri dönüşlü pozitif ve/ veya negatif görme fenomeni

C. 1.1. Aurasız migren B ve D ölçütlerini karşılayan baş ağrısının görme semptomları sırasında başlaması veya bunları 60 dakika içinde takip etmesi

D. Ataklar arasında normal oftalmolojik muayene

E. Başka bir bozukluğa bağlı olmama

## 1.5. Migren Komplikasyonları

### 1.5.1. Kronik Migren

Tanımlama: Herhangi bir ilacı fazla kullanmadan 3 aydan uzun süren ve ayda 15 veya daha fazla gün süren migren baş ağrısı

Tanı Ölçütleri:

A. 1.1 aurasız migren için C ve D ölçütlerini karşılayan >3 ay süre ile ayda 15 gün süren baş ağrısı

B. Başka bir bozukluğa bağlı olmama

### 1.5.2. Migren Statusu

Tanımlama: 72 saatten uzun süren yıkıcı migren atağı

Tanı Ölçütleri:

A. 1.1. aurasız migreni olan hastada oluşan bu atak, süresi dışında geçmiş ataklarla aynıdır

B. Baş ağrısı aşağıdaki her iki özelliği de gösterir

1. > 72 saat süre ile düzelmeme

2. Şiddetli yoğunluk

C. Başka bir bozukluğa bağlı olmama

### 1.5.3. Enfarktsız Persistan Aura

Tanımlama: Radyolojik olarak enfarkt kanıtı olmadan 1 haftadan uzun süren aura semptomları

Tanı ölçütleri:

A. Auralı migreni olan hastada oluşan atak, geçmiş ataklarla bir veya daha fazla aura semptomunun >1 hafta sürmesi dışında aynıdır

B. Başka bir bozukluğa bağlı olmama

### 1.5.4. Migren Enfarktı

Tanımlama: Beyin görüntüleme ile gösterilmiş ilgili bölgedeki iskemik bir beyin lezyonu ile ilişkili olan bir ya da daha fazla migrenöz aura semptomu

Tanı ölçütleri:

- A. Auralı migreni olan hastada oluşan atak, geçmiş ataklarla bir veya daha fazla aura semptomunun >60 dakika sürmesi dışında aynıdır
- B. Uygun alanda beyin görüntüleme gösterilen iskemik enfarkt
- C. Başka bir bozukluğa bağlı olmama

#### *1.5.5. Migrenin Tetiklediği Nöbet*

Tanımlama: Migren aurası tarafından tetiklenen nöbet

Tanı ölçütleri:

- A. Auralı migren ölçütlerini karşılayan migren
- B. Migren aurası sırasında veya migren aurasından sonra 1 saat içinde oluşan bir tip epileptik atığa ait tanı ölçütlerini karşılayan nöbet

### **1.6. Olası Migren**

Tanımlama: Migrenöz bozukluk. Baş ağrısı ve/ veya atağı migren tanı ölçütlerinden biri dışında diğerlerini karşılıyorsa olası migren adı verilir.

#### *1.6.1. Aurasız Olası Migren*

Tanı Ölçütleri:

- A. Aurasız migren için A ve D ölçütlerinden biri dışında hepsini karşılayan ataklar
- B. Başka bir bozukluğa bağlı olmamalı

#### *1.6.2. Auralı Olası Migren*

Tanı Ölçütleri:

- A. Auralı migrenin veya herhangi bir alt formunun A ve D ölçütlerinden biri dışında hepsini karşılayan ataklar
- B. Başka bir bozukluğa bağlı olmamalı

### 1.6.3. Olası Kronik Migren

Tanı Ölçütleri:

A. >3 aydan uzun süreyle ayda 15 günden fazla süren aurasız migren için C ve D ölçütlerini karşılayan baş ağrısı

B. Başka bir bozukluğa bağlı olmamalı (ancak “aşırı ilaç kullanımına bağlı baş ağrısının” herhangi bir alt formunun ölçütlerini karşılayan aşırı ilaç alımı vardır veya son 2 ay içinde olmuştur).

### 2.1.5. Migrenin Oluşumu

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 (43). 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 (44). 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 ektranöral 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 incelemiştirler (37). 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 (37). 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 eşik 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 (45). 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 (46). Farklı çalışmaların bulgularının tutarsızlığı, migren atağının beyin hangi bölgesinden başladığını açıklığa kavuşturmamızı zorlaştırmaktadır. Bununla birlikte, beyinsapı ve hipotalamik jeneratörlerin tetikleyici rolleri olabileceği üzerinde durulmaktadır (40, 47).

#### **2.1.6. Migren ve Genetik**

Migren hastalığının ailevi özellikleri 17. yüzyıldan bu yana bilinmektedir. Kalıtım paterni poligenik, multifaktöryel karakterdedir. Bu konudaki bilgilerin büyük bölümü “familyal hemiplejik migren” üzerine yapılan çalışmalar ile kazanılmıştır. Familyal hemiplejik migren, otozomal dominant kalıtılan, nadir bir auralı migren tipidir. Bu hastalarda gözlenen hemiparezi, auralı migren için tanımlanan bir saatlik süreden daha uzun sürmektedir. Familyal hemiplejik migren bünyesinde ataksi, nistagmus ve hatta koma hali bile tanımlanmıştır. Joutel tarafından 1993 yılında

FHM'nin 19. kromozom ile ilişkisi gösterilmiştir (19p13). Değerlendirilen ailelerin yaklaşık yarısında CACNA1A geninde mutasyon saptanmıştır. 19p13 lokusundaki bu gen, beyine spesifik P/Q tipi kalsiyum kanalının alfa-1 subunitini kodlamaktadır (48, 49). Gardner ve ark. 1997 yılında AHM için 1. kromozomda farklı bir lokus tanımlamışlardır (1q31). Bu lokus, nöronal kalsiyum kanalının alfa-1E subunitininin yerleştiği yerdir (50). Son yayınlarda CACNA1A'nın sadece AHM hastalarında değil, hemiplejisiz migren hastalarında da sorumlu gen olabileceği bildirilmektedir (51). AHM, auralı migrenin nadir bir genetik alt tipi olsa da, auralı ya da aurasız migren ile klinik benzerlikler göstermektedir. Buradan hareketle her iki durumun da ortak bir patofizyolojiye sahip oldukları düşünülebilir. AHM'nin genetik temeline dair ipuçları saptandıkça, migrenin daha sık karşılaşılan formları için de benzer çalışmalar gündeme gelmiş, ancak 19p13 lokusu için çelişkili sonuçlar alınmıştır. Nyholt ve ark. tarafından 1998 yılında yayınlanan bir çalışmada, 19. kromozomun CACNA1A4 genindeki mutasyonun bazı ailelerde AHM'nin ortaya çıkışından sorumlu defekt olduğu bildirilmiştir (52). Bu bilgiye dayanarak AHM hastalığının de genetik olarak heterojen bir doğasının olduğu söylenebilir. Auralı migren hastalarında yapılan bir çalışmada ise, 4. kromozomdaki 4q24 lokusu ile bağlantı gösterilmiştir (53).

### **2.1.7. Migren ve 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. Bunların başında stress, açlık, öğün atlama, uyku düzenindeki sapmalar, ağır kokular, bazı yiyecek ve özellikle alkollü içecekler, hava değişimi ve menstruasyon sayılsa da, bu tetik faktörlerin tüm migrenliler için geçerli olduğu yanılığısına düşülmemelidir. Nitekim besinlerin bazı atakları tetikleyebilecekleri

sıklıkla konuşulmakla birlikte bu etken migrenlilerin sadece küçük bir bölümü için geçerlidir. Üstelik bu besinler de kişiden kişiye farklılık göstermektedir. Migren ataklarının ortaya çıkışını kolaylaştıran etkenler arasında "çikolata" sıklıkla sayılmaktadır. Ancak yukarıda da değinildiği gibi migrenlilerin bir bölümünde prodrom sırasında tatlı yeme gereksinimi ortaya çıkmakta ve genellikle en kolay ulaşılan tatlı olarak çikolata yenmekte, kısa bir süre sonra da baş ağrısı başlayınca ataktan çikolata sorumlu tutulmaktadır. Oysa çoğu zaman bu dönemde "migrenin atak süreci" başlamış olmakta ve bu ardısıra düzen içinde doğal olarak çikolata yense de yenirse de ağrı bir süre sonra ortaya çıkmaktadır.

Potansiyel tetikleyiciler: (54, 55).

-Fizyolojik ve hormonal nedenler:

-Menarş

-Menstrasyon

-Gebelik

-Doğum

-Menopoz

-Uykusuzluk ya da aşırı uyuma

-Beslenmeyle ilişkili tetikleyici nedenler:

-Tiramin içeren yiyecekler

-Nitrit içeren yiyecekler

-Turunçgiller

-Alkol

-Monosodyum glutamat içeren yiyecekler

-Çikolata

-Aspartam

-Öğünlerin atlanması ya da geciktirilmesi

- Psikolojik etkenler:

-Depresyon ve anksiyete bozukluğu

-Sevinç, beklenti, sıkıntı, üzüntü gibi psikolojik etkenler

- Fiziksel-çevresel faktörler:

-İklim değişimleri

-Basınç değişiklikleri

- Floresan ışığı, parlak ışıklar vb.
- İlaçlar:
  - Histamin
  - Reserpin
  - Nitrogliserin
  - Hidralazin
  - Ranitidin
  - Östrojen
- Oral kontraseptifler
- Diğer etkenler:
  - Kafa travması, yoğun hareketlilik, ağır egzersiz, aşırı yorgunluk vs

### **2.1.8. 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 (56). 'Biofeedback' hastaları kognitif davranışsal tedaviye dahil eden yararlı bir yöntemdir. Özellikle çocuklarda, gebe kadınlarda ve stresin tetikleyici olduğu hastalarda yararlıdır. Her ne kadar davranışsal girişimler önemli ise de, hastaların çoğunda asıl tedaviyi ilaçlar oluşturur.

Migrenin farmakolojik tedavisi akut (sonlandırıcı) veya önleyici (profilaktik) olabilir. Akut tedavi baş ağrısı başladıktan sonra geri çevirmeyi veya baş ağrısının ilerlemesini durdurmayı amaçlar. Önleyici 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. Spesifik olmayan ilaçlar migrende ve diğer ağrılı durumlarda görülen ağrının ve ilişkili semptomların kontrolünde kullanılırken, spesifik ilaçlar migren ve küme baş ağrısında etkilidir. Ancak baş ağrısı dışındaki diğer ağrı bozukluklarında etkili değildir. 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 (**Tablo 2.1**).

*Tablo 2.1. Migren atağı tedavisinde kullanılan ajanlar*

<b>Nonspesifik Farmakolojik Ajanlar</b>
Parasetamol
NSAİİ
Opiatlar
<b>Spesifik ajanlar</b>
Ergot Deriveleri (ergotamin, dihidroergotamin)
Triptanlar (Sumatriptan, Zolmatriptan, Eletritan, Rizatriptan, Naratriptan, Frovatriptan, Almotriptan)
<b>Yardımcı İlaçlar</b>
Benzodiazepinler, Antiemetikler

### **2.1.8.1. Migrende Atak Tedavisi**

#### **Nonspesifik Ajanlar**

#### **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 500-1000 mg, asetaminofen 1000 mg dozlarında kullanılması önerilmektedir (57). Bu ilaçlar tek başına ya da kombine olarak kullanılabilirler. Beraberinde antiemetik ya da gastrik motiliteyi arttırıcı ilaçların kullanımı atağı geçirmeye yardımcı olmaktadır.

Ancak migren atağının şiddeti ve ilaçlara yanıtının her atakta farklı olabileceği unutulmamalıdır. Kullanılan ilaçların yan etkileri dikkate alınmalı ve aşırı kullanımdan kaçınılmalıdır. Haftada 2–3 den fazla kullanım koruyucu tedaviye yönelim açısından uyarıcı olmalıdır (57).

### **Barbiturat Hipnotikler**

Bu grup ilaçların kullanımı yan etkileri göz önüne alınarak sınırlı tutulmalı ve yakından izlenmelidir. Diğer migren ilaçları yetersiz kaldığı durumlarda kullanılabilen ilaçlardır. Tek bir atakta hasta bir ya da iki tablet almalıdır ve atak başına alınan ilaç sayısı altı tableti geçmemelidir. En sık görülen yan etki sedasyon ve baş dönmesidir (57, 58).

### **Opiyoidler**

Diğer ilaçlar baş ağrısında yeterli değil ise basit analjeziklerle kombine olarak kodein kullanılabilir. Ayrıca sınırlıda olsa propoksifen, botorfanol, meperidin, morfin, hidromorfin, oksikodon gibi güçlü narkotik analjezikler sınırlı olarak kullanılabilir. Haftada ortalama 2 kezden fazla kullanılmamalıdır. istenmeyen yan etkisi sedasyondur (57, 58).

### **Spesifik Ajanlar**

#### **Ergot ve Dihidroergotamin**

Ergot ve ergot derivesi olan dihidroergotamin (DHE) orta ve şiddetli migren ataklarında kullanılmaktadır. Temel avantajları, ekonomik olması ve klinik deneyimin çok uzun yıllara dayanmasıdır. Dezavantajı sistemik etkilerinin olması ve doz hakkında kesin bir bilginin olmamasıdır. Rektal uygulanım oral uygulamıdan daha etkili olmaktadır. Ergotamin rektal ve oral formları DHE'in ise oral, sublingual, nasal, subkutan ve intravenöz formları vardır. Ergotamin 2 mg/gün, DHE im ve ya da iv formları maksimum 3 mg/gün, intranasal formları ise 4 mg/ gün olarak uygulanmaktadır (58).

## **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 (59, 60). 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. Subkutan formu 6 mg, nazal sprey formu 20 mg, tablet formu 25, 50, 100 mg olarak piyasada bulunmaktadır.<sup>58,59</sup> Hastaların % 80'inde, ilk sc dozundan sonra % 60'ında ise ilk oral dozdan sonra rahatlama olur ve üçte bir olguda baş ağrısı tekrar başlar. Bu tekrarlar ikinci bir sumatriptan dozuna ya da basit ya da kombine analjeziye yanıt verir. Zolmitriptan 2.5 ve 5 mg lık 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 oranının 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 bulduğu belirtilmektedir. Ağızda eriyen formu bulunmaktadır. Almotriptan 6.25 ve 12.5 mg lık dozlarda, Fravotriptan ise 2.5 mg tabletler halinde piyasaya verilmiştir (60).

## **Yardımcı İlaçlar**

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. Klorpromazin ve droperidol parenteral nöroleptiktir. Migren durumunda ya da dirençli migren olguların kontrolünde bu grup ilaçlarla başarı elde edilmiştir. Kortikostreoidler; oral ya da parenteral olarak kısa süreli uygulanımda önerilmektedir. 24 saat boyunca 6saate bir 100 mg metilprednizolon, ya da günde iki kez verilen oral 1.5–4 mg deksametazon yararlı bulunmuştur (58, 60).

### **2.1.8.2. Migrende Koruyucu Tedavi**

Hastada ağır fonksiyon kaybı (üç gün yada daha uzun süren ataklar), akut tedavi almasına engel durum (başarısızlık, kontrendikasyon, intolerans gibi), nadir görülen hemiplejik migren, uzamış aura ve migrenöz infarkt yada ataklar migren spesifik ajanlarla (ergot, triptan gibi) kontrol altında, ancak sık kullanım durumunda koruyucu tedaviye başvurulur. Koruyucu tedavi düşük dozda başlanmalı, etkinlik görülünceye kadar ya da yan etkiler ortaya çıkıncaya kadar doz arttırılmalıdır. Genellikle migren hastalarında diğer endikasyonlardan daha az doz gereksinimi duyulmaktadır. Etkin bir tedavi için protokolün 2–6 ay sürdürülmesi gerekmektedir. Etkinlik 4 haftadan sonra fark edilebilir. Koruyucu tedaviden fayda görmek için ilaç aşırı kullanımının olmadığından emin olunmalıdır. Ayrıca o sırada farklı amaçlar için kullanılan ilaçların başağrısı yan etkisi olup olmadığına dikkate edilmelidir (56, 58).

### **Betaadrenerjik Bloke Edici İlaçlar**

Bu grup baş ağrılarında sıkça kullanılmaktadır. 1. sırada yer alan ilaçlardandır. Propranalol, timolol, atenolol, metoprol, nadolol baş ağrısı koruyucu tedavisinde kullanılan başlıca beta blokerler içerisindedir. Propranalol ile tedavi 80–240 mg dozunda tolere edilebiliyorsa en az 2 ay sürdürmelidir. Başlıca yan etkileri bulantı, baş dönmesi, uykusuzluk, depresyon, yorgunluk olarak bildirilmektedir. Hipertansiyon, taşikardi, esansiyel tremoru ve koroner arter hastalığı varlığında monoterapi ile hem baş ağrısı hemde komorbit hastalık üzerine etkili olunabilir. Atriyo-Ventriküler blok, astım ve daiabetes mellitusta kullanılmamalıdır (60).

### **Amitriptilin ve Diğer Antidepresanlar**

Migren profilaksisinde, çok yaygın kullanılan bu grup etkinliğini pek çok karşılatırmalı çalışmada kanıtlamıştır. Yararları antidepresan etkilerinden

bağımsızdır. Akşamları alınan 10–150 mg dozunda amitriptilin, imipramin veya desipramin sık migren ataklarında yarar sağlayabilmektedir. Sersemlik, ağız kuruluğu, görmede bulanıklık aşırı terleme, gibi yan etkilere yol açabilir. Venlafaksin, sertralin, paroksetin, trazodon, doksepin bu başlık içerisinde yer alan diğer antidepresanlardır (60, 61).

### **Kalsiyum Kanal Blokerleri**

Migrende kısmi yararları vardır. Verapamil 80-120 mg gün 3 defa olmak üzere auralı migren frekansını azaltır, ancak aurasız migrende benzer etki göstermez. Flunarizin 5–10 mg/ gün dozlarında kullanılmaktadır. Uzun süre kullanımda ekstrapiramidal sistem yan etkilerine yol açabilir (60, 61).

### **Antiepileptik İlaçlar**

Valproat, topiramate ve gabapentin migren profilaksisinde kullanılmaktadır. Valproat 500–1500 mg/gün dozunda sedasyon, bulantı, kusma, alopesi, kilo alımına yol açmaktadır. Karaciğer toksisitesi, teratojenite ve ilaç intoksikasyonu açısından dikkatli olunmalıdır. Erdemoğlu ve rakadaşları tarafında n yapılan çalışmada, refrakter migren tedavisinde valproik asit 1250 mg/gün tedacisinin etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir (62). Topiramate 50–100 mg gün dozlarında, son çalışmalar ile migren baş ağrılarında etkin olduğu gözlenmiş bir nöromodülatördür. Parestezi, kilo kaybı emosyonel labilite, diare başlıca yan etkileri arasındadır. Böbrek taşı, psikoz, ruhsal tedavi öyküsü olan olgularda dikkat edilmelidir (58, 61).

### **Diğer ilaçlar**

Vit B2 (riboflavin) 400 mg/ gün, koenzim Q 10mg/ gün, feverfew 50–82 mg/ gün, östradiol (topikal jel) 1.5 mg /gün, botoks (tip A), atipik antipsikotikler (ketiapin, risperidon, olanzapin) migren profilaksisinde kullanılmakta olan diğer ajanlardır (60).

## 2.2. Menstruel Migren

### 2.2.1. MM'nin Tanımı ve Sınıflaması

Geçmişte, kabul edilen bir tanımının olmaması, MM'in tanı ve tedavisi ile ilgili güçlükler yaşanmasına neden olmuştur (63). Özbildirime dayanan veri toplama yöntemleri ve kullanılan anketler ile baş ağrısının ve baş ağrısı-menstruasyon ilişkisinin retrospektif olarak taranması, gerçek baş ağrısı deneyimini yansıtmayabilir. Bu nedenle, "Uluslararası Baş ağrısı Bozuklukları Sınıflaması" (The International Classification of Headache Disorders=ICHD) tarafından da vurgulandığı gibi, alınan öykünün yanı sıra hastaların günlük olarak doldurdıkları kartlardan elde edilen verilerle tanının onaylanması gerekmektedir (4).

ICHD, saf menstruel migren ve menstruasyon ilişkili migren olmak üzere iki özgül tanım içermektedir (38). Saf menstruel migren ve menstruasyon ilişkili migren tanımları, menstruasyonun 2 gün öncesi ile kanamanın 3. günü arasında gözlenen ve özel olarak kategorize edilmesi gereken bir migren grubunun varlığını gösteren çok sayıda çalışmaya dayanarak geliştirilmiştir (2, 3).

#### *Saf Menstruel Migren*

Aura eşlik etmez. Menstruel döngünün  $1\pm 2$ . günlerinde (-2 ile 3. günler arasında) ortaya çıkar. Menstruel döngülerin en az üçte ikisinde bu ataklar olmalıdır. Döngünün diğer günlerinde atak gözlenmez (38).

#### *Menstruasyon İlişkili Migren*

Aura eşlik etmez. Menstruel döngünün  $1\pm 2$ . günlerinde (-2 ile 3. günler arasında) ortaya çıkar. Menstruel döngülerin en az üçte ikisinde bu ataklar olmalıdır. Döngünün diğer günlerinde de, auranın eşikli ettiği veya etmediği migren atakları olabilir (38).

Bazı kadınlar tarafından migren atakları ile ovülasyonları arasında bir bağlantı olduğunu bildirilmesine karşın, epidemiyolojik çalışmalarda böyle bir bağlantının varlığı gösterilememiştir (3).

### **2.2.2. Menstruel Migrenin Epidemiyolojisi**

Genel popülasyondaki ve uzman kliniklere başvuran migren baş ağrısı yaşantısı olan kadınların % 50'sinden fazlası, migren ile menstruasyon arasında bir bağlantı olduğunu bildirmektedir. Menstruel migren, genel popülasyonun % 3'ünde gözlenir (3, 6, 64). Menstruel döngü sırasında ortaya çıkan migrenin pik insidansı, menstruasyonun birinci gününden hemen önceki günde ve sonraki güne karşılık gelir (3, 11, 65). Menstruel atakları olan kadınların çoğunda ayın diğer günlerinde de ataklar olabilir ("menstruasyon ilişkili" migren) (2, 38). Migreni olan kadınların % 10'undan azında ise menstruel döngünün diğer günlerinde başka bir migren atağı ortaya çıkmaz ("saf" menstruel migren) (3, 38, 65, 66). MM açısından önemli sayılacak diğer bir durum; prepubertal kız ve erkeklerde prevalansı % 4 olan migrenin, puberte sonrasında kızlarda belirgin bir yükselme göstererek % 18'e, erkeklerde ise % 6'ya yükselmesidir (67, 68).

### **2.2.3. Menstruel Migrenin Etyopatogenezi**

Seks steroidleri ile migren arasındaki ilişkiler, tanı ve tedavideki ilerlemelere katkı sağlayacak önemli noktalardan biridir. Migren'de östrojen reseptör 1 (ESR1) geninin rolünü araştıran çalışmalar, G594A SNP'nin A alleli ile migren arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir (69). Ek olarak, progesteron reseptöründe (PGR) PROGINS insersiyosu sıklığının migren ile ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir (70). Hem PGR, hem de ESR1 risk allelerini taşıyan kadınlarda migren görülme olasılığı 3.2 kat fazladır. Bu etki, bu allelerin bağımsız olarak hastalığa yatkınlaştırıcı etkilerinden daha büyüktür. Bu bağlamda, MM'i olan kadınlarda bu ilişkilerin daha güçlü olabileceği yorumu yapılabilir (71). Hayvan çalışmaları migrende, nöral işlevlerin östrojen tarafından modüle edilmesindeki anormalliklerin östrojenin gen regülasyonu ile membran etkisi arasındaki uyumsuzluktan kaynaklandığını ileri sürmektedirler (72). Yüksek östrojen düzeylerinin gözlemlendiği fazlarda artan nöronal eksitabilitenin, beyin korteks ve nosiseptif sistemdeki homeostatik gen regülasyonu ile dengelendiği varsayılmaktadır. Menstruasyon ile birlikte östrojende "çekilme" olduğunda, östrojenin homeostatik gen regülasyonuna katkısı ortadan kalktığı için hücre

membranında non-nükleer mitojen aktivasyonla hipereksitabilite oluşmakta ve nöronlar kolayca tetiklenerek migren ataklarına neden olmaktadır (71).

Östrojen ile serotonin arasındaki ilişki, araştırmaların odaklandığı diğer bir konudur. Perimenstruel triptan profilaksisinin yararlı olmasının altında yatan mekanizmalar, tam olarak açıklanamamıştır. Seks steroidleri, beyinde, spinal korda ve periferel sinirlerde nörotransmisyonu modüle etmekte ve diğer nörotransmitterlerin reseptör aktivitelerini etkilemektedirler (örneğin, serotonerjik sistem). Östrojenin, serotoninin üretilmesini artırdığı, yıkımını ve geri alımını azalttığı ileri sürülmektedir. Progesteron yokluğunda, östrojen çekilmesi migreni tetikleyebilirken, progesteronun  $\gamma$ -amino bütirik asit (GABA)erjik aktivitesinin ağrı ve ağrı algısını modüle etmesi de olasıdır (71).

Diğer bir varsayıma göre; östrojen ve progesteronun çekilmesinin ardından endometriumdaki dökülür ve prostaglandinler serbestleşerek dolaşıma geçer; bu durum, endometriumda vazokonstrüksiyona neden olur ve endometrial hücreler zarar görür. Buna bağlı olarak prostaglandin sentezi devam eder. Aşırı miktarda prostaglandinin dolaşıma geçmesi ile menoraji ve/ veya dismenore ile ilişkili baş ağrısı ve kusma ortaya çıkar (73).

#### **2.2.4. Menstruel Migrenin Klinik Özellikleri**

Menstruel döngünün (MD) diğer bir zamanında auralı migren atakları izlenebile, menstruel ataklar neredeyse her zaman aurasız olarak ortaya çıkar. Menstruasyon ilişkili migreni olan kadınların menstruel migren atakları, döngünün diğer zamanlarındaki ataklara göre daha şiddetli, günlük aktiviteyi daha belirgin şekilde etkileyen, semptomatik tedaviye daha az yanıt veren ataklardır (8-10).

Bazı araştırmacılar, premenstruel disforik bozukluk (PMDB) ile menstruel migren arasında bir ilişki olduğunu savunmaktadırlar. PMDB, geç luteal fazda ortaya çıkar, menstruasyonla sonlanır ve sadece ovülasyonun varlığında gözlenebilir. MM, MD'nin geç luteal fazında ve menstruasyon sırasında ortaya çıkar ve ovülasyon yokluğunda da gözlenebilir. MM ile PMDB arasındaki ilişkinin güçlü olmadığını gösteren bir araştırma da vardır (74). Endometriozisi olan migren hastalarının, migren ataklarının endometriozisi olmayanlara göre daha sık ve günlük aktiviteyi daha belirgin şekilde etkileyen ibr karaktere sahip olduğu bulunmuştur (75).

## 2.2.5. Menstruel Migrenin Tedavisi

### *Akut Tedavi*

MM'nin akut tedavisi, nonmenstruel atakların tedavisinden farklı değildir ve akut tedavide anlajeziklerin tek başına veya prokinetik antiemetikler, NSAİİ, ergo türevleri ve triptanlar ile kombine kullanımı önerilmektedir (76).

Menstruasyon ilişkili migren ile nonmenstruel migren tedavisinde; asetaminofen, aspirin ve kafein kombinasyonunun karşılaştırıldığı, “çift-kör”, “randomize”, “plasebo kontrollü” ve “tek doz” uygulanan üç çalışmada, iki grubun ağrı yanıtları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (77). MD'nin -2 ile 4. günleri arasında ortaya çıkan migren ataklarının tedavisinde, tek doz 50 ve 100 mg sumatriptanın; hem ilk iki saat içinde, hem de 2-24 saat arasında ağrının dindirilmesinde plaseboya üstün olduğu gösterilmiştir (78). Diğer bir çalışmada, son üç menstruel döngüsünün ikisinde, menstruasyon kanamasından 3 gün önce başlayan 8 günlük pencere dönemi içinde migren atağı olan kadınlarda, sumatriptan tedavisi verildikten sonraki ilk 4 saat içinde ağrıya iyileşme bildirenlerin oranının plasebo verilenlerin oranından anlamlı yükseklik gösterdiği bulunmuştur (79). MD'nin -3 ile +5. günleri arasında migren atağı olan kadınlarla yapılan bir çalışmada ise, zolmitriptanın plaseboya üstün olduğu saptanmıştır (80). Naratriptan da, MD'nin -2 ile +4. günleri arasında ortaya çıkan migren ataklarının akut tedavisinde, 4 saat içinde ağrının dindirilmesi açısından plaseboya üstün bulunmuştur (81). Almotriptan tedavisinin etkinliğinin değerlendirildiği, 275 kadının 506 migren atağının tedavisi için girişimde bulunulan bir çalışmada; almotriptanın menstruel ve non menstruel ataklardaki etkinliği arasında anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir (7). ICHD-II menstruel migren hastalarıyla değerlendirildiği, prospektif, randomize, çift-kör ve plasebo kontrollü iki çalışmada Rizatriptanın 2 saat içinde ağrı dindirme ve 24 saat içinde gecikmiş ağrı dindirmede etkili olduğu bildirilmiştir (82).

### *Perimenstruel Proflaksi*

Akut tedavi girişimleri, günlük aktivitelerin MM'den olumsuz etkilenmesini engel olmuyorsa, ataklar baş etmek amacıyla, perimenstruel veya sürekli proflaksi seçeneği akla getirilmelidir. Hastalar, migren tipi, menstruel düzen, diğer menstruel sorunlar ve kontrasepsiyon gerekliliği açısından değerlendirilmelidir. Kısa süreli proflaktik stratejiler, ilaçların gereksinim durumunda kullanılması ve buna bağlı

olarak potansiyel yan etki risklerinin azalması nedeniyle avantajlıdır. Ancak, randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen veriler de sınırlıdır. Perimenstruel profilaksi için önerilen hormon ve ilaçların hiçbirinin, MM tedavisinde kullanım onayı yoktur (71).

MM'de, naproksen'in (550 mg) günde bir veya iki kez olmak üzere perimenstruel kullanımının sınırlı bir etkinliğe sahip olduğu bildirilmiştir (83-85). Yakın zamanda yapılmış açık etiketli bir çalışmada ise, günlük 550 mg naproksenin, MM profilaksisinde etkili olduğu gösterilmiştir (73).

Luteal faz östrojen düzeylerini devam ettirecek şekilde östrojen tedavisi uygulanması, menstruel atakları önleyebilmektedir (86-88). Ancak, östrojenin düşük dozları etkili değildir (89, 90). Östrojen desteği, endojen östrojendeki yükselme beklenmeden kesilirse, östrojen kesilmesine bağlı migren atağı ortaya çıkar (86, 91).

Frovatriptan, naratriptan, sumatriptan ve zolmitriptanın perimenstruel profilaksisinde etkin olduğunu gösteren çalışmalar vardır (92-96). Perimenstruel migren profilaksisinin, iyi bir şekilde tolere edilmesi ve tedavi uyumunun yüksek olması dikkat çekicidir. Naratriptan ile "tedavisi sonrası" (Post-treatment) migren gözlenmesine karşın, frovatriptan kullanımından sonra böyle bir tablo ile karşılaşılmamıştır (13, 97). Ek olarak, frovatriptan ile transdermal östrojen ve naproksen sodyumun MM profilaksisindeki etkinlikleri açısından karşılaştırıldıkları bir çalışmada, frovatriptanın diğer iki ajandan daha etkili olduğu bildirilmiştir (98).

Kombine hormonal kontraseptiflerin MM tedavisinde kullanımı, klinik çalışmalardan daha çok klinik pratikten elde edilen sınırlı bilgilere dayanmaktadır. MD'sü düzensiz olan veya doğum kontrolü gereken hastalar için yararlı olabilir (99, 100). Sadece progesteron içeren preparatlar ovülasyona engel olmamakta ve MM tedavisinde yer almamaktadır (101).

Gonadotropin serbestleştirici hormon analoglarının, östrojen eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkan sıcak basması gibi yan etkileri nedeniyle kullanımı sınırlanmaktadır (102). Bu ajanların kemik yoğunluğu üzerine olumsuz etkilerinin olduğu unutulmamalı ve kemik densitometri ölçümleri yapılmaksızın 6 aydan daha uzun süre kullanılmamalıdır. Kemik yoğunluğu üzerine olumsuz etkilerin giderilmesi amacıyla, kombine östrojen/progesteron preparatları kullanılabilir (103, 104).

Farmakolojik ajanlar dışındaki öneriler, yaşam tarzı değişiklikleri ve migren tetikleyicilerden özellikle menstruel dōngünün başında ve menstruasyon sırasında kaçınmak şeklinde özetlenebilir (105).



### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1. Çalışma Grubunun Seçimi

Çalışmaya Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Baş Ağrısı polikliniğinde Mayıs 2009 ile Ocak 2010 tarihleri arasında yapılan çalışmaya 32 aurasız migren ve 31 menstruel migreni olan kadın hasta dahil edildi. Her iki grup yaş ve cinsiyet açısından benzer özellikteydi.

Çalışmaya dahil edilme ölçütleri:

1. Hasta ve kontrol grubunun 20 ile 45 yaşları arasında ve düzenli menstruel siklusları olan bayanlardan oluşması,
2. Baş ağrısının (migren ve MM) IHS 2004 tanı ölçütlerine uygun olması,
3. MM grubunda, migren ataklarının premenstruel dönem (-2. gün) veya premenstruel dönem ile birlikte postmenstruel dönemde (+2. gün) ortaya çıkması,
4. İki gruptaki bireylerin sistemik, nörolojik ve psikiyatrik belirlenmiş herhangi bir hastalığının olmaması ve bu nedenlerle herhangi bir tedavinin alınmamış olması,
5. İki gruptaki bireylerin son üç aylık periyod içinde migren atakları için herhangi bir profilaksi tedavisi almamış olması.

Çalışmadan dışlama ölçütleri:

1. 20 yaş altı ve 45 yaş üzerinde olmak, düzensiz adet siklusları olan, amenoreli, gebe, gebe kalmak isteyen, laktasyon veya menapozda olanlar,
2. Sistemik, nörolojik ve psikiyatrik belirlenmiş herhangi bir hastalığı olanlar ve bu nedenle tedavi görenler,
3. Hasta grup için IHS 2004 (migren ve MM) ölçütlerine uygun olmayan baş ağrısı olanlar,
4. Hasta ve kontrol grubu bayanlarda son üç ay içinde profilaktik tedavi alanlar.

Migren ve MM hastalarının ayrıntılı anamnez ve nörolojik muayeneleri yapılarak sistemik veya nörolojik ek herhangi bir rahatsızlıkları olmadığı saptandı. Migren ve menstruel migren tanısı, IHS 2004 tanı ölçütlerine göre konuldu. Migren

ve MM grubundaki hastaların aylık menstruel siklusları düzenli olup, menstruel siklusları düzensiz hastalar çalışmadan çıkartıldı.

### **3.2. Değerlendirme gereçleri**

#### **Sosyodemografik ve Klinik Özellikler Veri Formu (EK I)**

Çalışmaya katılanların, yaş, medeni durum, eğitim süresi ve çalışma durumları; migren atağı sırasındaki baş ağrısı şekli, süresi, lokalizasyonu, ağrının günlük aktiveteye etkisi, ağrının genellikle günün hangi bölümünde (sabah, akşamüstü, gece) başladığı ve diğer semptomlar, ağrıyı rahatlatan ve ortaya çıkartan faktörler, ailede baş ağrısı öyküsü, özgeçmiş, akut atak sırasında ve proflaktik olarak ilaç kullanımı öyküsü ve baş ağrısı dışında bedenin diğer bölümlerinde ağrı varlığı bu form yardımıyla sorgulandı. Baş ağrısı şiddeti, Vizüel Analog Skaladan (VAS) elde edilen puanlar ile hafif (1-3 puan), orta (4-5 puan), ağır (6-7 puan) ve çok ağır (8-10 puan) şeklinde derecelendirildi.

#### **Migren Yeti Yitimi Değerlendirme Ölçeği (The Migraine Disability Assesment Scale-MIDAS) (EK II)**

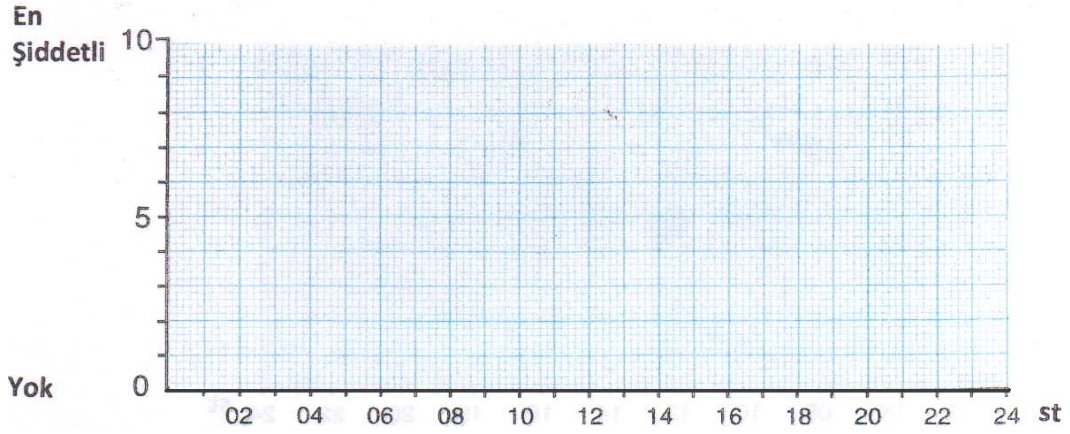
Hastalara MIDAS testi verilerek, her hasta için MIDAS skoru, baş ağrısı olan toplam gün sayısı, atak sıklığı ve yeti yitimi belirlendi. Baş ağrısının şiddeti, hastalar tarafından 0 ile 10 puan arasında puanlandırılarak değerlendirildi. MIDAS toplam puanı, 0-5 arasında ise “Derece I”, 6-10 arasında ise “Derece II”, 11-20 arasında ise “Derece III” ve  $\geq 21$  ise “Derece IV” olarak kategorize edildi.

Sosyodemografik ve klinik özellikler veri formu ve MIDAS değerlendirilmesi çalışmanın başında yapıldı.

#### **Semptom Şiddetinin Zamana Göre Değişiminin Değerlendirilmesi**

Hastanın ardışık 3 migren atağı için, ilaçsız ilk atak, 2. atakta verilen naproksen sodyum 750 mg ve 3. atakta verilen frovatriptan 2.5 mg oral tedavilerinin semptomların üzerine etkilerini saptamak amacıyla, x ekseni üzerinde saatlerin (2’şer saat) ve y ekseni üzerinde 0 ile 10 puan arasında (VAS) puanlanmak üzere semptom şiddetinin yerleştirildiği koordinat sistemi ile baş ağrısı, fotofobi, fonofobi, allodini, bulantı, kusma ve vertigo semptomları değerlendirildi. Hastaların, atakları

başladıktan sonra ikişer saatte bir semptom şiddetlerini 0 ile 10 puan arasında değerlendirdikler koordinat sisteminde, işaretlenen ardışık çift saatlere ait noktalar doğrusal olarak birleştirildi. Her iki saatlik dilimler için elde edilen dörtgenlerin alanları toplanarak her üç tedavi durumundaki o semptomu ait EAA hesaplandı (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Semptom şiddetinin zamana göre değişimini değerlendirmek amacıyla kullanılan koordinat sistemi

### 3.3. İstatistiksel Analizler

Migren ve MM grubun, migren atağı ilaçsız ilk atak, naproksen sodyum 750 mg ve frovatriptan 2.5 mg tek doz tedavisine yanıt ile oluşan eğri altı alanları her bir semptom için karşılaştırıldı. Ek olarak, her grubun bu üç durum için elde edilen her bir semptomunun EAA'ları da ikili olarak karşılaştırıldı (örneğin MM grubu için; ilaçsız ilk atak ile naproksen sodyum tedavisi sırasında elde edilen EAA'larının karşılaştırılması). EAA'lar tesbit edildi. İlk analizde, birinci, ikinci ve üçüncü ataklar arasındaki farklılığa bakıldı. İkinci analizde, MM ile migren hastaları arasındaki, her bir ataktaki EAA'ları değerlendirildi.

Tüm veriler (kategorik ve sayısal) Statistical Package for Social Science (SPSS) Windows version 12.0 (Chicago IL, USA version) yazılımı kullanılarak değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde şeklinde ifade edildi. Kategorik değişkenlerin gruplardaki frekansları arasında fark olup olmadığı "Pearson Ki-kare testi", "Yates Ki-kare Testi" ve "Fischer Exact Test" ile değerlendirildi. Grupların ortalamaları parametrik varsayımlar karşılandığı için "Student t testi" ve "Tek Yönlü Varyans Analizi" (One-way ANOVA) ile karşılaştırıldı. p değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

**Tablo 4.1.** Çalışmaya katılan bireylerin, migren ve menstruel migren gruplarının yaşları (Ort±SS)

YAŞ				p
	TÜM BİREYLER (N=63)	MİGREN (n=32)	M. MİGREN (n=31)	
YAŞ	31.74±6.88	31.22±7.20	32.30±6.59	0.452

Çalışmaya katılan bireylerin yaşlarının ortalaması 31.74±6.88 yıldır. Migren grubundaki bireylerin yaş ortalaması 31.22±7.20, MM grubundaki bireylerin yaş ortalaması 32.30±6.59 yıldır. İki grubun yaş ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark yoktu (p=0.452). (**Tablo 4.1**).

**Tablo 4.2.** Çalışmaya katılan bireylerin, medeni durum, eğitim durumu ve mesleklerine göre dağılımı

		N	% N
MEDENİ DURUM	BEKAR	13	20.6
	EVLİ	50	79.4
EĞİTİM DURUMU	İLKOKUL M.	16	25.4
	ORTAOKUL M.	6	9.5
	LİSE M.	10	15.9
	ÜNİ. M.	31	49.2
MESLEK	ÇALIŞMIYOR	42	66.7
	ÇALIŞIYOR	21	33.3

Katılımcıların 13'ü (% 20.6) bekar, 50'si (% 79.4) ise evliydi. Bireylerin eğitim durumları incelendiğinde; 16'sının (% 25.5) ilkokul, 6'sının (% 9.5) ortaokul, 10'u (% 15.9) lise, 31'inin (% 49.2) de üniversite mezunu olduğu belirlendi. Çalışmaya katılan bireylerden 42'si (% 66.7) çalışmıyordu (**Tablo 4.2**).

**Tablo 4.3.** Çalışmaya katılan bireylerin, migren ve menstruel migren gruplarının ağrı şiddeti, baş ağrısı süresi ve atak sıklığı değerleri (Ort±SS).

AĞRI ÖZELLİKLERİ				p
	TÜM BİREYLER (N=63)	MİGREN (n=32)	M. MİGREN (n=31)	
AĞRI ŞİDDETİ (VAS)	3.46±0.62	3.59±0.50	3.32±0.70	0.081
BAŞ AĞRISI SÜRESİ (Yıl)	6.69±4.16	5.94±4.05	7.44±5.11	0.201
ATAK SIKLIĞI (Gün/Ay)	3.39±2.32	3.69±2.42	3.10±2.23	0.317

Çalışmaya katılan tüm bireylerin ağrı şiddeti ortalaması 3.46±0.62, baş ağrısı süresi (yıl) ortalaması 6.69±4.16, atak sıklığı (gün/ay) ortalaması 3.39±2.32 idi. Migren grubundaki bireylerin ağrı şiddeti ortalaması 3.59±0.50, MM grubundaki

bireylerin ağrı şiddeti ortalaması  $3.32 \pm 0.70$  idi. İki grubun ağrı şiddeti ortalamaları arasında fark yoktu ( $p=0.081$ ). Migren grubundaki bireylerin baş ağrısı süresi  $5.94 \pm 4.05$  yıl, MM grubundakilerin baş ağrısı süresi  $7.44 \pm 5.11$  yıldır. İki grubun baş ağrısı süreleri arasında fark yoktu ( $p=0.201$ ). migren grubundaki bireylerin atak sıklığı  $3.69 \pm 2.42$  gün/ay, MM grubundaki bireylerin atak sıklığı  $3.10 \pm 2.23$  gün/aydır (**Tablo 4.3**).

**Tablo 4.4.** Çalışmaya katılan bireylerin ağrı şiddeti ve ağrı süresi kategorizasyonlarına göre dağılımı

		N	% N
AĞRI ŞİDDETİ (VAS)	ORTA (4-5)	1	1.6
	AĞIR (6-7)	30	47.6
	ÇOK AĞIR (8-10)	32	50.8
AĞRI SÜRESİ	4-12 ST	20	31.7
	12-24 ST	43	68.2

Çalışmaya katılan tüm bireylerin ağrı şiddetleri kategorik olarak değerlendirildiğinde; bireylerden 1'inin (% 1.6) orta şiddette, 30'unun (% 47.6) ağır şiddette, 32'sinin (% 50.8) çok ağır şiddette ağrıları olduğu bulundu. Bireylerin 20'si (% 31.7) 4-12 saat, 43'ü (% 68.2) 12-24 saat süren ağrıları olduğunu bildirdiler (**Tablo 4.4**).

**Tablo 4.5.** Çalışmaya katılan bireylerin ağrı şekli ve ağrı lokalizasyonuna göre dağılımları

		N	% N
AĞRI ŞEKLİ	ZONKLAYICI	63	100
AĞRI LOKALİZASYONU	TEK YANA SINIRLI	31	49.2
	BİR TARAFTA DAHA BELİRGİN	23	36.5
	İKİ YANDA EŞİT	4	6.3
	ŞAKAKLARDA	4	6.3
	DİĞER	1	1.6

Çalışmaya katılan bireylerin tümünün zonklayıcı baş ağrıları olmaktadır. Bireylerin 31'inin (% 49.2) tek yana sınırlı, 23'ünün (% 36.5) bir tarafta daha belirgin, 4'ünün (% 6.3) iki yanda eşit, 4'ünün (% 6.3) şakaklarda yerleşen ağrıları olduğu öğrenildi (**Tablo 4.5**).

**Tablo 4.6.** Çalışmaya katılan bireylerin ağrının günlük aktiviteyi etkilemesine ve gün içinde başlangıç saatine göre dağılımları

		N	% N
GÜNLÜK AKTİVİTEYE ETKİ (GAE)	GAE'yi Etkilemeyen Hafif Ağrı	2	3.2
	GAE'yi Kısmen Etkileyen Orta Derecede Ağrı	13	20.6
	GAE'yi Etkileyen Şiddetli Ağrı	48	76.2
GÜN İÇİ BAŞLANGIÇ SAATİ	SABAH	29	46.0
	AKŞAM ÜSTÜ	15	23.8
	GECE	3	4.8
	ÖZELLİK YOK	16	25.4

Katılımcıların 2'sinin (% 3.2) GAE'yi etkilemeyen hafif, 13'ünün (% 20.6) GAE'yi kısmen etkileyen orta derecede, 48'inin (% 79.2) GAE'yi etkileyen şiddetli ağrıları olmaktadır. Bireylerin 29'unun (% 46.0) baş ağrıları sabah, 15'inin (% 23.8) akşam üstü, 3'ünün (% 4.8) baş ağrıları gece başlamaktaydı (**Tablo 4.6**).

**Tablo 4.7.** Çalışmaya katılan bireylerin özgeçmiş özelliklerine göre dağılımları.

		N	% N
ÖZGEÇMİŞ	ÖZELLİK YOK	40	63.5
	TAŞIT TUTMASI	11	17.5
	HORLAMA	6	9.5
	HT	1	1.6
	DEPRESYON	5	7.9

Katılımcıların 11'inin (% 17.5) taşıt tutması, 6'sının (% 9.5) horlama, 1'inin (% 1.6) HT ve 5'inin (% 7.9) depresyon öyküsü vardı (**Tablo 4.7**).

**Tablo 4.8.** Çalışmaya katılan bireylerin ağrının akut döneminde ve profilaktik olarak ilaç kullanımlarına göre dağılımları.

		N	% N
AKUT DÖNEMDE KULL. İLAÇLAR	YOK	24	38.7
	BASİT ANALJEZİKLER	32	51.6
	KOMBİNE ANALJEZİKLER	4	6.5
	TRİPTANLAR	2	3.2
PROFLAKTİK İLAÇ KULL.	YOK	63	100

Akut dönemde, katılımcılardan 32'si (% 38.7) basit analjezik, 4'ü (% 6.5) kombine analjezik ve 2'si (% 3.2) triptan kullanmaktaydı. Proflaktik ilaç kullanan yoktu (**Tablo 4.8**).

**Tablo 4.9.** Çalışmaya gruplarındaki bireylerin MİDAS puan derecelendirmelerine göre dağılımları

MİDAS DERECELENDİRME	MİGREN	M. MİGREN
	N (% N)	N (% N)
DERECE II (6-10)	3 (9.4)	1 (3.2)
DERECE III (11-20)	6 (18.8)	4 (12.9)
DERECE IV (21+)	23 (71.9)	26 (83.9)

MİDAS derecelendirmesine göre; bireylerin 4'ü (% 6.5) derece II, 10'u (% 16.1) derece III ve 48'i (% 77.4) derece IV kategorisine girmektedir (**Tablo 4.9**).

**Tablo 4.10.** Çalışmaya katılan bireylerde baş ağrısına eşlik eden semptomların dağılımları

		N	% N
FOTOFOBI	YOK	10	15.9
	VAR	53	84.1
FONOFOBI	YOK	12	19.0
	VAR	51	81.0
BULANTI	YOK	4	6.3
	VAR	59	93.7
KUSMA	YOK	39	61.9
	VAR	24	38.1
BAŞ AĞRISININ AKTİVİTEYLE ARTIŞI	YOK	23	36.5
	VAR	40	63.5
KOKUDAN RAHATSIZ OLMA	YOK	31	49.2
	VAR	32	50.8
VERTİGO	YOK	49	77.8
	VAR	14	22.2

Bireylerin 53'ü (% 84.1) fotofobi, 51'i (% 81.0) fonofobi, 59'u (% 93.7) bulantı, 24'ü (% 38.1) kusma, 40'ı (% 63.5) baş ağrısında aktiviteyle artış, 32'si (% 50.8) kokudan rahatsız olma, 14'ü (% 22.2) vertigodan yakınmaktaydı (**Tablo 4.10**).

**Tablo 4.11.** Çalışmaya katılan bireylerin ilaçsız ilk atak sırasında elde edilen EAA'lar

	İLAÇSIZ İLK ATAK (İİA)			P
	TÜM BİREYLER (N=63)	MİGREN (n=32)	M. MİGREN (n=31)	
BAŞ AĞRISI	136.62±32.90	139.00±33.28	134.16±32.87	0.560
FOTOFOBİ	90.25±43.93	97.47±45.09	82.81±42.13	0.190
FONOFOBİ	75.13±54.67	75.19±55.02	75.07±55.21	0.990
ALLODİNİ	105.51±48.63	105.50±51.85	105.52±43.70	0.990
BULANTI	100.75±48.07	103.88±47.05	97.52±49.66	0.660
KUSMA	8.60±31.10	8.56±31.18	8.65±31.53	0.990
VERTİGO	12.29±35.38	12.09±35.41	12.48±35.93	0.970

Migren grubu ile MM grubunun ilaçsız ilk atağı sırasındaki baş ağrısı (p=0.560), fotofobi (p=0.190), fonofobi (p=0.990), allodini (p=0.990), bulantı (p=0.660), kusma (p=0.990) ve vertigo (p=0.970) EAA'ları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (**Tablo 4.11**).

**Tablo 4.12.** Çalışmaya katılan bireylerin migren atağının naproksen sodyum ile tedavisi sırasında elde edilen EAA'lar

	NAPROKSEN SODYUM TEDAVİSİ (NSAİİ)			P
	TÜM BİREYLER (N=63)	MİGREN (n=32)	M. MİGREN (n=31)	
BAŞ AĞRISI	100.83±34.86	114.09±31.82	87.13±32.91	<b>0.002*</b>
FOTOFOBİ	70.33±38.71	76.22±40.51	64.26±36.42	0.220
FONOFOBİ	64.11±40.07	67.34±41.33	60.77±39.12	0.520
ALLODİNİ	72.13±44.20	69.94±48.58	74.39±39.86	0.690
BULANTI	74.67±42.75	85.16±45.04	63.84±37.96	<b>0.047*</b>
KUSMA	4.37±21.36	2.88±12.62	5.90±27.81	0.590
VERTİGO	5.00±17.06	0.75±4.24	9.39±23.31	0.051

Naproksen sodyum tedavisi verilen migren grubunun baş ağrısı (p=0.002) ve bulantı (p=0.047) EAA'larının, aynı tedaviyi alan MM grubu EAA'larından daha yüksek olduğu bulundu. Migren grubunun vertigo EAA'nın MM grubunun EAA'nından düşük olduğu; bu farkın anlamlılığa eğilimli olduğu izlendi (p=0.051). Migren grubu ie MM grubunun naproksen sodyum tedavisi sırasındaki fotofobi,



fonofobi, allodini ve kusma EAA'ları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (**Tablo 4.12**).

**Tablo 4.13.** Çalışmaya katılan bireylerin migren atağının frovatriptan ile tedavisi sırasında elde edilen EAA'lar

	FROVATRIPTAN TEDAVİSİ (TRİPTAN)			p
	TÜM BİREYLER (N=63)	MİGREN (n=32)	M. MİGREN (n=31)	
BAŞ AĞRISI	70.83±28.73	79.00±28.58	62.39±26.79	<b>0.020*</b>
FOTOFOBİ	43.43±25.44	48.72±25.45	37.97±24.65	0.090
FONOFOBİ	36.63±24.83	43.69±24.64	29.35±23.22	<b>0.021*</b>
ALLODİNİ	49.83±29.52	49.91±34.97	49.74±23.19	0.990
BULANTI	49.19±31.57	58.31±31.12	39.77±29.63	<b>0.019*</b>
KUSMA	1.08±8.57	2.13±12.02	-	0.330
VERTİGO	1.68±8.13	-	3.42±11.42	0.110

Frovatriptan kullanımı sırasında, migren grubunun baş ağrısı (p=0.020), fonofobi (p=0.021) ve bulantı (p=0.019) semptomlarının EAA'larının, MM grubunun EAA'larından daha yüksek olduğu saptandı. Migren grubu ile MM grubunun frovatriptan tedavisi sırasında elde edilen fonofobi, allodini, kusma ve vertigo EAA'ları arasında anlamlı fark yoktu (**Tablo 4.13**).

**Tablo 4.14.** Migren ve MM gruplarının ilaçsız ilk atak, naproksen sodyum ve frovatriptan tedavileri ile elde edilen EAA'larının grup içinde karşılaştırılmasına ait anlamlılık değerleri

	MİGREN (n=32)			M. MİGREN (n=31)		
	İİA-NSAİİ	NSAİİ-TRİPTAN	İİA-FFT	İİA-NSAİİ	NSAİİ-TRİPTAN	İİA-FFT
BAŞ AĞRISI	<b>0.008*</b>	<b>&lt;0.001*</b>	<b>&lt;0.001*</b>	<b>&lt;0.001*</b>	<b>&lt;0.001*</b>	<b>&lt;0.001*</b>
FOTOFOBİ	<b>0.004*</b>	<b>&lt;0.001*</b>	<b>&lt;0.001*</b>	<b>0.011*</b>	<b>&lt;0.001*</b>	<b>&lt;0.001*</b>
FONOFOBİ	0.440	<b>&lt;0.001*</b>	<b>&lt;0.001*</b>	0.330	<b>&lt;0.001*</b>	<b>&lt;0.001*</b>
ALLODİNİ	<b>0.001*</b>	<b>0.004*</b>	<b>&lt;0.001*</b>	<b>&lt;0.001*</b>	<b>&lt;0.001*</b>	<b>&lt;0.001*</b>
BULANTI	<b>0.009*</b>	<b>&lt;0.001*</b>	<b>&lt;0.001*</b>	<b>&lt;0.001*</b>	<b>&lt;0.001*</b>	<b>&lt;0.001*</b>
KUSMA	0.360	0.320	0.290	0.370	0.250	0.140
VERTİGO	0.840	0.320	0.630	0.380	<b>0.030*</b>	0.110

Migren grubunun ilaçsız ilk atak sırasındaki baş ağrısı EAA'nın naproksen sodyum tedavisi sırasındaki baş ağrısı EAA'ından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p=0.008). Migren grubunun tedavisiz ilk atak fonofobi EAA'ı, naproksen sodyum tedavisi sırasındaki fonofobi EAA'ından anlamlı düzeyde

yüksekti ( $p=0.004$ ). Migren grubunda, ilaçsız ilk atak sırasındaki fonofobi EAA'ı ile naproksen sodyum tedavisi ile elde edilen fonofobi EAA'ı arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0.440$ ). Migren grubunun ilaçsız ilk atak sırasındaki allodini ( $p=0.001$ ) ve bulantı ( $p=0.009$ ) EAA'ları, naproksen sodyum tedavisi sırasındaki EAA'larından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. Migren grubunda, ilaçsız ilk atak ile naproksen sodyum tedavisi sırasındaki kusma ( $p=0.360$ ) ve vertigo ( $p=0.840$ ) EAA'ları arasında anlamlı farklılık saptanmadı (**Tablo 4.14**).

MM grubunun ilaçsız ilk atak sırasındaki baş ağrısı ( $p<0.001$ ), fotofobi ( $p=0.011$ ), allodini ( $p<0.001$ ), bulantı ( $p<0.001$ ) EAA'larının naproksen sodyum tedavisi sırasındaki EAA'larından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulundu. Bu grupta, ilaçsız ilk atak ile naproksen sodyum tedavisi sırasındaki fonofobi ( $p=0.330$ ), kusma ( $p=0.370$ ) ve vertigo ( $p=0.380$ ) EAA'ları arasında anlamlı farklılık saptanmadı (**Tablo 4.14**).

Migren grubunun naproksen sodyum tedavisi sırasındaki baş ağrısı ( $p<0.001$ ), fotofobi ( $p<0.001$ ), fonofobi ( $p<0.001$ ), allodini ( $p=0.004$ ) ve bulantı ( $p<0.001$ ) EAA'larının frovatriptan tedavisi sırasındaki EAA'larından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulundu. Bu grupta naproksen sodyum tedavisi sırasında elde edilen kusma ve vertigo EAA'ları ile frovatriptan tedavisi ile elde edilen kusma ( $p=0.320$ ) ve vertigo ( $p=0.320$ ) EAA'ları arasında anlamlı fark yoktu (**Tablo 4.14**).

MM grubunun naproksen sodyum tedavisi sırasındaki baş ağrısı ( $p<0.001$ ), fotofobi ( $p<0.001$ ), fonofobi ( $p<0.001$ ), allodini ( $p<0.001$ ), bulantı ( $p<0.001$ ) ve vertigo ( $p=0.0030$ ) EAA'ları, frovatriptan tedavisi sırasındaki EAA'larına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. MM grubunun naproksen sodyum tedavisi sırasındaki kusma EAA'ı ile aynı grubun frovatriptan tedavisi sırasındaki kusma EAA'ı arasında fark yoktu ( $p=0.250$ ) (**Tablo 4.14**).

Migren grubunun ilaçsız ilk atak sırasındaki baş ağrısı ( $p<0.001$ ), fotofobi ( $p<0.001$ ), fonofobi ( $p<0.001$ ), allodini ( $p<0.001$ ) ve bulantı ( $p<0.001$ ) EAA'ları, frovatriptan tedavisi sırasındaki EAA'larına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. Bu grupta, ilaçsız ilk atak ile frovatriptan tedavisi sırasındaki kusma ( $p=0.290$ ) ve vertigo ( $p=0.630$ ) EAA'ları arasında anlamlı farklılık saptanmadı (**Tablo 4.14**).

MM grubunun ilaçsız ilk atak sırasındaki baş ağrısı ( $p<0.001$ ), fotofobi ( $p<0.001$ ), fonofobi ( $p<0.001$ ), allodini ( $p<0.001$ ) ve bulantı ( $p<0.001$ ) EAA'ları, frovatriptan tedavisi sırasındaki baş ağrısı, fotofobi, fonofobi, allodini ve bulantı EAA'larından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. Bu grupta, ilaçsız ilk atak ile frovatriptan tedavisi sırasındaki kusma ( $p= 0.140$ ) ve vertigo ( $p=0.110$ ) EAA'ları arasında anlamlı farklılık saptanmadı (**Tablo 4.14**).

## 5. TARTIŞMA

Migren ve menstruel migren, baş ağrısına eşlik eden semptomlar ve ağrı süresi gibi klinik özellikler, epidemiyoloji ve etyopatogenez açısından farklılıklar gösteren iki ayrı klinik durum olduğunu bildiren yayınlar yanında, özellikle klinik özellikler açısından benzer olduğunu bildiren yayınlar da vardır (5-7). Ek olarak, MM ataklarının, aurasız migren ataklarına göre tedaviye daha güç yanıt verdiği ileri sürülmektedir (5). Biz bu çalışmada, bu iki tanı grubundaki bireylerin migren atağı sırasındaki baş ağrısı, fotofobi, fonofobi, allodini, bulantı, kusma ve vertigo semptomlarının ilaçsız ilk atak sırasında, atağın başlangıcında tek doz olarak uygulanan naproksen sodyum 750 mg ve frovatriptan 2.5 mg tek doz tedavisi ile şiddet ve süresinin nasıl etkilendiğini gözledik.

MM ataklarının migren ataklarından daha şiddetli ve uzun süreli seyrettiği bildirilmiştir (8-10). Migreni olan 81 kadınla yapılan bir çalışma ise, migren ile MM atakları arasında, MM ataklarının çok hafifçe daha şiddetli seyretmesinin dışında bir fark olmadığını göstermiştir (11). Bizim sonuçlarımız, ilaçsız ilk atak sırasındaki baş ağrısı, fotofobi, fonofobi, allodini, bulantı, kusma ve vertigo EAA'ları arasında fark olmadığını gösterdi.

MM ataklarının akut tedavisinde, menstruasyon ilişkisiz migren ataklarında olduğu gibi prokinetik antiemetikler, NSAİİ'ler, ergot türevleri ve triptanlar kullanılmaktadır (76). Migren ve MM'nin akut tedavisinde NSAİİ'ler önerilmektedir (106). NSAİİ'ler, siklooksijenaz (COX) enzimlerini inhibe ederek prostaglandin sentezini azaltmakta; nörojenik inflamasyon gelişimini önlemektedir (107, 108). MM atağının ortaya çıkışı ile ilgili bir varsayım göre, menstruasyonun hemen öncesinde östrojen ve progesteronu çekilmesinin ardından endometrium hücreleri dökülmekte ve prostaglandinler serbestleşerek dolaşıma geçmektedir. Prostaglandinlere bağlı olarak ortaya çıkan endometrium vazokonstrüksiyonu endometrial hücrelerin ölümüne ve prostaglandin sentezinin artmasına neden olmaktadır. Aşırı miktarda prostaglandinin dolaşıma geçmesi ile menoraji ve/ veya dismenore ile ilişkili baş ağrısı, bulantı ve kusma ortaya çıkmaktadır (73). Naproksen sodyum tedavisi verilen migren grubunun baş ağrısı ve bulantı EAA'larının, aynı tedaviyi alan MM grubunun EAA'larından daha yüksek olması, MM migren ataklarında gözlenen baş ağrısı ve bulantı semptomlarının, diğer migren ataklarından daha belirgin bir şekilde

gerilediğini göstermektedir. Bu bulgumuz, MM'nin patofizyolojisinde prostaglandinlerin rolünü de destekler niteliktedir. Ancak, MM'deki trigeminal eksitabilitenin menstruasyonun her iki fazında da sağlıklı kontrollerden farklı olması, MM'nin sadece prostaglandinlerle ilişkili bir durum olmadığını göstermektedir (109). Ek olarak, naproksen sodyum tedavisi alan iki grubun fotofobi, fonofobi, allodini ve kusma semptomları açısından fark göstermediği bulunmuştur.

Frovatriptan 2.5 mg tek doz uygulamasının, MM migren ve diğer migren ataklarının akut tedavisinde 24 saatlik ağrı dindirmede eşit düzeyde etkili olduğu bildirilmiştir (110). Bu çalışma kısıtlı bir çalışma olmakla birlikte, frovatriptanın uzun plazma yarı ömrü, migrenin akut tedavisinde kullanımına ve 24 saatlik ağrı dindirme etkisine rasyonel bir gerekçe sağlamaktadır (105). Çalışmamızda, migren grubunun baş ağrısı, fonofobi, bulantı EAA'larının, MM grubunun EAA'larından daha yüksek olması söz edilen çalışmanın verileri ile kısmen uyumsuzdu. İki grubun frovatriptan tedavisi alırken elde edilen 24 saatlik fotofobi, allodini, kusma ve vertigo EAA'ları arasında ise anlamlı fark yoktu.

Migren ve MM grubunun ilaçsız ilk atak sırasındaki baş ağrısı, fotofobi, allodini, bulantı EAA'larının naproksen sodyum tedavisi sırasındaki EAA'larından anlamlı yükseklik gösterdi. naproksen sodyumun her iki hasta grubunun bu semptomlarda belirgin bir azalma sağladığını göstermektedir. Naproksen sodyum, migren tedavisindeki proflaktik yaklaşımlarda daha sık kullanılmakla birlikte akut migren tedavisinde de kullanılmaktadır. Bu NSAİİ'nin etkin dozu 500-1000 mg'dır (111). Çalışmamızda, naproksen sodyum iki grubun migren ataklarının başında 750 mg tek doz rejimi şeklinde uygulandı ve iki grubun aynı semptomlarında ilaçsız ilk atağa göre anlamlı düzelleme sağlandı. Bu bulgularımız, naproksen sodyum tedavisinin migren ve menstruel migren akut tedavisindeki etkinliklerinin benzer olduğunu da düşündürmektedir.

Migren ve MM grubunun ilaçsız ilk atak sırasındaki baş ağrısı, fotofobi, fonofobi, allodini ve bulantı EAA'ları, frovatriptan tedavisi sırasındaki EAA'larından anlamlı düzeyde yüksekti. İki grubun kusma ve vertigo EAA'ları arasında fark yoktu. Linde ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada akut migren atağı 72 saat boyunca ilaçsız ilk atakta ve rizatriptan 10 mg tek doz tedavisi ile izlenmişti (12). Bu çalışmada kullanılan rizatriptanın baş ağrısı EAA'nı anlamlı

olarak azalttığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da, frovatriptanın baş ağrısı üzerine etkisi ile ilgili benzer sonuçlar elde edilmiştir. MacGregor ve arkadaşları ise, frovatriptanın migren ve menstrual migren ataklarındaki etkinliğinin farklı olmadığını bildirmişlerdir (110).

Migren ve MM grubunun naproksen sodyum tedavisi sırasındaki baş ağrısı, fotofobi, fonofobi, allodini ve bulantı EAA'larının frovatriptan tedavisi sırasındaki EAA'larından anlamlı düzeyde yüksekti. Migren ve MM grubunun iki ayrı tedavi rejimine ait kusma? EEA'ları arasında fark yokken, MM migren grubunun vertigo EAA'larının frovatriptan ile daha belirgin olarak gerilediğini bulduk. Naproksen sodyum ile frovatriptanın akut migren atağındaki etkinliklerinin karşılaştırıldığı çalışma yok.

Çalışmamız, migren ve MM gruplarının ilaçsız ilk atak, naproksen sodyum ve frovatriptanla tedavisi açısından karşılaştırıldığı ilk prospektif çalışmadır. Ek olarak, migren atağı sırasında sık olarak gözlenen semptomların ilaçsız ilk atak ve iki ayrı tedavi rejimine yanıtları arasındaki fark, ilk kez bu çalışmada değerlendirildi. Linde ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, sadece semptomların zamansal ilişkileri değerlendirilmiş ve izlem 72 saat olarak yapılmıştır (12). Biz bu yaklaşımın, veri toplama sürecinde hastaların uyumunu bozabileceğini düşündük. Bu nedenle, çalışmamızda 24 saatlik izlemi tercih ettik.

İlaçsız ilk atak sırasında migren ve menstrual migren grubunda ki tüm bireylerin baş ağrısı semptomu vardı. Migren ve MM grubundaki bireylerden sırasıyla; 30 (% 93) ve 29'unda (% 94) fotofobi, 25 (% 78) ve 26'sında (% 84) fonofobi, 29 (% 91) ve 30'unda (% 97) allodini, 32 (% 100) ve 30'unda (% 97) bulantı, her iki grupta da 3'er bireyde kusma (sırasıyla % 9 ve % 10), 4'er (% 13'er) bireyde vertigo semptomu vardı. Amerika Birleşik Devletleri'nde 110 migren hastasının değerlendirildiği bir çalışmanın sonuçlarına göre; migren hastalarının % 80'inde fotofobi, % 76'sında fonofobi, % 79'unda allodini % 73'ünde bulantı ve % 29'unda kusma semptomu yaşadıkları atakların en az birinde tabloya eklenmekteydi (67). Çalışmamızda bu semptomların sıklığını prospektif olarak değerlendirilmiştir. Sonuçlarımızdan, atak sırasında bulantı ve kusma ile ilgili oranlar, söz edilen çalışmada elde edilenlerden düşüktür.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızın sonuçları, ilaçsız ilk atak sırasında, baş ağrısı ve eşlik eden diğer semptomlar açısından iki klinik durum arasında bir fark olmadığını, ancak MM grubunda gözlenen baş ağrısı ve bulantı semptomlarının naproksen sodyum tedavisiyle; baş ağrısı, fonofobi ve bulantı semptomlarının frovatriptan tedavisiyle migren grubunda gözlenen semptom seyirinden daha ılımlı bir seyre sahip olduğunu gösterdi.

İki migren atak tipinin şiddet ve süre açısından farkları ile ilgili tutarsız sonuçların nedeni, bu çalışmalara dahil edilen MM gruplarında, “saf menstruel migren” ve “menstruasyon ilişkili migren” tanıları ile ilgili bir ayırım yapılmaması olabilir. Bu iki tanının, etyopatogenez açısından farklı değerlendirilmesinin daha uygun olduğu söylenebilir. Çünkü, “saf menstruel migren”in sadece menstruel döngüye bağlı hormonal değişimlerden; “menstruasyon ilişkili migren”in ise, hormonal değişimlere ek olarak, aurasız migrenin etyopatogenezine katkıda bulunduğu öne sürülen faktörlerden etkilenmesi olasıdır (4). Bu nedenle, gelecekteki çalışmaların bu iki fenomenolojik durumun olası farklarını ve benzeliklerini ortaya koyabilecek şekilde desenlenmesi önemlidir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Philips P. Migraine As A Woman's Issue-Will Research and New Treatments Help? *JAMA* 1998;280(23):1975-6.
2. MacGregor EA, Chia H, Vohrah RC, Wilkinson M. Migraine and menstruation: a pilot study. *Cephalalgia* 1990 Dec;10(6):305-10.
3. MacGregor EA, Hackshaw A. Prevalence of migraine on each day of the natural menstrual cycle. *Neurology* 2004 Jul 27;63(2):351-3.
4. MacGregor EA. Menstrual migraine. *Curr Opin Neurol* 2008 Jun;21(3):309-15.
5. Granella F, Sances G, Allais G, Nappi RE, Tirelli A, Benedetto C, et al. Characteristics of menstrual and nonmenstrual attacks in women with menstrually related migraine referred to headache centres. *Cephalalgia* 2004 Sep;24(9):707-16.
6. Couturier EG, Bomhof MA, Neven AK, van Duijn NP. Menstrual migraine in a representative Dutch population sample: prevalence, disability and treatment. *Cephalalgia* 2003 May;23(4):302-8.
7. Diamond ML, Cady RK, Mao L, Biondi DM, Finlayson G, Greenberg SJ, et al. Characteristics of migraine attacks and responses to almotriptan treatment: a comparison of menstrually related and nonmenstrually related migraines. *Headache* 2008 Feb;48(2):248-58.
8. Allais G, Acuto G, Cabarrocas X, Esbri R, Benedetto C, Bussone G. Efficacy and tolerability of almotriptan versus zolmitriptan for the acute treatment of menstrual migraine. *Neurol Sci* 2006 May;27 Suppl 2:S193-7.
9. Dowson AJ, Massiou H, Aurora SK. Managing migraine headaches experienced by patients who self-report with menstrually related migraine: a prospective, placebo-controlled study with oral sumatriptan. *J Headache Pain* 2005 Apr;6(2):81-7.
10. Martin VT, Wernke S, Mandell K, Ramadan N, Kao L, Bean J, et al. Defining the relationship between ovarian hormones and migraine headache. *Headache* 2005 Oct;45(9):1190-201.
11. Stewart WF, Lipton RB, Chee E, Sawyer J, Silberstein SD. Menstrual cycle and headache in a population sample of migraineurs. *Neurology* 2000 Nov 28;55(10):1517-23.
12. Linde M, Mellberg A, Dahlof C. The natural course of migraine attacks. A prospective analysis of untreated attacks compared with attacks treated with a triptan. *Cephalalgia* 2006 Jun;26(6):712-21.
13. Brandes JL, Poole A, Kallela M, Schreiber CP, MacGregor EA, Silberstein SD, et al. Short-term frovatriptan for the prevention of difficult-to-treat menstrual migraine attacks. *Cephalalgia* 2009 Nov;29(11):1133-48.
14. WHO. World Health Report. 2001 [cited; Available from:
15. Patterson SM, Silberstein SD. Sometimes Jello helps: perceptions of headache etiology, triggers and treatment in literature. *Headache* 1993;33:76-81.
16. Lipton RB, Diamond S, Reed M, Diamond ML, Stewart WF. Migraine diagnosis and treatment: results from the American Migraine Study II. *Headache* 2001;41(7):638-45.
17. Lipton RB, Stewart WF. Migraine in the United States: a review of epidemiology and health care use. *Neurology* 1993;43:6-10.



18. Critchley M. Migraine: from Cappadocia to Queen Square. In: Smith R, editor. Background to migraine. London: Heineman; 1967.
19. Gowers WR. A Manual of Diseases of the Nervous System. Philadelphia: Acta Pediatr Scand.
20. Bille B. Migraine in school children: Acta Pediatr Scand 1962.
21. Graham JR, Wolff HG. Mechanisms of migraine headache and action of ergotamine tartrate. Arch Neurol Psychiatry 1938;39:737-63.
22. Edmeads J. The treatment of headache: a historical perspective. In: Gallagher RM, editor. Therapy for headache. New York: Marcel Dekker Inc; 1990. p. 1-8.
23. Stewart WF, Wood C, Reed ML, Roy J, Lipton RB. Cumulative lifetime migraine incidence in women and men. Cephalalgia 2008 Nov;28(11):1170-8.
24. Zarifoğlu M, Siva A, Hayran O. The Turkish Headache Epidemiology Study Group. An epidemiologic study of headache in Turkey:a nationwide survey. 50th Annual Meeting of The American Academy of Neurology; 1998 April 25-May 2,1998; Minneapolis; 1998.
25. Goldstein M, Chen TC. The epidemiology of disabling headache Adv Neurol 1982;33:377-90.
26. Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Epidemiology of headache in a general population--a prevalence study. J Clin Epidemiol 1991;44(11):1147-57.
27. Ozge A, Bugdayci R, Sasmaz T, Kalegasi H, Kurt O, Karakelle 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.
28. Kupfermann I. Hypothalamus and limbic system II: motivation. In: Kandel ER, Schwartz JH, editors. Principles of Neural Science. 4th ed. Amsterdam: Elsevier Science Publishers; 2001. p. 626-35.
29. Kirchmann M. Migraine with aura: new understanding from clinical epidemiologic studies. Curr Opin Neurol 2006 Jun;19(3):286-93.
30. Olesen J. Some clinical features of the acute migraine attack. An analysis of 750 patients. Headache 1978 Nov;18(5):268-71.
31. Sjaastad O, Bakketeig LS, Petersen HC. Migraine with aura: visual disturbances and interrelationship with the pain phase. Vaga study of headache epidemiology. J Headache Pain 2006 Jun;7(3):127-35.
32. Silberstein SD, Young WB. Migraine aura and prodrome. Semin Neurol 1995;15(2):175-82.
33. Olesen J, Friberg L, Olsen TS, Iversen HK, Lassen NA, Andersen AR, et al. Timing and topography of cerebral blood flow, aura, and headache during migraine attacks. Ann Neurol 1990 Dec;28(6):791-8.
34. Olesen J. Cerebral and extracranial circulatory disturbances in migraine: pathophysiological implications. Cerebrovasc Brain Metab Rev 1990;28:791-8.
35. Lauritzen M. Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory. Brain 1994 Feb;117 ( Pt 1):199-210.
36. Welch KM, D'Andrea G, Tepley N, Barkley G, Ramadan NM. The concept of migraine as a state of central neuronal hyperexcitability. Neurol Clin 1990 Nov;8(4):817-28.
37. Welch KM, Ramadan NM. Mitochondria magnesium and migraine. J Neurol Sc 1995;134(1-2):9-14.

38. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders (2nd edition). *Cephalalgia* 2004;24(suppl 1):1-160.
39. Silberstein SD. Migraine symptoms: results of a survey of self-reported migraineurs. *Headache* 1995 Jul-Aug;35(7):387-96.
40. Weiller C, May A, Limmroth V, Jüptner M, Kaube H, Schayck RV, et al. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med* 1995;1(7):658-60.
41. Ad Hoc Committee on Classification of headache of NINDS. *JAMA* 1962;179:127-8.
42. International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988;8(7):1-96.
43. Moskowitz MA. Neurogenic inflammation in the pathophysiology and treatment of migraine. *Neurology* 1993;43(3):16-20.
44. Woods RP, Lacoboni M, Mazziotta JC. Brief report: Bilateral spreading hypoperfusion during spontaneous migraine headache. *N Engl J Med* 1994;331(16):1689-92.
45. Watanabe H, Kuwabara T, Ohkubo M, Tsuji S, Yuasa T. Elevation of cerebral lactate detected by localized 1H-magnetic resonance spectroscopy in migraine during the interictal period. *Neurology* 1996;47(4):1093-5.
46. Cutrer FM, Sorensen AG, Weisskoff RM, Ostergaard L, Sanchez del Rio M, Lee EJ, et al. Perfusion-weighted imaging defects during spontaneous migrainous aura. *Ann Neurol* 1998;43(1):25-31.
47. Zurak N. Role of the suprachiasmatic nucleus in the pathogenesis of migraine attacks. *Cephalalgia* 1997;17(7):723-8.
48. Joutel A, Bousser MG, Bioussé V. A gene for familial hemiplegic migraine maps to chromosome 19. *Nat Genet* 1993;5:40-5.
49. Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, Van Eijk R, Oefner PJ, Hoffman SM, et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca<sup>2+</sup> channel gene CACNL1A4. *Cell* 1996;87(3):543-52.
50. Gardner K, Barmada MM, Ptacek LJ, Hoffman EP. A new locus for hemiplegic migraine maps to chromosome 1q31. *Neurology* 1997;49(5):1193-5.
51. Terwindt GM, Ophoff RA, Van Eijk R, Vergouwe MN, Haan J, Frants RR, et al. Dutch Migraine Genetics Research Group. Involvement of the CACNA1A gene containing region on 19p13 in migraine with and without aura. *Neurology* 2001;56(8):1028-32.
52. Nyholt DR, Lea RA, Goadsby PJ, Brimage PJ, Griffiths LR. Familial typical migraine: linkage to chromosome 19p13 and evidence for genetic heterogeneity. *Neurology* 1998;50(5):1428-32.
53. Wessman M, Kallela M, Kaunisto MA, Marttila P, Sobel E, Hartiala J, et al. A susceptibility locus for migraine with aura, on chromosome 4q24. *Am J Hum Genet* 2002;70(3):652-62.
54. Sacks O. Migraine: understanding a common disorder. Berkeley: University of California Press; 1985.
55. Jensen K, Tfelt-Hansen P, Lauritzen M, Olesen J. Classic migraine. A prospective recording of symptoms. *Acta Neurol Scand* 1986 Apr;73(4):359-62.

56. Silberstein SD, Lipton RB. Overview of diagnosis and treatment of migraine. *Neurology* 1994 Oct;44(10 Suppl 7):S6-16.
57. D'Amico D, Moschiano F, Usai S, Bussone G. Treatment strategies in the acute therapy of migraine: stratified care and early intervention. *Neurol Sci* 2006 May;27 Suppl 2:S117-22.
58. Mathew NT. Akut migren ataklarının tedavisi. In: Evans RW, Mathew NT, editors. Baş ağrısı El kitabı. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2005. p. 60-87.
59. Dodick DW, Lipsy RJ. Advances in migraine management: implications for managed care organizations. *Manag Care* 2004 May;13(5):45-51.
60. Rapoport AM, Tepper SJ, Sheftell FD, Kung E, Bigal ME. Which triptan for which patient? *Neurol Sci* 2006;27:123-9.
61. Gladstone JP, Dodick DW. Migraine: Which Triptan? *Pract Neurol* 2004;4:6-19.
62. Erdemoglu AK, Ozbakir S. Valproic acid in prophylaxis of refractory migraine. *Acta Neurol Scand* 2000 Dec;102(6):354-8.
63. MacGregor EA. "Menstrual" migraine: towards a definition. *Cephalalgia* 1996 Feb;16(1):11-21.
64. MacGregor EA, Igarashi H, Wilkinson M. Headaches and hormones: subjective versus objective assessment. *Headache Q* 1997;8:126-36.
65. Dzoljic E, Sipetic S, Vlajinac H, Marinkovic J, Brzakovic B, Pokrajac M, et al. Prevalence of menstrually related migraine and nonmigraine primary headache in female students of Belgrade University. *Headache* 2002 Mar;42(3):185-93.
66. Granella F, Sances G, Zanferrari C, Costa A, Martignoni E, Manzoni GC. Migraine without aura and reproductive life events: a clinical epidemiological study in 1300 women. *Headache* 1993 Jul-Aug;33(7):385-9.
67. 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 Jul-Aug;41(7):646-57.
68. Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD, Reed ML. Prevalence of migraine headache in the United States. Relation to age, income, race, and other sociodemographic factors. *JAMA* 1992 Jan 1;267(1):64-9.
69. Colson NJ, Lea RA, Quinlan S, MacMillan J, Griffiths LR. The estrogen receptor 1 G594A polymorphism is associated with migraine susceptibility in two independent case/control groups. *Neurogenetics* 2004 Jun;5(2):129-33.
70. Colson NJ, Lea RA, Quinlan S, MacMillan J, Griffiths LR. Investigation of hormone receptor genes in migraine. *Neurogenetics* 2005 Feb;6(1):17-23.
71. MacGregor EA. Review: Menstrual migraine: therapeutic approaches. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 2009;2:327 - 36.
72. Welch KM, Brandes JL, Berman NE. Mismatch in how oestrogen modulates molecular and neuronal function may explain menstrual migraine. *Neurol Sci* 2006 May;27 Suppl 2:S190-2.
73. Allais G, Bussone G, De Lorenzo C, Castagnoli Gabellari I, Zonca M, Mana O, et al. Naproxen sodium in short-term prophylaxis of pure menstrual migraine: pathophysiological and clinical considerations. *Neurol Sci* 2007 May;28 Suppl 2:S225-8.

74. Martin VT, Wernke S, Mandell K, Ramadan N, Kao L, Bean J, et al. Symptoms of premenstrual syndrome and their association with migraine headache. *Headache* 2006 Jan;46(1):125-37.
75. Tietjen GE, Bushnell CD, Herial NA, Utley C, White L, Hafeez F. Endometriosis is associated with prevalence of comorbid conditions in migraine. *Headache* 2007 Jul-Aug;47(7):1069-78.
76. Steiner TJ, MacGregor EA, Davies PTG. Guidelines for All Healthcare Professional in the Diagnosis and Management of Migraine, Tension-Type, Cluster and Medication Overuse Headache (3rd edition). Available at: [http://216225288243/upload/NS\\_BASH/BASH\\_guidelines\\_2007pdf](http://216225288243/upload/NS_BASH/BASH_guidelines_2007pdf); 2007.
77. Silberstein SD, Armellino JJ, Hoffman HD, Battikha JP, Hamelsky SW, Stewart WF, et al. Treatment of menstruation-associated migraine with the nonprescription combination of acetaminophen, aspirin, and caffeine: results from three randomized, placebo-controlled studies. *Clin Ther* 1999 Mar;21(3):475-91.
78. Nett R, Landy S, Shackelford S, Richardson MS, Ames M, Lener M. Pain-free efficacy after treatment with sumatriptan in the mild pain phase of menstrually associated migraine. *Obstet Gynecol* 2003 Oct;102(4):835-42.
79. Dowson AJ, Kilminster SG, Salt R, Clark M, Bundy MJ. Disability associated with headaches occurring inside and outside the menstrual period in those with migraine: a general practice study. *Headache* 2005 Apr;45(4):274-82.
80. Loder E, Silberstein SD, Abu-Shakra S, Mueller L, Smith T. Efficacy and tolerability of oral zolmitriptan in menstrually associated migraine: a randomized, prospective, parallel-group, double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2004 Feb;44(2):120-30.
81. Massiou H, Jamin C, Hinzelin G, Bidaut-Mazel C. Efficacy of oral naratriptan in the treatment of menstrually related migraine. *Eur J Neurol* 2005 Oct;12(10):774-81.
82. Nett R, Mannix LK, Mueller L, Rodgers A, Hustad CM, Skobieranda F, et al. Rizatriptan efficacy in ICHD-II pure menstrual migraine and menstrually related migraine. *Headache* 2008 Sep;48(8):1194-201.
83. Nattero G, Allais G, De Lorenzo C, Ferrando M, Ferrari P, Benedetto C. Biological and clinical effects of naproxen sodium in patients with menstrual migraine. *Cephalalgia* 1991;11:201-2.
84. Sances G, Martignoni E, Fioroni L, Blandini F, Facchinetti F, Nappi G. Naproxen sodium in menstrual migraine prophylaxis: a double-blind placebo controlled study. *Headache* 1990 Nov;30(11):705-9.
85. Szekely B, Meeryman S, Post G. Prophylactic effects of naproxen sodium on perimenstrual headache: a double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 1989;9:452-3.
86. MacGregor EA, Frith A, Ellis J, Aspinall L, Hackshaw A. Prevention of menstrual attacks of migraine: a double-blind placebo-controlled crossover study. *Neurology* 2006 Dec 26;67(12):2159-63.
87. Somerville BW. Estrogen-withdrawal migraine. II. Attempted prophylaxis by continuous estradiol administration. *Neurology* 1975 Mar;25(3):245-50.
88. Somerville BW. Estrogen-withdrawal migraine. I. Duration of exposure required and attempted prophylaxis by premenstrual estrogen administration. *Neurology* 1975 Mar;25(3):239-44.

89. Smits MG, van der Meer YG, Pfeil JP, Rijniere JJ, Vos AJ. Perimenstrual migraine: effect of Estraderm TTS and the value of contingent negative variation and exteroceptive temporalis muscle suppression test. *Headache* 1994 Feb;34(2):103-6.
90. Pradalier A, de Saint Maur P, Lamy F, Launay JM. Immunocyte enumeration in duodenal biopsies of migraine without aura patients with or without food-induced migraine. *Cephalalgia* 1994 Oct;14(5):365-7.
91. MacGregor EA, Frith A, Ellis J, Aspinall L, Hackshaw A. Incidence of migraine relative to menstrual cycle phases of rising and falling estrogen. *Neurology* 2006 Dec 26;67(12):2154-8.
92. Tuchman MM, Hee A, Emeribe U, Silberstein S. Oral zolmitriptan in the short-term prevention of menstrual migraine: a randomized, placebo-controlled study. *CNS Drugs* 2008;22(10):877-86.
93. Moschiano F, D'Amico D, Usai S, Grazi L, Di Stefano M, Ciusani E, et al. Homocysteine plasma levels in patients with migraine with aura. *Neurol Sci* 2008 May;29 Suppl 1:S173-5.
94. Silberstein SD, Elkind AH, Schreiber C, Keywood C. A randomized trial of frovatriptan for the intermittent prevention of menstrual migraine. *Neurology* 2004 Jul 27;63(2):261-9.
95. Newman L, Mannix LK, Landy S, Silberstein S, Lipton RB, Putnam DG, et al. Naratriptan as short-term prophylaxis of menstrually associated migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2001 Mar;41(3):248-56.
96. Newman LC, Lipton RB, Lay CL, Solomon S. A pilot study of oral sumatriptan as intermittent prophylaxis of menstruation-related migraine. *Neurology* 1998 Jul;51(1):307-9.
97. Mannix LK, Savani N, Landy S, Valade D, Shackelford S, Ames MH, et al. Efficacy and tolerability of naratriptan for short-term prevention of menstrually related migraine: data from two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Headache* 2007 Jul-Aug;47(7):1037-49.
98. Guidotti M, Mauri M, Barrila C, Guidotti F, Belloni C. Frovatriptan vs. transdermal oestrogens or naproxen sodium for the prophylaxis of menstrual migraine. *J Headache Pain* 2007 Oct;8(5):283-8.
99. Calhoun A, Ford S. Elimination of menstrual-related migraine beneficially impacts chronification and medication overuse. *Headache* 2008 Sep;48(8):1186-93.
100. Macgregor EA. Menstrual migraine: a clinical review. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2007 Jan;33(1):36-47.
101. Chumnijarakij T, Sunyavivat S, Onthum Y, Udomprasertgul V. Study on the factors associated with contraceptive discontinuations in Bangkok. *Contraception* 1984 Mar;29(3):241-9.
102. Holdaway IM, Parr CE, France J. Treatment of a patient with severe menstrual migraine using the depot LHRH analogue Zoladex. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1991 May;31(2):164-5.
103. Martin V, Wernke S, Mandell K, Zoma W, Bean J, Pinney S, et al. Medical oophorectomy with and without estrogen add-back therapy in the prevention of migraine headache. *Headache* 2003 Apr;43(4):309-21.

104. Murray SC, Muse KN. Effective treatment of severe menstrual migraine headaches with gonadotropin-releasing hormone agonist and "add-back" therapy. *Fertil Steril* 1997 Feb;67(2):390-3.
105. Mannix LK, Files JA. The use of triptans in the management of menstrual migraine. *CNS Drugs* 2005;19(11):951-72.
106. Mannix LK, Calhoun AH. Menstrual Migraine. *Curr Treat Options Neurol* 2004 Nov;6(6):489-98.
107. Harel Z. Cyclooxygenase-2 specific inhibitors in the treatment of dysmenorrhea. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2004 Apr;17(2):75-9.
108. Silberstein SD, Merriam GR. Sex hormones and headache. *J Pain Symptom Manage* 1993 Feb;8(2):98-114.
109. Varlibas A, Erdemoglu AK. Altered trigeminal system excitability in menstrual migraine patients. *J Headache Pain* 2009 Aug;10(4):277-82.
110. MacGregor EA, Keywood C. Frovatriptan is effective in menstrually associated migraine. London, UK; 2000.
111. Pfaffenrath V, Scherzer S. Analgesics and NSAIDs in the treatment of the acute migraine attack. *Cephalalgia* 1995 Oct;15 Suppl 15:14-20.

## 8. EKLER

### EK I (Sosyodemografik ve Klinik Özellikler Veri Formu)

<b>Başvuru Tarihi</b>	<b>MEDENİ DURUM</b>	
<b>ADI SOYADI</b>	<b>Meslek</b>	
<b>EĞİTİM SÜRESİ</b>	<b>Ağrı Şiddet (VAS)</b>	
<b>Sigara Öyküsü (paket/yıl)</b>	Hafif [1-3]	
<b>Baş Ağrısı Süresi</b>	Orta [4-5]	
<b>Atak sıklığı (gün/ay):</b>	Ağır [6-7]	
<b>Ağrı çekim:</b>	<b>Ağrı süresi</b>	<b>Ağrı lokalizasyonu.</b>
<input checked="" type="checkbox"/> Zorlayıcı	15 dk'dan kısa	<input type="checkbox"/> Tek yana sınırlı
<input type="checkbox"/> Kısa	1 st'den az	<input type="checkbox"/> Bir tarafta daha belirgin
<input type="checkbox"/> Sıkıştıcı	1-3 st arası	<input type="checkbox"/> İki yanda aynı
<input type="checkbox"/> Delici-baba	3-12 st arası	<input type="checkbox"/> Şakaklarda
<input type="checkbox"/> Diğer .....	12-24 st arası	<input type="checkbox"/> Subokspital
	1-3 gün	<input type="checkbox"/> Periorbital
	<input type="checkbox"/> 1 günden uzun	<input type="checkbox"/> Diğer .....
<b>Günlük Aktivitesine Etkisi</b>	<b>niçil tercih:</b>	<b>Aura:</b>
<input type="checkbox"/> Günlük Aktiviteler	Sabahlar	<input type="checkbox"/> Yok
etilemeyen hafif ağrı	<input checked="" type="checkbox"/> Akşamları	<input type="checkbox"/> Var (Süresi ve ayrıntılar
<input type="checkbox"/> Günlük Aktiviteleri kısmen	Gece	Belirtiniz).....
etilemeyen orta derecede ağrı	Özellik yok	
<input type="checkbox"/> Günlük Aktiviteler		
etilemeyen şiddetli ağrı		
<b>Eşlik eden belirtiler:</b>	<b>Ağrıyı rahatlatacak faktörler</b>	<b>Allerede bir diğer:</b>
<input type="checkbox"/> Fotofobi	<input type="checkbox"/> İstirahat	<input type="checkbox"/> Anne
<input type="checkbox"/> Fonofobi	<input type="checkbox"/> Uyku	<input type="checkbox"/> Baba
<input type="checkbox"/> Bulantı	<input type="checkbox"/> Egzersiz	<input type="checkbox"/> Erkek kardeş
<input type="checkbox"/> Hareketle Artış	<input type="checkbox"/> İlaç almı	<input type="checkbox"/> Kız kardeş
<input type="checkbox"/> Kusma	<input type="checkbox"/> Diğer .....	<input type="checkbox"/> Diğer (Belirtiniz) .....
<input type="checkbox"/> Koltuktan rahatsız olma		
<input type="checkbox"/> Vertigo		
<input type="checkbox"/> Diğer .....		
<b>Özgeçmiş:</b>	<b>Kullandığı ilaçlar (mg/kg/ay):</b>	<b>Tetikleyici faktörler:</b>
<input type="checkbox"/> Taşrt tutması	<input type="checkbox"/> Akut Dönemde	<input type="checkbox"/> Stres (emosyon)
<input type="checkbox"/> Horlama	<input type="checkbox"/> Basal analjezikler.....	<input type="checkbox"/> İş
<input type="checkbox"/> Hipertansiyon	<input type="checkbox"/> Kombinö analjezikler.....	<input type="checkbox"/> HRT
<input type="checkbox"/> DM	<input type="checkbox"/> Ergo bileşkeni .....	<input type="checkbox"/> Diğer
<input type="checkbox"/> Koroner arter hast	<input type="checkbox"/> Triptanlar .....	<input type="checkbox"/> Rüzgar
<input type="checkbox"/> Kronik renal yetersizlik	<input type="checkbox"/> Diğer .....	<input type="checkbox"/> Kolu
<input type="checkbox"/> Hipertansiyon	<input type="checkbox"/> Profilaktik	<input type="checkbox"/> Gıda
<input type="checkbox"/> Sistemik bağ dokusu hast	<input type="checkbox"/> Beta blokerler	<input type="checkbox"/> Fazla Uyku
<input type="checkbox"/> Depresyon	<input type="checkbox"/> TAD'lar .....	<input type="checkbox"/> Uykusuzluk
<input type="checkbox"/> Anksiyete bozukluğu	<input type="checkbox"/> SSRİ'ler .....	<input type="checkbox"/> Alkol
<input type="checkbox"/> GİA	<input type="checkbox"/> SNRİ'ler .....	<input type="checkbox"/> Adet
<input type="checkbox"/> Kafa travması	<input type="checkbox"/> Kalsiyum antagonistleri.....	
<input type="checkbox"/> Periferik arter hast	<input type="checkbox"/> ACE inhibitörleri.....	
<input type="checkbox"/> Diğer .....	<input type="checkbox"/> Anksiyolitikler.....	
	<input type="checkbox"/> HRT .....	
	<input type="checkbox"/> Diğer .....	
<b>Eşlik eden ağrısızlar</b>	<b>BAŞAĞRISI TANISI:</b>	<b>MERKEZ (Dr):</b>
<input type="checkbox"/> Boyun		
<input type="checkbox"/> Sırt		
<input type="checkbox"/> Bel		
<input checked="" type="checkbox"/> Bacak		
<input type="checkbox"/> Diğer .....		

İletişim: Doç. Dr. A. Kemal Erdemirlioğlu KÜTF Nöroloji AD Tel: 0319-22525857-2313  
E-mail: akemal@yabuz@yabuz.com

## EK II (Migren Yeti Yitimi Değerlendirme Ölçeği)

### MIDAS FORMU

Migrene bağlı kayıp skor ve derecesini belirleyiniz (MIDAS Kriterlerine göre)

Bunun için aşağıdaki 5 soruya gün olarak verilen cevapları toplayarak **Kaybedilen Toplam Gün Sayısını (Skor)** tespit ediniz ve **MIDAS Derecesini** belirleyerek aşağıda işaretleyiniz.

MIDAS Kriterleri	Gün
1. Son 3 ay içinde baş ağrıları nedeniyle kaç gün işe veya okula gidememiş ? *	_ _
2. Son 3 ay içinde baş ağrıları nedeniyle okulda veya işteki verimliliğinin yarı yarıya veya daha fazla azaldığı gün sayısı nedir ? (1. Soruda işe veya okula gidemediğini belirttiği günleri dahil etmeyin.) *	_ _
3. Son 3 ay içinde baş ağrıları nedeniyle kaç gün ev işlerini yapamamış? **	_ _
4. Son 3 ay içinde baş ağrıları nedeniyle ev işlerindeki verimliliğinin yarı yarıya veya daha fazla azaldığı gün sayısı nedir? (3. Soruda ev işlerini yapamadığını belirttiği günleri dahil etmeyin.) **	_ _
5. Son 3 ay içinde baş ağrıları nedeniyle kaç gün ailesine, sosyal yaşamına veya boş zamanlarında yaptığı faaliyetlere zaman ayırmamış ?	_ _
<b>Kaybedilen Toplam Gün Sayısı (Skor)</b>	_ _
* 1 ve 2 numaralı sorularda İŞ, ücret aldığı iş, OKUL ise lise veya üniversite eğitimi anlamına gelir.	
** 3 ve 4 numaralı sorularda EV İŞLERİ evde yapılan iş, evin bakımı ve onarımı ile ilgili işler, alışveriş, çocuklarının ve yakınlarının bakımı gibi işleri kapsar.	
Hastanın çalışma başlangıcı MIDAS Skoru ve Derecesi nedir ? (Yukarıdaki Kaybedilen Toplam Gün Sayısına (Skor) bakarak MIDAS Derecesini işaretleyiniz)	
<input type="checkbox"/> Skor 0- 5 Derece I	<input type="checkbox"/> Skor 11-20 Derece III
<input type="checkbox"/> Skor 6-10 Derece II	<input type="checkbox"/> Skor 21+ Derece IV
A. Son 3 ay içinde kaç gün baş ağrısı olmuş ? ( Eğer herhangi bir baş ağrısı bir günden fazla sürdüyse her günü sayın. )	_ _
B. 0-10 arasında değişen bir skalada baş ağrılarının ortalama olarak derecesini belirtiniz.	_ _
0-10 ( 0=hiç ağrı yok, 10=ağrı ancak bu kadar şiddetli olabilir. )	