



T. C.

YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ, NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**EPİZODİK VE KRONİK MİGREN
HASTALARINDA KİŞİLİK ÖZELLİKLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

ARŞ.GÖR.DR. GÜNEŞ SEDA ALBAYRAK

DANIŞMAN

DR.ÖĞR.ÜYESİ. HİKMET SAÇMACI

YOZGAT-2020

T. C.
YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ, NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**EPİZODİK VE KRONİK MİGREN
HASTALARINDA KİŞİLİK ÖZELLİKLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

ARŞ.GÖR.DR. GÜNEŞ SEDA ALBAYRAK

DANIŞMAN
DR.ÖĞR.ÜYESİ. HİKMET SAÇMACI

YOZGAT-2020

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmem ve kendimi geliştirmem açısından engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, çalışmalarım sırasında, büyük özveri ve sabırla yol gösteren, iyi bir hekim olmanın ancak iyi ve erdemli bir insan olmakla mümkün olabileceğini kendisini tanıdıkça öğrendiğim ve yetişmemde büyük emeği olan değerli hocam sayın Prof. Dr. Levent Ertuğrul İnan'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Her konuda tecrübelerini paylaşarak yanımda olan ve tezin yazılmasında büyük katkıları bulunan tez danışmanım Dr.Öğr.Üyesi Hikmet Saçmacı'ya teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca klinik bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım her konuda benden yardımlarını esirgemeyen değerli hocam anabilim dalı başkanımız sayın Doç.Dr. Nermin Tanık'a, değerli hocalarım Dr.Öğr.Üyesi Mehmet Hamamcı'ya, Dr.Öğr.Üyesi Tülin Aktürk'e, Dr.Öğr.Üyesi Meryem Tuba Göksungur'a teşekkür ederim.

Tezimin klinik çalışmaları sırasında katkılarından dolayı Psikolog Gurbet Bozkurt'a, klinikte beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, klinik hemşire teknisyen ve personellerine teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca hiçbir fedakarlıktan kaçınmadan bugünlere gelmemde büyük emek ve sabır gösteren sevgili aileme, zorlu asistanlık döneminde her konuda ilgisini, şefkatini ve desteğini esirgemeyen, varlığıyla hayatıma anlam katan, kalbimde hissettiğim eşim Dr.Öğr.Üyesi Levent Albayrak'a, sonsuz teşekkür eder sevgi ve saygılarımı sunarım.

Ve biricik kızım Kumsal'ıma...

Dr. Güneş Seda Albayrak

Yozgat-2020

İÇİNDEKİLER

Önsöz ve Teşekkür	I
İçindekiler	II
TablolarListesi	IV
Şekiller Listesi	V
Kısaltmalar	VI
Özet	VII
Abstract	9
1.Giriş ve Amaç	13
2.Genel Bilgiler	14
2.1. Migren Tarihçe.....	14
2.2. Migren Epidemiyolojisi.....	15
2.3. Migren Tanısı ve Sınıflandırılması.....	18
2.3.1. Aurasız Migren.....	21
2.3.2. Auralı Migren.....	22
2.3.2.1. Tipik Auralı Migren.....	23
2.3.2.2. Beyin Sapı Auralı Migren.....	23
2.3.2.3. Hemiplejik Migren.....	24
2.3.2.4. Retinal Migren.....	24
2.3.3. Kronik Migren.....	26
2.3.4. Migren Komplikasyonları.....	29
2.3.4.1. Migren Statusu.....	29
2.3.4.2. İnfart Olmadan Israrlı Aura.....	29
2.3.4.3. Migrenöz İnfarkt.....	29
2.3.4.4. Migren Aurası ile Tetiklenen Nöbet.....	30
2.3.5. Olası Migren.....	30
2.3.6. Migren İle İlişkili Olabilecek Epizodik Sendromlar	30

2.3.6.1. Tekrarlayan Gastrointestinal Rahatsızlık.....	30
2.3.6.2. Benign Paroksizmal Vertigo.....	31
2.3.6. 3. Benign Paroksizmal Tortikollis.....	31
2.3.7. Vestibüler Migren.....	31
2.4. Migren Kliniği.....	34
2.4.1. Prodrom Dönemi.....	34
2.4.2. Aura Dönemi.....	34
2.4.3. Baş Ağrısı Dönemi.....	36
2.4.4. Postdrom Dönem.....	36
2.5. Migren Patofizyolojisi.....	38
2.6. Migren Patogenezi ile ilgili gelişmeler.....	43
2.7. Migren Tedavisi.....	47
2.7.1. Atak Tedavisi.....	48
2.7.2. Profilaktik Tedavi.....	51
2.8. Migren Hastalarının Kişilik özellikleri.....	58
2.9. Minnesota Çok Yönlü Kişilik Envanteri.....	63
3. Gereç ve Yöntemler.....	69
4. Bulgular.....	70
5. Tartışma.....	75
6. Sonuç.....	79
7. Kaynaklar.....	82

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1. Uluslararası Baş Ağrısı Derneği'nin Migren Sınıflaması.....	8
Tablo 2. Uluslararası Baş Ağrısı Derneği'nin Aurasız Migren Tanı Kriterleri.....	10
Tablo 3. Uluslararası Baş Ağrısı Derneği'nin Auralı Migren Tanı Kriterleri.....	11
Tablo 4. Uluslararası Baş Ağrısı Derneği'nin Hemiplejik Migren Tanı Kriterleri.....	13
Tablo 5. Uluslararası Baş Ağrısı Derneği'nin Retinal Migren Tanı Kriterleri.....	15
Tablo 6. Uluslararası Baş Ağrısı Derneği'nin Kronik Migren Tanı Kriterleri.....	16
Tablo 7. Uluslararası Baş Ağrısı Derneği'nin Vestibüler Migren Tanı Kriterleri.....	21
Tablo 8. Migreni başlatan ve kötüleştiren faktörler.....	25
Tablo 9. Migren atak tedavisinde sık kullanılan nonspesifik migren ilaçları.....	39
Tablo 10. Migren atak tedavisinde sık kullanılan spesifik migren ilaçları.....	40
Tablo 11. Migren tedavisinde yenilikler ve gelişmeler.....	46
Tablo 12. Temel MMPI alt testleri.....	54
Tablo 13. Olguların demografik özellikleri ve eğitim durumları.....	59
Tablo 14. Olguların ek migren semptomları.....	59
Tablo 15. Olguların VAS skorları.....	60
Tablo 16. MMPI kişilik özellikleri.....	62
Tablo 17. MMPI klinik alt gruplarının kişilik özellikleri.....	63

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Migren patogenezinin şematik yaklaşımı 1.....	34
Şekil 2. Migren patogenezinin şematik yaklaşımı 2.....	35



KISALTMALAR

5-HIAA	: 5-hidroksi İndol Asetik Asit
5-HT	: 5-Hidroksi Triptamin
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CGRP	: Calcitonin gene-related peptide (Kalsitonin Gen İlişkili Peptid)
FHM	: Familial Hemiplejik Migraine (Ailesel Hemiplejik Migren)
FMRG	: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
IHS	: International Headache Society (Uluslararası Baş Ağrısı Topluluğu)
ICHD-3	: The International Classification of Headache Disorders 3rd edition
KYD	: Kortikal Yayılan Depresyon
KBB	: Kan Beyin Bariyeri
Mab	: Monoclonal Antibody (Monoklonal Antikor)
MKE	: Mizaç ve Karakter Envanteri
M.Ö	: Milattan Önce
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
M.S	: Milattan Sonra
NHS	: National Health Service (Ulusal Sağlık Servisi)
NO	: Nitrik Oksit
NSAİİ	: Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar
PAG	: Periaquaduktal Gri Madde
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
PREEMPT1	: 1.Faz III migren profilaksi tedavisi değerlendirme çalışması

PREEMPT2 : 2.Faz III migren profilaksi tedavisi değerlendirme alışması

SNRI : Serotonin-Noradrenalin Geri Alım İnhibitörleri

SSRI : Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörü

SSS : Santral Sinir Sistemi

SPSS : Statistical Package for the Social Sciences

SSRI : Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri

TNC : Trigeminal Nukleus Caudalis (Trigeminal Nukleus Kaudalis)

VAS : Visual Analog Scale (Vizuel Analog Skala)

WHO : World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

YY : Yüzyıl

EPİZODİK VE KRONİK MİGREN HASTALARINDA KİŞİLİK ÖZELLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI

ÖZET

Giriş ve Amaç: Migren yaygın görülen nörolojik bir bozukluk olmasının yanı sıra eş zamanlı psikiyatrik semptomların yüksek oranda görüldüğü ataklarla seyreden veya kronikleşebilen bir baş ağrısı türüdür. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda migrenli bireylerde belirli kişilik özelliklerinin etkisi araştırılmıştır. Çalışmamızda ise, sağlıklı bireylere kıyasla epizodik ve kronik migren tanılı olguların klinik ve sosyodemografik özellikleri ile kişilik profilleri arasında karşılaştırma yapılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Uluslararası Baş Ağrısı Tanı Kriterlerine (ICHD-3 beta International Classification of Headache Disorders) göre kronik migren tanısı almış 70 hasta, epizodik migren tanısı almış 70 hasta ve 70 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. ICHD-3 beta yalnızca tanı doğruluğu için değil, çalışmadan hariç tutma kriterleri için de kullanıldı. Her hastadan ayrıntılı bir klinik öykü toplandı ve fizik muayene yapıldı. Her hastanın yaşı, cinsiyeti, migren ilişkili hastalık süresi, aylık ağrılı gün sayısı, baş ağrısı şiddeti bilgileri kaydedildi. Ağrı şiddeti görsel bir analog skala olan (VAS) kullanılarak değerlendirildi.

Burada 0 ağrısız ve 10 akla gelebilecek en kötü ağrı olarak değerlendirildi. Tüm hastalarda bulantı, kusma, fotofobi veya fonofobi, osmofobi ve auranın varlığı sorgulandı. Kişilik özelliklerini belirlemeye yönelik Minnesota Çok Yönlü Kişilik Envanteri (MMPI) kullanıldı.

Bulgular: Hasta ve kontrol gruplarının yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, gibi sosyodemografik özellikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Kronik migren hastalarının VAS skoru epizodik migren hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p < 0.05$). Gruplar arasında migren semptomları olan osmofobi, fotofobi, fonofobi, bulantı semptomları

arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0.05$). Epizodik migren hastalarında, kronik migren hasta grubuna kıyasla diğer bir migren semptomu olan aura istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$). MMPI ile değerlendirilen kişilik özellikleri incelendiğinde; kronik ve epizodik migren hasta gruplarında hipokondriyazis, paranoya, histeri, depresyon, hipomani, psikopatik sapma, kadınlık, erkeklik, psikastenî, şizofrenî, sosyal içe dönüklük puanlarının ortalamaları kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu (tüm kişilik özellikleri için $p < 0.05$). Kronik migren hastalarında histeri puanlarının ortalaması epizodik migren hastalarına göre yüksek bulundu ($p < 0.05$).

Sonuç: Çalışmamızda, epizodik ve kronik migrenlilerde hipokondriyazis, paranoya, histeri, depresyon, hipomani, psikopatik sapma, kadınlık, erkeklik, psikastenî, şizofrenî, sosyal içe dönüklük gibi kişilik özelliklerinin artmış olduğu izlendi. Ayrıca kronik migrenlilerde histeri daha yüksek oranda görüldü. Migrenli hastalarda kişilik bozuklukları yüksek oranda görülebilmektedir. Ağrı tedavisine odaklanmanın yanı sıra kişilik değişikliklerini tanımlayıp, uygun tedavi şemaları oluşturmakla bu hastaların tedavileri kolaylaşabilir. Bu olgulara yaklaşımda psikologlar, psikiyatristler ve nöroloji uzmanlarının dahil olduğu multidisipliner bir değerlendirme ile migren hastalarının tedavilerinde daha başarılı sonuçlar elde edilebilir. Migren hastalığında eşlik eden psikiyatrik bozuklukların ayrıntılı olarak belirlenmesi için daha fazla sayıda olgunun ele alındığı klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Migren, MMPI, Kişilik özellikleri

INVESTIGATION OF PERSONALITY TRAITS IN CHRONIC MIGRAINE AND EPISODIC MIGRAINE PATIENTS

ABSTRACT

Aim: In addition to being a common neurological disorder, migraine is a type of headache that may progress or become chronic with episodes where simultaneous psychiatric symptoms are common. In studies conducted to date, the effect of certain personality traits in migraine patients has been investigated. In our study, it was aimed to compare the clinical and sociodemographic characteristics and personality profiles of healthy individuals with episodic and chronic migraine cases.

Materials and Methods: The chronic migraine group is composed of 70 patients and episodic migraine of 70 patients and 70 healthy subjects comprise the control group.

Diagnostic criteria of the ICHD-3 beta International Classification of Headache Disorders are used not only for diagnostic accuracy, but for exclusion criteria as well. A detailed clinical history was collected from each patient and a physical examination was performed. For each individual, age, sex, migraine history, number of years with daily headaches, headache pain intensity were recorded. Pain intensity was assessed using a visual analogue scale (VAS) in which 0 indicated no pain and 10 indicated the worst pain imaginable. All patients were asked to presence of nausea, vomiting, photophobia or phonophobia, osmofobia and whether the aura present or not. The number of days per month with headache were also recorded. The MMPI, specifically the version standardized for the Turkish population was used to analyze personality. All patients were referred to the same psychologist who administered the MMPI.

Results: There was no statistically significant difference between the sociodemographic characteristics of the patient and control groups such as age, gender and education level ($p > 0.05$ for all). VAS score of chronic migraine patients was statistically significantly higher

than episodic migraine patient group ($p < 0.05$). There were no statistically significant differences between the groups with symptoms of migraine, such as osmophobia, photophobia, phonophobia, nausea ($p > 0.05$). The presence of aura was statistically significantly higher in the episodic migraine group compared to the chronic migraine patient group ($p < 0.05$). The average of hysteria scores in chronic migraine patients was higher than episodic migraine patients ($p < 0.05$). When the personality traits evaluated with MMPI were examined, the mean scores of hypochondriasis, paranoia, hysteria, conversion, depression and hypomania, psychopathic deviation, femininity, psychopenia, schizophrenia, and social introversion scores of chronic and episodic migraine groups were higher than the control group ($p < 0.05$ for all personality traits). The average of hysteria scores in chronic migraine patients was higher than episodic migraine patients ($p < 0.05$).

Conclusion: In our study, it was observed that personality traits such as hypochondriasis, paranoia, hysteria, depression, hypomania, psychopathic deviation, femininity, masculinity, psychopenia, schizophrenia, and social introversion increased in episodic and chronic migraineurs. In addition, hysteria was higher in chronic migraineurs. Personality disorders can be observed at a high rate in migraine patients. In addition to focusing on pain management, identifying personality changes of these patients and establishing appropriate treatment schemes may benefit the treatment of these patients. In the approach to these cases, more successful results can be obtained in the treatment of migraine patients with a multidisciplinary evaluation involving psychologists, psychiatrists and neurologists. Clinical trials involving more cases are needed to identify comorbid psychiatric disorders in migraine patients in detail.

Keywords: Migraine, MMPI, Personality traits

1. GİRİŞ VE AMAÇ:

Migren genetik yatkınlığı olan bireylerde, çeşitli faktörlerin tetiklemesiyle oluşan, ön planda baş ağrısının olduğu ve farklı semptomların da eşlik edebildiği nörovasküler sendrom olarak tanımlanmaktadır (1). Toplumda sık görülen primer baş ağrılarındandır (2). Migren önemli ölçüde iş göremezliğe, iş gücü kaybına ve yaşam kalitesinin azalmasına neden olmaktadır (3). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından, ağır iş göremezliğe sebep olan ilk 20 hastalıktan biri olarak gösterilmektedir (4). Migren prevalansı cinsiyet, yaş ve ırka göre değişiklik gösterir. Prevalans beyaz ırkta, sarı ve siyah ırka göre daha fazla görülür. Çalışmalarda yaşam süresince prevalansı kadınlarda %15-25, erkeklerde %6-9 arasında olduğu görülmektedir (5, 6). Genelde 2. ve 3. dekatta başlamakla beraber prevalansı 4. dekada kadar giderek artar. Bu dekattan sonra kadınlarda daha belirgin olmak üzere görülme sıklığı yaşla birlikte azalır (7, 8).

Migrende ağrı ataklar halinde görülür ve klasik bir atak; prodrom, aura, baş ağrısı ve postdromal dönemlerden oluşur. Her atakta bu dört dönemin hepsi görülmeyebilir. Baş ağrısı genellikle 4-72 saat içinde sonlanırken ataklar arasında hastalar normal yaşantısını sürdürebilir (9). Prodrom dönemi, baş ağrısı başlamadan saatler, günler öncesinde görülen nöropsikolojik, sistemik ve otonomik semptomlardan oluşur (10). Aura; görsel, duyuşal, motor belirtiler şeklinde olmakla beraber lisan ve beyin sapı işlevlerini de etkileyebilen geçici nörolojik semptomlardan oluşabilmektedir (11, 12). Migrenin tipik baş ağrısı zonklayıcı, tek taraflı, eforla aktivasyon gösteren, orta-ağır şiddet özelliğindedir. Çocuklarda genellikle iki taraflı görülürken, erişkinlerin %80-84'ünde tek taraflıdır (13). Postdrom döneminde baş ağrısı giderek azalır ve kaybolurken hastalarda yorgunluk, konsantrasyon güçlüğü, duygu durum değişikliği gibi yakınmalar görülebilir. Bu dönemde iştahsızlık yerini acıkma

hissine bırakırken kişi sık idrara çıkma isteği duyabilir (14).

Epizodik migrenli hastalarda ağrılı gün sayısı ayda 14 günden daha seyrek gözlenirken, ağrılı gün sayısı ayda 15 günden daha sık olduğunda kronikleşme süreci aklı gelmektedir (15). Epizodik migren zamanla ilerleyerek daha şiddetli bir form olan kronik migrene dönüşebilir. Bir yılda epizodik migren hastalarının yaklaşık %3'ü kronik forma dönüşmektedir (11, 16). Kronik migren, 3 aydan daha uzun süren ayda 15 ya da daha fazla gün baş ağrısı (gerilim tipi ve /veya migren baş ağrısı) olması ve bunların ayda en az 8 gününün migren baş ağrısı özelliğinde olmasıyla tanımlanmaktadır (17). Günümüze kadar baş ağrılı olguların kişilik özelliklerinin araştırıldığı çalışmalarda çoğunlukla kronik günlük baş ağrılı olgular değerlendirilmiş olup, epizodik ve kronik migren baş ağrısı olan olgular ile baş ağrısı olmayan kontrol grubu arasında yapılan çalışmalar kısıtlıdır. Çalışmamızda, epizodik ve kronik migrenli olguların klinik, demografik ve kişilik özelliklerinin belirlenmesi, bu kişilik profillerinin migrenin kronikleşmesindeki rolünün araştırılması ve elde edilen bu verilerin sağlıklı gönüllülerle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Migren Tarihçe

İnsanlık tarihi boyunca baş ağrısına ait ilk bilgiler milattan önce (M.Ö.) 3000 yılına kadar uzanmaktayken M.Ö 400 yıllarında baş ağrısı öncesinde görülen ve hastaların kusma ile rahatladıkları görsel aura Hipokrat tarafından tanımlanmıştır (18). Milattan sonra (M.S.) 2. yüzyılda (yy) Kapadokya'lı Aretaeus genellikle başın bir yanında hissedilen, bulantının eşlik ettiği ve daha sonra ağrısız dönemlerin olduğu baş ağrısını tanımlayarak migreni ilk tarif eden kişi olmuştur (2).

M.S yaklaşık 200 yılında Bergama'lı bilim adamı Galen tarafından ilk kez migren

terimi Yunanca 'hemicrania' kelimesinden türetildikten sonra hemikranium olarak Latinceye çevrilmiş ve daha sonra 'migranea' olarak ifade edilmiştir. Son olarak günümüzdeki ismi olan Fransızca 'migraine' olarak kullanılmaktadır (19, 20). İbn-i Sina'nın yapmış olduğu ağrıya yaklaşım ve baş ağrıları nedenleri ile ilgili çalışmalar, 11.yy'da batı dünyası tarafından kabul görmüştür. 17 ve 18. yy'larda önemli bilim adamları tarafından migren ön planda olmak üzere baş ağrıları ile ilgili makaleler yayınlanmıştır. Bu dönemlerde migrenin özellikle nasıl oluştuğu, beyinde nereden kaynaklandığı araştırılmış ve auralı migren tanımlanmıştır. 19. yy'da Avrupa'da yapılan çalışmalar ön planda migren patofizyolojisinin aydınlatılmasına yönelik olup nörovasküler teori tartışılarak kabul görmüştür. Bu dönemde yapılan farmakolojik çalışmalar dihidroergotamin daha sonra triptanların keşfiyle migren tedavisinde modern yaklaşım başlamıştır. Son yıllardaki çalışmalarda familial hemiplejik migren (FHM) genleri (CACNA1A, SCN1A, ATP1A2) bulunmuş ve aynı zamanda küme ve migren baş ağrısından sorumlu olabileceği beyin sapı merkezleri belirlenmiştir.

Tüm bu gelişmelerin sonucunda Uluslararası Baş Ağrısı Derneği (IHS) tarafından oluşturulan bir komite (Headache Classification Committee of the International Headache Society); tüm baş ağrılarını ve bunların tanı kriterlerini içeren bir sınıflama (The International Classification of Headache Disorders (ICHD)) yayınlamıştır. Bu sınıflamanın birincisi 1988'de, ikincisi 2004'te ve 2013 yılında ICHD-3 beta versiyonu yayınlanmıştır (15, 17, 21). En son 2018'de ICHD-3 yayımlandı (22).

2.2. Migrenin Epidemiyolojisi

Migren tipi baş ağrıları, Uluslararası Baş Ağrısı Tanı Kriterleri'ne göre 4-72 saat arasında sürebilen, sıklıkla tek taraflı, zonklayıcı, bulantı ve/veya kusma, fotofobi ve fonofobinin eşlik ettiği kişinin günlük yaşamını olumsuz etkileyen şiddetli tekrarlayıcı baş

ağrısı atakları ile karakterizedir. Epizodik migren olgularında ayda on dört günden daha seyrek olan baş ağrısı atakları gözlenirken, ayda on beş günden daha sık baş ağrısı atakları olduğunda kronikleşme süreci akla gelmektedir (23). Migren toplumda sık görülen primer baş ağrılarındandır (1).

Prevalansı cinsiyet, yaş, genetik, ırk, çevresel ve sosyokültürel faktörlere göre değişiklik gösterir. Beyaz ırkta, sarı ve siyah ırka göre daha yüksek oranda görülür (6, 10). Migren genelde 2. ve 3. dekatta görülmekle beraber %80'inden fazlası 3. dekattan önce başlar (8, 24). Amerika ve Avrupa'da yapılan birçok epidemiyolojik çalışmalarda migren prevalansı benzer bulunmuş, yetişkinlerde yaklaşık olarak prevalans %10-12, erkeklerde %6 ve kadınlarda %15-18 olarak bulunmuştur (25). Ülkemizde 2008-2013 yılları arasında yapılmış bir baş ağrısı epidemiyolojik çalışmada migrenin yıllık insidansı %2,38 olarak bulunmuştur. Yıllık insidans kadınlarda %2,98 iken erkeklerde %1,93 olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada migren prevalansı %16,4 bulunmuştur (26). Migren prevalansı puberteden önce, erkeklerde hafifçe daha fazla iken puberte ile birlikte kadınlarda daha fazladır. 40-45 yaşları arasında bu oran artsa da, menapozdan sonra geriler. Fakat yine de kadınlarda daha fazla görülmektedir (27). Ülkemizde migren prevalansının kadın erkek oranı 3:1 olarak bulunmuş, kadınlardaki prevalansı %24 iken erkeklerde %8.5 olduğu gösterilmiştir. En yüksek oranlar 35-40 yaş arası kadınlarda görülürken erkeklerde prevalans ve yaş dağılımı açısından belirgin fark gözlenmemiştir (25). Yapılan bir çalışmada yaşam süresince migren prevalansı kadınlarda %15-25, erkeklerde %6-9 iken (5) başka bir çalışmada ise kadınlarda %29.3, erkeklerde %9.3 olarak bulunmuştur (28).

Eğitim durumlarına göre değerlendirildiğinde prevalans üniversite mezunlarında %14.9, lise mezunlarında %15, ilkökul mezunlarında %19.1, eğitim almadan sadece okur yazar

olanlarda %20.4, okur yazar popülasyonda ise %31.6 oranında gösterilmiş olup; prevalans ile eğitim durumu arasında ters ilişki olduğu bulunmuştur (25). Hem yüksek prevalansı hem de tedaviye bağlı verimliliğin azalması sebebiyle toplum için hem sosyal hem de ekonomik bir yükür. Migren Avrupa'da yılda yaklaşık 27 milyar Euro maddi kayba neden olmaktadır (29). Saf olarak en sık rastlanan primer baş ağrısı migrendir. Tüm dünya nüfusunun yaklaşık %15'i migren hastasıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) her yıl kadınların %18'i erkeklerin %6'sı migren hastası olmaktadır. Yaşam boyu risk ise kadınlar için %43 erkekler için %18'dir. Avrupa'da yaşam boyu toplumsal risk %12-28'dir.

Kronik migren oranı ise toplumda %1,4-2,2 oranındadır. Asya ve Afrika ülkelerinde migren sıklığı da Batı ülkelerinden daha düşük düzeydedir. Bu denli sık rastlanılan ve her yıl yeni kitlelerin etkilendiği hastalığın iş gücü kaybı ve tedavi giderleri ile yol açtığı ekonomik yük de azımsanmayacak ölçüdedir. İngiltere Ulusal Halk Sağlığı verilerine göre; migren her yıl 25 milyon kayıp gün temelinde 2,25 milyar pound, ayrıca bakı, incelemeler ve tedavi temelinde 150 milyon pound'dan fazla ekonomik yüke yol açmaktadır. ABD'de yapılan retrospektif bir çalışmada migrenli ailelerle, onlarla uyumlu migreni olmayan ailelerin yıllık sağlık giderleri karşılaştırıldığında migrenli ailelerin sağlık gideri migreni olmayanlardan %70 daha yüksek bulunmuştur. Başka çalışmalarda da doğrudan ve dolaylı olarak migrenin yıllık ekonomik yükü ABD'de 23 milyar dolar olarak belirlenmiştir. Diğer primer baş ağrılarının ekonomik yükü bu rakamların dışındadır.

Anlaşılacağı üzere toplumda çok yaygın olarak rastlanan, kişilerin yaşam kalitesini bozan ve sosyal yaşamını derinden etkileyen, üstelik kişisel olduğu kadar toplumsal açıdan da ciddi ekonomik yük oluşturan primer baş ağrıları ve özellikle migren birçok yönü ile araştırmalara konu olmuştur. Aslında bu ağrılar çok eski çağlardan bu yana bilirse de tüm

bilgilerin üretim sürecinde olduğu gibi önce varsayım, sonra varsayımı kanıtlamaya götüren araştırmalar ve sonuç olarak baş ağrısı ile ilgili kanıtlanmış yeni bilgi oluşmaktadır. Bu bağlamda primer baş ağrıları ile ilgili olarak yüzyıllar içinde bilgi birikimi oluşmuştur. Ancak gerek yaşamsal tehdidi olan hastalıkların önceliği gerek teknolojik gelişmelerin yetersizliği primer baş ağrıları konusundaki bilgi birikiminin yavaş ve doyurucu olmadığını ortaya koymaktadır. Ancak son 40-50 yıl içinde bu konunun değişik alanlarında üretilen bilgi ve ivmenin ne denli yüksek ve kazanımın da ne denli büyük olduğunu göstermektedir. Bu sonucun en basit göstergeleri özellikle primer baş ağrıları konusunda nöroloji eğitimi ile ilgili kitaplarda ayrılan sayfa sayısı ve indekslerde yapılan araştırmaların sayı ve içeriğidir.

Yirminci yüzyılın ilk 50-60 yılındaki kitaplar ve indeksler gözden geçirildiğinde bu yorumun yansıması kolayca görülebilecektir. Son 40 yılda konuya ilgi ve desteğin artması sonucunda primer baş ağrıları ve özellikle migren konusunda yapılan araştırmalarla önemli değişim ve gelişimler olduğu açıkça anlaşılır. Bunları bazı başlıklar altında toplamak mümkündür:

- Baş ağrıları sınıflaması ve tanı ölçütleri belirlenmiştir. Bu sınıflama ve ölçütler 3 kez gözden geçirilerek yeniden düzenlenmiştir.
- Primer baş ağrıları ve özellikle migren patogenezi konusunda ardı sıra teoriler geliştirilmiş ve çok önemli kanıtlar sağlanmıştır.
- Baş ağrılarının önleyici ve atak tedavileri konusunda ciddi yenilikler olmuştur (22).

2.3. Migren Tanısı ve Sınıflandırılması

Migren genetik yatkınlığı olan bireylerde, çeşitli faktörlerin tetiklemesiyle oluşan, ön planda baş ağrısının olduğu ve farklı semptomların da eşlik edebildiği nörovasküler sendrom olarak tanımlanabilir (2). Migren için özel bir görüntüleme bulgusu veya belirteç

olmadığından migren tanısı hastalardan alınan iyi bir öykü ve nörolojik muayene temelinde klinik özelliklere göre konulmaktadır. Ayırıcı tanı için gerektiğinde ileri tetkikler kullanılabilir. Migrenin tanı kriterleri ve sınıflaması; IHS tarafından 2013 yılında güncellenen ‘The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (ICHD-3 beta versiyonu)’nda belirtilmiştir (15).

Kırk yıldan daha öncesinde, özellikle primer baş ağrıları ile ilgili bir sınıflama ve tanı ölçütlerinin olmayışı; hekimlik pratiğinde tanı koyma güçlüğü yanında aynı hastada farklı tanılara varılmasına yol açmıştır. Bu nedenle hastalar farklı hekimlerce farklı tanı ile tedaviye alınmışlardır. Baş ağrılarının doğru tanı ve tedavisi için, ayrıca baş ağrıları ile ilgili bilimsel araştırmalarda olgu gruplarının seçiminde ortak bir dil oluşturmak amacı ile baş ağrılarının bir sınıflamasının olması ve tanı ölçütlerinin de belirlenmesi gereksinimi doğmuştur. Baş ağrısı tiplerinin uniform olmadığı ve tanı ölçütlerinin bulunmadığı bir dönemde 1962 yılında “AdHoc Committee of the National Institute of Health” baş ağrılarının sınıflaması konusunda önemli bir adım atmıştır. Ancak farklı yorumlara açık bu sınıflama ve primer baş ağrılarının biyolojik temeli konusundaki hızlı gelişmeler bu sınıflamayı geçersiz kılmıştır. 1985’te IHS biraz önce belirttiğimiz gibi baş ağrıları konusunda ortak bir dil oluşturma ve araştırmalarda katılımcılar açısından homojeniteyi sağlamak amacı ile bir sınıflama komitesi kurmuştur. 1988’de bu komitenin IHS/International Headache Classification Committee’nin (IHCC) önerdiği ve genel kabul gören ölçütler yayımlanmıştır.

Sonuçta, bilinen baş ağrıları için tanı ölçütleri oluşturulmuş ve yeni baş ağrısı tanımları yapıldı. Ölçütlerin klinik uygulamalarda ortaya çıkan uygunsuzluğu, yeni teknolojilerle yapılan incelemelerde belirli baş ağrılarının farklı kategorilerde yer alması gerekliliği ve daha önce hiç tanımlanmamış ya da sınıflamada yer almamış baş ağrılarının saptanması

yayımlanmış sınıflama ve ölçütlerde değişiklikler yapılması gerekliliği doğdu. İlki 2004 ve ikincisi 2013’de olmak üzere IHCC 2 kez bu ölçütlerde revizyona gitti. 2013’te The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (ICHD-3beta versionu) yayımlandı (22).

Tablo 1. Uluslararası Baş Ağrısı Derneği’nin Migren Sınıflaması (ICHD-3 beta versiyonu)

1. Migren
 - 1.1 Aurasız migren
 - 1.2 Auralı migren
 - 1.2.1 Tipik auralı migren
 - 1.2.1.1 Ağrısız tipik aura
 - 1.2.1.2 Ağrılı tipik aura
 - 1.2.2 Beyin sapı auralı migren
 - 1.2.3 Hemiplejik migren
 - 1.2.3.1 Familial hemiplejik migren (FHM)
 - 1.2.3.1.1 Familial hemiplejik migren tip 1 (FHM1)
 - 1.2.3.1.2 Familial hemiplejik migren tip 2 (FHM2)
 - 1.2.3.1.3 Familial hemiplejik migren tip 3 (FHM3)
 - 1.2.3.1.4 Familial hemiplejik migren, diğer lokalizasyonlar
 - 1.2.3.2 Sporadik hemiplejik migren
 - 1.2.4 Retinal migren
 - 1.3 Kronik migren
 - 1.4 Migren komplikasyonları

- 1.4.1 Migren statusu
- 1.4.2 İnfarkt olmadan ısrarlı aura
- 1.4.3 Migrenöz infarkt
- 1.4.4 Migren aurası ile tetiklenen nöbet
- 1.5 Olası migren
 - 1.5.1 Olası aurasız migren
 - 1.5.2 Olası auralı migren
- 1.6 Migrenle ilişkili olabilecek epizodik sendromlar
 - 1.6.1 Tekrarlayıcı gastrointestinal rahatsızlık
 - 1.6.1.1 Siklik kusma sendromu
 - 1.6.1.2 Abdominal migren
 - 1.6.2 Benign paroksizmal vertigo
 - 1.6.3 Benign paroksizmal tortikollis

(2013 ICHD-3 beta kılavuzundan alıntılanmıştır). 2018 yılında güncellenen yeni klavuza göre ise; bazı primer baş ağrılarının adı, tanımı ve sınıfının değiştiği görüldü [örneğin; çocukluk çağıının periyodik sendromları, migren sınıflaması, auralı migren alt başlıkları, baziler migren (beyin sapı semptomlu aura vb.), transforme migren/kronik migren, ilaç kötü kullanım baş ağrısı/ilaç aşırı kullanımı baş ağrısı (İAKBA) vb.]. Diğer yandan oftalmoplejik migren olarak tanımlanan ağrının aslında bazı hastalarda oküler motor sinirin nöritine bağlı olduğu ve bu nedenle bir kraniyal sinir hastalığına bağlı baş ağrısı olduğu kanısı ile kategorisi değiştirildiği görüldü (örneğin; migren kategorisinden oftalmoplejik migren - ağrılı kraniyal nöropatiler, diğer fasiyal ağrılar ve diğer baş ağrıları bölümü/Recurrent painful ophthalmoplegic neuropathy) (22).

2.3.1. Aurasız Migren

Daha önceleri yaygın migren, hemikraniya simpleks olarak isimlendirilmiş olan aurasız migren, 4-72 saat süren tipik ataklardan oluşan en sık görülen migren tipidir.

Ataklarda ağrının zonklayıcı, tek taraflı, orta ya da ağır şiddette ve rutin fizik aktivite ile artması ya da aktiviteden kaçınmaya sebep olma özelliklerinden en az ikisini karşılamalı ve ağrılara kusma/bulantı veya fonofobi ve fotofobinin en az birinin eşlik etmesi gerekmektedir.

Aurasız migren tanı kriterleri tablo 2’de gösterilmiştir (15).

Tablo 2. Uluslararası Baş Ağrısı Derneği’nin Aurasız Migren Tanı Kriterleri (ICHD-3 beta versiyonu)

- A. B-D kriterlerini karşılayan en az 5 atağın olması
- B. 4-72 saat süren baş ağrısı ataklarının olması (tedavisiz veya başarısız tedaviyle)
- C. Baş ağrısının aşağıdaki özelliklerden en az ikisine sahip olması:
 - Tek taraflı yerleşim
 - Zonklayıcı karakterde
 - Orta veya şiddetli ağrı
 - Rutin fizik aktivitelerde ağrının şiddetlenmesi ve aktivitelerden kaçınma
- D. Ağrı sırasında aşağıdakilerden en az birinin bulunması:
 - Bulantı ve/veya kusma
 - Fonofobi ve fotofobi
- E. Diğer ICHD-3 tanıları için kriterlerin karşılanamaması

(2013 ICHD-3 beta kılavuzundan alıntılanmıştır).

2.3.2. Auralı Migren

Auralı migren daha önceleri klasik, hemiplejik, oftalmik, komplike ve afazik migren olarak isimlendirilmiştir. Tamamen geri dönebilen duyuşsal, görsel, motor, beyin sapı, retinal ve konuşma ve/veya lisan bozukluklarından en az birini içeren aura varlığı tipiktir. Aura genelde 5-60 dakika sürer. Birden fazla aura var ise ardarda oluşması beklenir. Aura semptomlarından en az biri unilateral olması gerekirken afazi daima unilateral semptom olarak kabul edilir. En geç bir saat içinde baş ağrısının başlaması beklenilmektedir. Belirtilen aura özelliklerinden en az ikisinin olması gerekmektedir. Auralı migren tanı kriterleri tablo 3'te gösterilmiştir (15).

Tablo 3. Uluslararası Baş Ağrısı Derneği'nin Auralı Migren Tanı Kriterleri (ICHD-3 beta versiyonu)

- A. B-C Kriterlerini karşılayan en az 2 atağın olması
- B. Tamamen geri dönebilen aura semptomlarından bir ya da daha fazlasının olması:
 - Duyusal
 - Görsel
 - Konuşma ve/veya lisan
 - Motor
 - Beyin sapı
 - Retinal
- C. Aşağıdaki özelliklerden en az ikisinin olması:
 - En az bir aura semptomunun > 5 dakikada yavaşça gelişmesi ve/veya iki ya da daha fazla semptomun ardarda oluşması
 - Her bir aura semptomunun 5-60 dakika sürmesi

- En az bir aura semptomunun unilateral olması
- Baş ağrısının aura esnasında ya da aurayı izleyen 60 dakika içerisinde başlaması

D. Diğer ICHD-3 tanıları için kriterlerin karşılanamaması ve geçici iskemik atağın ekarte edilmiş olması

(2013 ICHD-3 beta kılavuzundan alıntılanmıştır).

2.3.2.1. Tipik Auralı Migren

Auralar, beyin sapı, retinal ya da motor semptomlar olmaksızın duyuşsal, görsel semptomlar veya konuşma/lisan bozuklukları ile karakterizedir. Semptomlar pozitif veya negatif özellikte olup geri dönüşümlüdür. Her bir semptomun süresi bir saati geçmemelidir. Aura tablo 2'deki özelliklerden en az ikisini karşılamalıdır. İki alt gruba ayrılır.

Ağrılı Tipik Aura: Tipik aurayla beraber veya aurayı takiben 60 dakika içerisinde başlayan migren ya da migren dışı baş ağrısı ile karakterizedir.

Ağrısız Tipik aura: Tipik aurayla beraber veya aurayı takiben 60 dakika içerisinde baş ağrısının olmaması ile karakterizedir.

2.3.2.2. Beyin Sapı Auralı Migren

Daha önceleri baziler arter, baziler tip ve baziler migren olarak isimlendirilmiştir. Motor ve retinal semptomlar olmaksızın, auranın beyin sapına lokalize semptomlarını kapsaması tipik özelliğidir. Duyusal, görsel ve/veya konuşma/lisan bozukluklarına ek olarak vertigo, dizartri, hipoakuzi, tinnitus, ataksi diplopi ve bilinç düzeyinde değişiklik semptomlarından en az ikisi bulunmalıdır. Aura Tablo 2'deki özelliklerden en az ikisini karşılamalıdır.

2.3.2.3. Hemiplejik migren

Motor güçsüzlüğün görüldüğü auralı migren olarak tanımlanır. Motor güçsüzlük bazı

hastalarda birkaç haftaya kadar sürebilmektedir. Hemiplejik migrenin tanı kriterleri aşağıda gösterilmiştir (Tablo 4).

Tablo 4. Uluslararası Baş Ağrısı Derneği'nin Hemiplejik Migren Tanı Kriterleri (ICHD-3 beta versiyonu)

- A. B ve C kriterlerini karşılayan en az 2 atağın olması
- B. Aşağıdaki iki özelliği sahip aura varlığı:
- Tamamen geri dönebilen duyuşsal, görsel, konuşma ve/veya lisan semptomları
 - Tamamen geri dönebilen motor güçsüzlük
- C. Aşağıdakilerden özelliklerden en az ikisinin olması:
- En az bir aura semptomunun > 5 dakikada yavaşça gelişmesi ve/veya iki ya da daha fazla semptomun ardarda oluşması
 - Her motor olmayan aura semptomunun 5-60 dakika içinde sonlanması, motor semptomların 72 saatten kısa sürmesi
 - Baş ağrısının aura esnasında ya da aurayı izleyen 60 dakika içerisinde başlaması
 - En az bir aura semptomunun unilateral olması
- D. Diğer ICHD-3 tanıları için kriterlerin karşılanamaması ve geçici iskemik atak ile inmenin ekarte edilmiş olması

(2013 ICHD-3 beta kılavuzundan alıntılanmıştır).

Nadir görülen bir migren alt tipidir. Danimarka'da yapılan toplum bazlı çalışmada tahmini prevalansı %0.01 olarak tespit edilmiştir. Hemiplejik migrenin başlama yaşı klasik migrenden daha erkendir ve ortalama 12-17 yaşları arasında görülür. Diğer migren tiplerine benzer olarak kadınlarda daha sık görülmektedir (15, 30, 31). Motor aura hemiplejik migrenin tipik özelliği olmasına karşın tek görülen aura tipi değildir. Genelde hastalarda iki veya daha

fazla aura semptomu görülürken her aura semptomu 20-30 dakika içerisinde oluşur ve saatler içerisinde kademeli olarak iyileşir. Aura hastaların %41-58'inde 60 dakikanın, %2-8'inde ise 24 saatin üzerinde sürmektedir (31, 32). Motor semptomların şiddeti hastalar arasında farklılık gösterirken genelde elden başlayıp, giderek kola ve yüze doğru yayılmaktadır. Tek taraflı olma özelliği görülürken ataklar arasında ya da atak sırasında taraf değişimi olabilmektedir (33).

Akut stres, parlak ışık, fiziksel yorgunluk, uyku düzensizliği, minör kafa travmaları atakları tetikleyebilir. Nörogörüntüleme genelde normal olarak saptanır fakat az sayıda hastada motor güçsüzlüğün kontralateralinde serebral ödem, meningeal ya da kortikal kontrast tutulumu saptanabilir (34-36). Hemiplejik migren familial ve sporadik olmak üzere iki alt gruba ayrılır:

Familial hemiplejik migren klinik ve genetik olarak heterojenite gösteren otozomal dominant geçişli bir migren alt tipidir. Tanı için hemiplejik migren kriterleri yanısıra en az bir tane birinci ya da ikinci derece akrabalarında motor güçsüzlük ile giden auralı migren öyküsü olması gerekmektedir. Motor semptomlar hastaların 1/3'ünde bilateral olabilir, semptomlar sırayla ya da eş zamanlı olarak çıkabilir (32). Genetik çalışmalar sonucunda üç alt tipi tanımlanmıştır. FHM1'de 19. Kromozomda (voltaj kapılı kalsiyum kanallarını kodlayan) CACNA1A geninde, FHM2'de 1. kromozomda (sodyum potasyum ATPaz kanallarını kodlayan) ATP1A2 geninde, FHM3'de ise 2. kromozomda (sodyum kanallarını kodlayan) SCN1A geninde mutasyon saptanmıştır (33, 37). Tipik aura semptomları yanısıra beyin sapı semptomları da sıkça görülmektedir. Hemiplejik migren ataklarında bilinç değişikliği, konfüzyon, ateş ve beyin omurilik sıvısında (BOS) pleositoz nadir olarak izlenebilir (36). Familial hemiplejik migren epilepsi ile karışabilir ve bu sebeple yanlış tedavi uygulanabilir.

Migren ataklarından bağımsız olarak FHM'i olan ailelerin yaklaşık %50'sinde kronik progresif serebellar ataksi görülebilir (17).

Sporadik Hemiplejik Migren, aile öyküsü olmadan hemiplejik migren kriterlerinin olmasıyla karakterizedir. Epidemiyolojik çalışmalarda prevalansı ailesel olgularla benzer bulunmuştur. Sporadik olgularda genellikle diğer nedenleri dışlamak için görüntüleme ve diğer tetkikler kullanılabilir. Lomber ponksiyon BOS lenfositozu ve geçici nörolojik bulguların eşlik ettiği baş ağrısı sendromu (Syndrome of transient headache and neurological deficits with cerebrospinal fluid lymphocytosis – HaNDL) tanısının dışlanması için gerekebilir (17).

2.3.2.4. Retinal migren

Migrenöz baş ağrısıyla birlikte tekrarlayan skotom, sintilasyon ya da körlüğü içeren monoküler görme bozuklukları ataklarıyla karakterizedir. Retinal migrenin tanı kriterleri tablo 5'de gösterilmiştir (17).

Tablo 5. Uluslararası Baş Ağrısı Derneği'nin Retinal Migren Tanı Kriterleri (ICHD-3 beta versiyonu)

- A. B ve C kriterlerini karşılayan en az 2 atağın olması
- B. Atak sırasında ortaya çıktığı aşağıdakilerden biri veya her ikisi ile doğrulanan, tamamen geri dönebilen monoküler pozitif ve/veya negatif görsel olaylardan (örneğin; sintilasyonlar, skotom veya körlük) oluşan aura:
 - Klinik görme alanı muayenesi
 - Bir monoküler alan defekti ile ilgili hastanın çizimi (net talimatlardan sonra yapılan)
- C. Aşağıdaki özelliklerden en az ikisinin olması:
 - Auranın > 5 dakikada yavaşça gelişmesi

- Aura semptomlarının 5-60 dakika sürmesi

- Baş ağrısının aura sırasında ya da aurayı takiben 60 dakika içerisinde başlaması

D. Diğer ICHD-3 beta tanıları için kriterlerin karşılanamaması ve amorozis fugaxa yol açan nedenlerin ekarte edilmiş olması

(2013 ICHD-3 beta kılavuzundan alıntılanmıştır).

Genellikle doğurganlık döneminde ve auralı migren öyküsü olan kadınlarda görülür.

Retinal migren geçici monoküler görme kaybının nadir nedenidir ve görme kaybının

mekanizması retinal vasospazm olarak düşünülmektedir (38, 39). Fakat hastalarda retinal

dolaşım bozukluğunun yanısıra koroid ve optik sinir dolaşımında da bozukluk bulunabilir.

Aslında monoküler görme bozukluğu tarifleyen hastaların bazılarında hemianopsi

bulunmaktadır. Görsel semptomlar hastaların çoğunda 30 dakikadan kısa sürmektedir. Ancak

bazı hastalarda saatler, günler süren görme kayıpları bildirilmiş ve migrenle ilişkili kalıcı

monoküler görme kaybı da tanımlanmıştır (17, 38, 40-42).

2.3.3. Kronik migren

Ayda 15 gün ve daha sık görülen baş ağrılarının 3 aydan uzun süredir devam etmesi ve

8 veya daha fazla gün baş ağrısının migren özellikleri taşıması ile tanımlanmaktadır. Kronik

migrenin tanı kriterleri tablo 6'da gösterilmiştir (17).

Tablo 6. Uluslararası Baş Ağrısı Derneği'nin Kronik Migren Tanı Kriterleri (ICHD-3 beta versiyonu)

A. 3 aydan daha uzun süren ayda 15 ya da daha fazla gün B ve C kriterlerini karşılayan baş ağrısının (gerilim tipi benzeri ve / veya migren benzeri) olması

B. Aurasız migren kriterlerinden B-D (Tablo 2) ve/veya auralı migren kriterlerinden B ve C'yi (Tablo 3) karşılayan en az 5 atak geçirmiş olmak

C. 3 aydan daha uzun süre boyunca ayda en az 8 ya da daha fazla gün olmak üzere aşağıdakilerden birinin olması:

- Aurasız migren C ve D kriterleri (Tablo 2)
- Auralı migren B ve C kriterleri (Tablo 3)
- Hasta tarafından başlangıçta migren olduğuna inanılmış ve triptan ya da ergot türevi ile rahatlama sağlanmış olması

(2013 ICHD-3 beta kılavuzundan alıntılanmıştır).

Yapılan çalışmalar kronik migren prevalansının %1.4-2.2 arasında değişiklik gösterdiğini ve bu oranın kadınlarda %1.7-4, erkeklerde %0.6-0.7 olarak saptamakla beraber kadınlarda erkeklere göre 2.5-6.5 kat daha fazla olduğunu göstermektedir (2). Ayda 14 günden daha seyrek ataklar görülen epizodik migrenli hastaların bir yılda yaklaşık %3'ü kronik forma dönüşmektedir (11, 43). Migrenin kronikleşmesiyle ilgili demografik risk faktörleri araştırıldığında; kadın cinsiyet, genç yaşta migren atağının başlaması, atak sıklığının fazla olması, beyaz ırk kökenli olma, düşük eğitim düzeyi ile sosyoekonomik durum ve kişinin eşini kaybetmesinin öne çıktığı görülmektedir. Klinik risk faktörlerine bakıldığında; aşırı ağrı kesici kullanımının, eşlik eden psikopatolojik özelliklerin, obezitenin ve geçirilmiş kafa travmasının da migrenin kronikleşmesiyle anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir (2). Günlük aktivitelerde ciddi kısıtlılılık yapan kronik migren, iş ve okul devamsızlığı gibi hayat kalitesi üzerine de önemli etkileri ile birlikte, yüksek tedavi maliyetlerine neden olmaktadır (44).

2.3.4. Migren Komplikasyonları

2.3.4.1. Migren Statüsü

Yetmiş iki saatten daha uzun süren ve hastanın güçsüzlüğüne neden olan migren atağı

olarak tanımlanır. İlaç aşırı kullanımına bağlı olabilmektedir.

2.3.4.2. İnfarkt Olmadan Israrlı Aura

Bir haftadan daha uzun süren aura semptomları ve nörogörüntülemeyle infarkt bulgusunun olmamasıyla karakterizedir. Genellikle bilateral olan ısrarlı aura semptomları aylar, yıllar sürebilmektedir.

2.3.4.3. Migrenöz İnfarkt

Auralı migren tanılı hastalarda infarkt oluşumu ile karakterizedir. 60 dakikadan uzun süren bir ya da daha fazla aura semptomu ve nörogörüntüleme yöntemleriyle semptomlarla ilişkili iskemik beyin lezyonlarının gösterilmesi gerekmektedir. Genellikle genç kadınlarda ve posterior dolaşım ile ilişkili bölgelerde görülür (17).

2.3.4.4. Migren Aurası ile Tetiklenen Nöbet

Toplumda sık görülen paroksizmal iki hastalık olan migren ve epilepsinin ortak patofizyolojik ve klinik semptomatolojik özellikleri bulunmaktadır (45). Epilepsi prevalansı migreni olan popülasyonda yapılan çalışmalarda %1-17 arasında değişiklik göstermekle beraber genel popülasyondan %0.5-1 oranında fazla bulunmuştur. Migren görülme sıklığı epilepsisi olan popülasyonda %8.4-20 arasında değişmektedir (46).

İlk kez migralepsi terimi auralı migren atağını takiben görülen epileptik nöbet olarak Lennox tarafından tanımlanmıştır (45). ICHD-3 beta versiyonuna göre migren aurasıyla tetiklenen, aurayla birlikte ya da sonraki 1 saat içerisinde oluşan epileptik nöbet olarak tanımlanır. Migralepsi nadir görülmekte olup günümüze kadar yaklaşık 50 olgu bildirilmiştir. Sances ve arkadaşları literatürde bildirilmiş olan 43 auralı 7 aurasız olmak üzere toplam 50 olası migralepsi olgusunu değerlendirmiş ve sadece %4'ünün tanı kriterleriyle migralepsiyi desteklediğini bildirmiştir (46, 47). Migralepsi hastalarında sıklıkla jeneralize tonik klonik

elektroensefalografi kayıtlarında yaygın, düzensiz yüksek voltajlı delta ve teta dalgaları izlenebilir (46).

2.3.5. Olası Migren

Auralı ve aurasız migren baş ağrısı kriterlerini karşılamak için gerekli özelliklerden birinin eksik olması ve diğer baş ağrısı kriterlerini karşılamayan migren benzeri baş ağrısı ataklarıyla karakterizedir. Olası aurasız migren ve olası auralı migren olmak üzere iki alt gruba ayrılır.

2.3.6. Migrenle İlişkili Olabilecek Epizodik Sendromlar

2.3.6.1. Tekrarlayıcı Gastrointestinal Rahatsızlık

Siklik kusma sendromu ve abdominal migren olmak üzere iki alt gruba ayrılır.

Siklik Kusma Sendromunda hastalarda genellikle stereotipik olarak 1 saatte en az 4 kez tekrarlayan şiddetli bulantı ve kusma atakları vardır. Tanı için en az 5 benzer atak ve gastrointestinal sistem muayene bulgularının normal olması gerekmektedir. Ataklar 1 saatten daha uzun sürmekle beraber 10 güne kadar uzayabilir. Hastalar ataklar arasında tamamen normaldir.

Abdominal Migren tanısı için en az 5 periumblikal ya da orta hat yerleşimli abdominal ağrı atağı ve karın ağrısına bulantı, kusma, solukluk ve anoreksiden az ikisinin eşlik etmesi gerekmektedir. Gastrointestinal ve renal sistem muayene bulguları normal olmalıdır. Tedavi edilmemiş veya tedaviye cevap alınamamışsa ataklar 2-72 saat sürebilir. Hastalar ataklar arasında tamamen normaldir.

2.3.6.2. Benign Paroksizmal Vertigo

Tekrarlayan, başlangıçta en fazla yoğunlukta hissedilen ve dakikalar, saatler içinde kendiliğinden gerileyen, bilinç kaybının olmadığı vertigo ataklarıyla karakterizedir. Vertigo

ile nistagmus, ataksi, kusma, solukluk semptomlarından birisi görülür. Tanı için en az 5 atak olmalı ve ataklar arasında hastaların nörolojik muayeneleri ve odyometrik testlerle vestibüler fonksiyonları normal olarak değerlendirilmelidir.

2.3.6.3. Benign Paroksizmal Tortikollis

Küçük çocuklarda ve bebeklerde başın bir tarafa rotasyonu ile birlikte veya rotasyon olmadan eğilme ile tanımlanır. Tekrarlayan ataklar kendiliğinden geriler ve ataklar arasında nörolojik muayene bulguları normaldir. Ataklarda semptomlara huzursuzluk, solukluk, irritabilite, kusma ve ataksiden en az birisi eşlik etmelidir (17).

2.3.7. Vestibüler Migren

İlk olarak 19.yy da Liveing, tekrarlayan vertigo atakları ile migren birlikteliğine dikkat çekmiştir. Daha sonra Kayan ve Hood tarafından 1984 yılında yapılan ‘migrenin nörootolojik belirtileri’ isimli çalışmasında bu birliktelik yeniden gündeme gelmiş olup migren tanılı hastaların %77’sinde nörootolojik bozuklukların eşlik edebileceği bildirilmiştir (48). Migren ve vertigo birlikteliği daha önceleri; migrenle ilişkili vestibülopati, migrenle ilişkili dizziness ve migrenöz vertigo olarak isimlendirilmiş fakat son yıllarda “vestibüler migren” olarak kullanılmaktadır (49-54). Migren tanılı hastalarının yaklaşık %40’ında bir ya da daha fazla olan dengesizlik ve baş dönmesini içeren bir vestibüler sendrom vardır. Bu durum migren atağı öncesinde, sırasında, sonrasında ya da tamamen ataklardan bağımsız bir şekilde görülebilir. Hastaların %25’inde migren ataklarıyla birlikte vertigo ataklarının olduğu bildirilmiştir (55, 56). Yapılmış olan epidemiyolojik çalışmalarda, migren prevalansı %16 bulunurken vertigo prevalansı %7 bulunmuştur (26, 57). Buna göre migren ve vertigonun rastlantısal birlikteliği genel popülasyonun %1,1’i olması beklenmektedir. Vestibüler migren prevalansının kadın erkek oranı 5:1 olarak bulunmuştur. Migren tanılı hastalarda vestibüler

semptomlar hastalığın herhangi bir döneminde ortaya çıkabilmektedir (49, 58). Neuhauser ve arkadaşları tarafından yapılan kesin ve olası vestibüler migren tanı kriterlerinden sonra Barany Derneği, Uluslararası Baş Ağrısı Derneği Migren sınıflama alt komitesi ile birlikte yeni bir sınıflama yayınlamıştır (17, 59). Vestibüler migren tanı kriterleri tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Uluslararası Baş Ağrısı Derneği’nin Vestibüler Migren Tanı Kriterleri (ICHD-3 beta versiyonu)

- A. C ve D Kriterlerini karşılayan en az 5 atağın olması
- B. Uluslararası baş ağrısı sınıflamasına göre auralı ya da aurasız migren tanısı
- C. Orta ve şiddetli 5 dakika ile 72 saat arasında süren vestibüler semptomların olması
- D. Aşağıdaki 3 migrenöz özelliklerden en az birinin atakların %50’sine eşlik etmeli
 1. Aşağıdaki 4 karakteristik özellikten en az ikisinin olduğu baş ağrısı
 - Tek taraflı yerleşim
 - Zonklayıcı karakterde
 - Orta ya da şiddetli ağrı özelliği
 - Rutin fiziksel aktivelerde ağrının şiddetlenmesi
 2. Fonofobi ve fotofobi
 3. Görsel aura
- E. Diğer ICHD-3 beta tanıları ve vestibüler hastalık için kriterlerin karşılanamaması (2013 ICHD-3 beta kılavuzundan alıntılanmıştır).

Tanı kriterinde yer alan vestibuler semptomlar:

Spontan vertigo: Eksternal vertigo (çevrenin dönme hissi), internal vertigo (kendi dönme hissi),

Pozisyonel vertigo: Baş hareketleri sonrası meydana gelen,

Görsel-indüklenmiş vertigo: Büyük ya da kompleks görsel hareket eden uyarılar ile tetiklenmiş,

Baş hareketi ile tetiklenen vertigo: Baş hareketi sırasında görülen, baş hareketleriyle tetiklenen sersemlik hissi (dizziness) ve bulantı (Burada ele alınan ‘dizziness’ mekansal yönelimde bozulmak olup, diğer dizziness formları sınıflamaya dahil değildir).

Günlük aktiviteleri etkileyen vestibüler semptomlar orta şiddette, günlük aktivitelerin yapılmasını tamamen engelleyen vestibüler semptomlar ise ağır şiddette değerlendirilmiştir (17).

2.4. Migren Kliniği

Genelde sadece baş ağrısı olarak değerlendirilen migren serebral disfonksiyona bağlı olarak farklı dönemler içinde meydana gelen semptomlar kompleksi olarak değerlendirilmelidir (10). Migrende klasik bir atak; prodrom, aura, baş ağrısı ve postdromal dönemlerinden oluşur.

2.4.1. Prodrom Dönemi

Migren hastalarının yaklaşık %20-60’ında görülen prodrom dönemi, baş ağrısı başlamadan saatler, günler öncesinde görülen nöropsikolojik, sistemik ve otonomik semptomlardan oluşur. Hastalarda depresif duyudurum, aşırı duyarlılık ve tepkisellik, öfori, konsantrasyon ve dikkat eksikliği, kelime bulmada güçlük, düşüncede yavaşlama, aşırı uyku isteği, esneme gibi nöropsikolojik semptomlar ön planda görülmekle beraber, hiperozmi, halsizlik, aşırı su içme, iştah değişiklikleri, sık idrara çıkma, kabızlık, ishal gibi sistemik ve otonomik semptomlar da görülebilmektedir (10, 12, 60). Pozitron emisyon tomografisi (PET) çalışmalarıyla prodrom dönemindeki belirtilerinin frontal lob, hipotalamus ve santral

noradrenerjik sistemden (lokus seruleustan) kaynaklandığı gösterilmiştir (2).

2.4.2. Aura Dönemi

Aura dönemi migren hastalarının yaklaşık %25-30'ünde görülmekle beraber genellikle 5-20 dakika içinde oluşan ve 60 dakikayı geçmeden sonlanan, kortikal ve beyin sapı disfonksiyonlarıyla uyumlu semptomlardan oluşmaktadır. Aura dönemi auralı migren ile baş ağrısız aurası olan kişilerde görülürken, baş ağrısının öncesinde, ağrıya beraber ya da nadiren sonrasında görülebilmektedir (2, 61).

Aura semptomları motor, duyuşal, görsel, lisan fonksiyon bozuklukları ve beyin sapı disfonksiyonu ile karakterize olabilmektedir. Hastalarda bazen birden fazla aura semptomları birlikte görülebilmekte ya da bir semptomdan diğerine geçiş olabilmektedir. Birden fazla semptom olduğunda aura süresi uzayabilmektedir (62). En sık görülen aura semptomlarından olan görsel semptomlar, negatif ya da pozitif fenomenler şeklinde olabilir. Pozitif semptomlar fotopsi, takopsi ya da fortifikasyon spektrum şeklinde görülebilir. Fotopsi ışık parlamaları şeklinde olup basit tip olarak kabul edilirken yarım ay üzerinde dizili izlenimi olan zigzag, kırık çizgiler ve bunların görme alanı boyunca hareket edip orta hattı aşabilen, görme alanının kenarlarına doğru yayılabilen şekilsel özellikler taşıyan takopsi veya fortifikasyon spektrumu komplike tip olarak kabul edilir. Negatif semptomlar ise hastaların daha çok görme bulanıklığı olarak tarif ettiği hemianopik görme alan defektleri şeklindedir. Çocuklarda ise makropsi, mikropsi, metamorfopsi gibi görsel algı bozuklukları ve halüsinasyonlar görülebilir (62).

İkinci sıklıkta görülen duyuşal semptomlar genellikle tek taraflı karıncalanma, uyuşukluk, iğnelenme hissi olarak tanımlanan paretezilerden oluşur. Duyuşal semptomlar elden başlayıp yukarı doğru kola, aynı taraflı yüz yarımına yayılarak dudak ve dili etkiler.

Genellikle bu yayılım 10-30 dakika içinde gelişir ve hastanın semptomlarının ilk başlayan bölgeden düzelme başlar.

Konuşma bozuklukları daha nadir görülen aura semptomlarından. Hastalarda lisan fonksiyon bozuklukları ya da okuma yazma yeteneğinde azalma şikayetleri mevcut olup aura çoğu hastada 30 dakikadan daha kısa sürmektedir. Konuşma bozukluğuyla seyreden auralı ataklar, FHM tanılı hastalarda görülen atakların %47'sini, tipik auralı migren tanılı hastaların ataklarının ise %20'sini oluşturur. Yapılan bir çalışmada konuşma/lisan bozukluğuyla seyreden auralı migren hastalarının %76'sında parafazik hatalar, %72'sinde kelime üretiminde bozukluk, %38'inde ise kavram bozukluğu olduğu saptanmıştır (63, 64).

2.4.3. Baş Ağrısı Dönemi

Baş ağrısının şiddeti, süresi, şekli ve eşlik eden bulguları ataktan atağa ya da hastadan hastaya değişiklik gösterebilir. Daha çok frontotemporal bölgede hissedilen baş ağrısı erişkinlerin %80-84'ünde tek taraflıdır. Hastaların yaklaşık %20'sinde hep aynı tarafta hissedilen baş ağrısı bazen bilateral başlayıp tek tarafa yoğunlaşırken bazen de tek taraflı başlayıp bilateral yayılım gösterir ya da aynı atakta bir taraftan diğer tarafa geçebilmektedir.

Baş ağrısı hastalar tarafından genellikle zonklayıcı ya da basınç hissi şeklinde ve şiddetli olarak tanımlanırken ağrı şiddetinde atak boyunca değişkenlik görülebilir ve fiziksel aktivite ya da baş hareketleriyle şiddetinde artış gözlenebilir. Erişkinlerde ortalama süresi 4-72 saat olan bu dönemde ağrının başlangıcı genellikle 2-12 saat içinde kademeli olarak en yüksek seviyeye ulaşır ve saatler içinde azalarak kaybolur.

Günün her saatinde ortaya çıkabilen baş ağrısı genellikle sabaha karşı ile öğlen saatleri arasında başlar. Bulantı, kusma, fonofobi, fotofobi ve anoreksi bu döneme eşlik ederken bu semptomlar bazı hastaları ağrıdan daha çok rahatsız edebilir. Karın ağrıları, tenezm, poliüri,

diyare, cilt renginde solukluk, soğuk veya sıcak hissetme, terleme ağrı sırasında görülebilecek diğer sistemik semptomlardandır. Hastalarda bellek bozukluğu, konsantrasyon bozukluğu ve depresif semptomlar da görülebilir. Yine bu dönemde allodini olarak tanımlanan saça, yüze ve kafa derisine dokunmakla oluşan acı, yanma, hassasiyet görülebilir (2).

2.4.4. Postdrom Dönem

Postdrom dönemde ağrının şiddeti giderek azalır ve kaybolurken hastalarda halsizlik, yorgunluk, rahatlama hissi ya da huzursuzluk görülebilir. Öfori ya da depresyon gibi duygudurum değişiklikleri ve konsantrasyon güçlüğü görülebilebilir. Bu dönemde iştahsızlık yerini acıkma hissine bırakırken kişi sık idrara çıkma isteği duyulabilir. Her atakta bu dört dönemin hepsi birlikte görülmeyebilir ve tanı için de gerekli değildir. Hastalar ataklar arasında normal yaşantısını sürdürebilir. Migreni başlatan ve kötüleştiren faktörler tablo 8’de gösterilmiştir (65).

Tablo 8. Migreni Başlatan ve Kötüleştiren Faktörler

Mental ve endojen nedenler:

- Stres
- Mental gerginlik
- Hormonal değişiklikler (menstruasyon)
- Araba kullanma
- Okuma
- Yorgunluk
- Açlık (öğün atlama)
- Diyet Yiyecekler (özellikle peynir, çay, çikolata, deniz ürünleri, kahve)
- Sigara

- Alkol
- İlaçlar (östrojen, ergotamin, indometazin, nifedipin, dipiridamol)

Kronobiyolojik Faktörler:

- Aşırı uyumak
- Uykusuzluk
- Seyahat Çevresel faktörler
- Aşırı ışık
- Koku
- Gürültü Fiziksel Aktivite
- Öksürme
- Fiziksel aktivite
- Seksüel aktivite

Baş ve boyun hareketleri:

- Boyun hareketleri
- Öne eğilme
- Alçak yastıkta yatma
- Kafa travması

(Baş ağrısı tanı ve tedavi güncel yaklaşımlar, Türk Nöroloji Derneği, Türk Nöroloji Derneği

Baş ağrısı çalışma grubu uygulamaları 2018;14, kitabından alıntılanmıştır.)

2.5. Migren Patofizyolojisi

Günümüzde migren, genetik yatkınlığı olan bireylerde çeşitli faktörlerin tetiklemesiyle oluşan serebral kortekste hipereksitabilite ve trigeminal vasküler sistemin aktivasyonu ile karakterize olan nörovasküler ağrı sendromu olarak kabul edilmektedir (66).

Wolff tarafından 1930 yıllarında migren atağının klasik veya vasküler hipotezi ilk olarak ortaya atılmış ve temel olarak migrenin kranial damarlarda vazokonstriksiyonuyla başlayan vasküler bir hastalık olduğu teorisi öne sürülmüştür. Bu teoriye göre erken vazokonstriktif dönemi takiben meningeal kan damarların dilatasyonu ile damarların çevresinde bulunan trigeminal duysal nöronlar aktive olmaktadır. Bu aktivasyon ağrıya neden olmakla beraber vazoaaktif nöropeptidlerin salınımına yol açar. Bu peptitler ortaya çıkan nörojenik inflamasyona, vazodilatasyon ve ağrının artmasına sebep olmaktadır (66, 67). Fakat vazodilatasyon teorisi tek başına migren baş ağrılarında ki patofizyolojinin açıklanmasında yeterli değildir. Bu nedenle, nöronal aktivasyona ikincil olarak vasküler değişikliklerin geliştiğini kabul eden daha bütünleşmiş bir nörovasküler teori önerilmiştir.

Ağrıya duyarlı olan yapılardaki kan damarları nöral olaylar sonucunda dilate olmakta ve daha çok trigeminal sinir aktivasyonuna ve ağrıya sebep olmaktadır. Trigeminal ganglionun periferik aksonları araknoid, pia, kan damarları ve dura matere uzanmaktadır. Trigeminal sinirin aksonlarının aktivasyonu ile ağrı duyusu trigeminal gangliona taşınır daha sonra trigeminal ganglion uyarısı, santral aksonlarıyla ikinci nöronlarını oluşturan, servikal ikinci vertebradan bulbusa kadar uzanan, trigeminal nükleus kaudalis (TNC) iletir. Trigeminal nükleus kaudalide üst servikal köklerden gelen sinirler ve trigeminal sinir projeksiyonları konverjans yapar ve böylece baş ağrısının başın arkasına ve üst boyun bölgelerine yayılımına sebep olur.

Trigeminal sinirin presinaptik uçlarında kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP), substans P, nörokinin A bulunmaktadır. 37 aminoasitten oluşan CGRP nörojenik inflamasyon, vasküler dilatasyon ve trigeminovasküler ağrının vasküler sistemden SSS'ye geçişinde rol alan bir nöropeptiddir. Migren tanılı hastalarda serum CGRP düzeylerinde artışla beraber

selektif CGRP antagonistleriyle vazodilatasyon ve inflamasyonda azalmanın olduğu gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada, eksternal jugular vende CGRP düzeylerinde migren atağı sırasında artış olduğu saptanmıştır. Periferik trigeminal aksonların aktivasyonu ile beraber nöropeptidlerin antidromik olarak salınımı gerçekleşir. Perivasküler alana bu nöropeptidlerin salınmaları vazodilatasyona, kan akımı artışını, protein ekstrasvazasyonu ve mast hücre degranülasyonu ile karakterize nörojenik inflamasyona sebep olmaktadır. Vazodilatasyon ve ödem perivasküler trigeminal aksonları daha çok uyularak daha fazla ağrıya sebep olmaktadır. Bir çalışmada iodyne 125 işaretli albumin kullanılarak yapılan çalışmalarda protein ekstrasvazasyonu bildirilmiştir (68).

Nitrik oksit (NO) plazma protein ekstrasvazasyonunda önemli mediyatörlerden biri olup migrende guanozin mono fosfatı artırarak etki etmektedir. Trigeminal nükleus kaudalisten çıkan ağrı duyusu, beyin sapında orta hatta çapraz yaparak trigeminal lemniskusu oluşturup talamusun posteromedial ventral çekirdeğinde sonlanır ve ardından primer duyu korteksi ile singulat kortekse ulaşır. Ağrı ile beraber görülen emosyonel ve afektif durumdan ise nosiseptif uyarıların rostral beyin sapı nükleuslarından limbik bölgelere geçmesi sonucu oluşan farklı bir mekanizma sorumludur (69, 70).

Migren atakları sırasında beyin sapı yapılarının aktive olduğu PET ve fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) çalışmalarıyla gösterilip, migrende beyin sapının jeneratör ya da modülatör rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Dorsal raphe ve locus ceruleus çekirdeklerinin beyin kan akımını düzenleyebildiği ve kortikal nöronal uyarılabilirliği etkileyerek trigeminovasküler nosiseptif uyarıların düzenlenmesinde rol aldığı gösterilmiştir.

Aurasız migren atağında PET ile locus ceruleus civarında, dorsal raphe nükleus çevresinde, dorsolateral pons ve periaqueductal gri maddede (PAG) rölatif olarak artmış

aktivasyon olduğu gösterilmiştir. Baş ağrısı atakları arasındaki dönemlerde bu yapıların aktivasyon göstermedikleri fakat sumatriptan ile baş ağrısının tedavi edilmesinden sonra da bir süre aktif olduğu gösterilmiştir. Endojen antinositif sistemin parçası olan periakvaduktal gri madde (PAG) ve dorsal raphede sterotaktik olarak oluşturulan lezyon sonrası migreni olmayan kişide tekrarlayıcı, migren benzeri baş ağrılarının ortaya çıkması bu verileri desteklemektedir.

Migren hastalarının %20'sinde, ağrıdan 20 ila 40 dakika önce gelişen görsel semptomlara oksipital lobdan kaynaklanıp daha sonra yayılan nöronal ve glial eksitasyon sebep olmaktadır. Bu fenomen günümüzde Leao'nun kortikal yayılan depresyon (KYD) teorisi olarak bilinmektedir. Olesen ve arkadaşları migrenli hastalarda atak sırasında, ana arterin spazmıyla uyumsuz olan ama KYD oluşumuyla tamamen örtüşen yavaş yayılan kortikal hipoperfüzyonun ilk kanıtlarını göstermiş olup birçok olguda serebral hipoperfüzyonu hiperemi izlemekte bu durum aura döneminde potent bir vazodilatör nöropeptit olan CGRP salı verilmesiyle açıklanmıştır. Kortikal yayılan depresyonun başlamasında neokortekste ekstrasellüler boşlukta bulunan K^+ , H^+ , NO ve araşidonik asitin lokal artışı katkıda bulunur. Bu moleküllerin eşik değere ulaşmasıyla kendi kendini tetikleyip yayılan KYD dalgası oluşup korteks boyunca 3-5 mm/dk hızında ilerler. Migren aurasının tetiklenmesinde, trigeminal sinir uyarımında ve matriks metalloproteinazlar ile kan beyin bariyeri (KBB) değişkenliğinde KYD'un rolü olduğu öne sürülmüştür (71, 72).

Görsel aurası olan hastalarda fMRI ve kan oksijenizasyon seviyesi bağımlı (Blood oxygen level dependent – BOLD) sinyaller kullanılarak yapılan çalışmada görsel auranın başlangıcında BOLD sinyalinde vazodilatasyonun göstergesi olarak ekstrasitriat kortekste lokal bir artış olmakta beraber oksipital korteks boyunca 3-5 mm/dk hızında ilerlemektedir.

Vazodilatasyon sonrası oluşan vazokonstriksiyonla beraber sinyal ve görsel aktivitede azalma görülmektedir. Görsel semptomlar 5-20 dakika içerisinde bu bulgularla korele olarak santralden perifere doğru yayılım gösterir. Ek olarak migren atağı sırasında da korteksteki oligemi devam etmekte ve KYD aurasız migren ataklarında da gözlenebilmektedir. Migren profilaksisinde kullanılan antidepresanlar, antiepileptik ve beta bloker ilaçların, uzun dönem kullanımlarının KYD’u baskıladığı görülmüştür (73) (74).

Migren patogenezinde serotonin ve dopaminerjik sistemlerin de rolü olduğu öne sürülmektedir. Migren hastalarıyla yapılan klinik ve genetik çalışmalar ile dopaminerjik stimülasyona karşı hipersensitivitenin migren atağının başlamasına katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Buna ek olarak migren hastalarında dopaminerjik hipersensitivitenin prodromal ve postdromal dönemlerde görülen semptomlardan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Serotonin birkaç mekanizmayla migren patofizyolojisinde rol oynar. Bunlar; serebral vasküler sistem üzerine direkt etki, santral ağrı kontrol yollarının üzerine etkisi veya beyin sapı serotonerjik nükleusları üzerine serebral kortikal projeksiyonlar aracılığıyla olduğu düşünülmektedir. Triptofan aminoasidinden sentezlenen serotoninin %90’ı enterokromaffin hücrelerde geri kalanı ise trombosit ve santral sinir sisteminde bulunmaktadır. Damar duvarlarının gerilimi üzerine etkili olup serotonin düzeylerinde ki düşüklük damarlarda genişleme ve pulsasyon artışına sebep olmaktadır (75-77). Migren alt tiplerinden bağımsız olarak migren tanılı hastalarda interiktal dönemde plazma serotonin düzeylerinde azalma ve idrarda atılan 5-hidroksi indol asetik asit (5- HIAA) düzeylerinde artış mevcuttur. Serotonin bazı reseptör alt tipleri ağrının azalmasında etkiliyken (5-hidroksi triptamin; 5-HT1D), bazıları da ağrının tetiklenmesinde ve başlamasında (5-HT1C) rol oynamaktadır. Trigeminal sinir uçlarında bulunan 5-HT1D/1F reseptörlerin uyarılmasıyla substans P ve CGRP salınımı

inhibe olurken kan damarlarında postsinaptik yerleşimli 5-HT1B reseptörlerin uyarılmasıyla da damarlarda vazokonstriksiyon gelişir (78-80).

Kronik baş ağrılarının (kronik migren, gerilim tipi baş ağrısı gibi) ortak patogeneze sahip olduğu düşünülmektedir. Santral nosiseptif yapıların sensitizasyonu ile antinoseptif sistemlerdeki yetersizlik patogeneze sorumlu iki mekanizmadır (81). Migrenin kronikleşme sürecinde; meninkslerdeki periferik nosiseptif afferentlerin anormal eksitasyonu, trigeminal nükleus kaudalisteki nöronların uyarılabilirliğinin artışı, PAG'deki ağrı modülasyonunda bozulma, medulladaki on-hücrelerinin aktivasyonu ile anormal serotonin modülasyonu, spontan santral ağrı jenerasyonu, santral sensitizasyonun yer aldığı düşünülmektedir (82).

2.6. Migren patogenezi ile ilgili gelişmeler

Primer baş ağrılarının prototipi "migren" çok eski çağlardan bu yana bilinse de kesin nedeni, günümüzde de henüz bilinmemektedir. Ancak, etiyoloji tam bilinmese de patogeneze konusunda ciddi çalışmalar yapılmış ve önemli sonuçlar elde edilmiştir. Migren genetik yatkınlığı olan bireylerde multifaktöriyel olarak ortaya çıkan bir hastalık olarak kabul edilir. FHM tiplerinde saptanan gen mutasyonları genetik yatkınlık için önemli bir ipucudur. Bu tüm migren tipleri için geçerli değilse de migrenli kişinin ailesinde genellikle birçok migrenli kişi bulunması, genetik temeli düşündürülen bir diğer ipucudur.

Ayrıca son yıllardaki genom çalışmaları da bu temeli desteklemektedir. Etiyoloji konusunda çok fazla bilgimiz olmasa da son 50 yılda patogeneze ilişkin bilgilerimiz çok hızlı artmıştır. Bunun sonucunda doğal ki tedavi konusunda da yeni ufuklar açılmış, yeni tedaviler kullanıma girmiş ve daha yeni tedaviler de yakın zamanda girecektir. Migren konusundaki bilgilerin önce gözleme sonra nesnel kanıtlara dayanması ve bilginin giderek artması ile tüm bilim dallarının bilimsel gelişimi konusunda çarpıcı bir benzerlik vardır. Örneğin; ilk çağlarda

karaciğerden beyne giden buharla bu baş ağrısının oluştuğunu düşünen Hipokrat ile sonrasında Anadolu'dan yetişen Kapadokya'lı Arateus ve Bergama'lı Galen gözlemlerine dayanarak migreni ve özelliklerini tanımlamışlardır. Daha sonra Thomas Willis (1664) migren patogenezinin deşinerek migreni intrakraniyal konjesyon, dilatasyon olarak nitelendirmiştir ve migren patogenezindeki vasküler kuramın temelini atmıştır. Yaklaşık 100 yıl sonra Edward Liveing (1873) yine gözlemsel düzeyde parsiyel epilepsiyle özdeşleştirdiği migreni "sinir fırtınaları" olarak tanımlamıştır. 1930'ların sonunda Graham ve Wolff nesnel kanıta dayandırarak migren patogenezinde "vasküler kuram"ı oluşturmuşlardır. 1980'lere dek vasküler kuram geliştirilmiş ancak kanıtlar yeterince kesin destek sağlamamıştır. 1980'lerin başında Olesen ve ark. bölgesel kan akımı çalışmalarında saptadıkları posteriordan anteriora yayılan oligeminin yayılım hızının; 1940'larda Lashley'nin (1941) tanımladığı kendi migren aurasının yayılım hızı ile ve Leao'nun (1944) tavşanların serebral korteksinde saptadıkları KYD dalgasının hızı ile özdeş olduklarını belirledikten sonra nöronal hipotez öne sürülmüştür. 1980'lerin sonunda bu hipotez nöroenflamasyon hipotezi "nörovasküler teori" olarak geliştirilmiştir. Migren oluşum mekanizmalarını bir diğer anlatımla migren patogenezi olabildiğince özetleyecek olursak; fonksiyonel MRG ve PET çalışmaları dahil birçok çalışma migren atağında kortikaloksipital yapılar kadar hatta daha çok beyin sapı yapılarının aktive olduğunu işaret etmektedir. Beyin sapı yapılarının etkilendiğinin bir diğer kanıtı atakta verilen triptanlardan sonra beyin sapı yapılarının aktivasyonunun ortadan kalması ya da aktivasyonun başlamamasıdır. Bazı çalışma sonuçlarına göre oksipital korteks, periakvaduktal gri cevher, mezensefalik retiküler formasyon, pons rafe (orta çizgi) nükleusları ve lokus seruleus migren jeneratörü ya da migren merkezleri olarak belirtilmektedir. Bu, olasılıkla genetik yakınlıkla ilişkili hipereksitabl nöronal yapılar herhangi bir tetikleyici ile kortikal-nöronal yayılan

depresyon dalgası oluştururlar. KYD olasılıkla uzun süreli bir nöronal inhibisyona yol açan, 2-6 mm/dakika hızla tüm kortekse yavaşça yayılan hafif yoğunlukta spike aktivite dalgasıdır.

KYD dalgasının bölgesel kan akımında bir azalma ile izlendiği Manyetik Rezonans

Görüntüleme (MRG) ve magnetoensefalografi dahil birçok non-invaziv metod ile gösterilmiştir.

Daha önce de belirtildiği üzere migren araştırmacılarının çoğu migren aurasının bir nöronal disfonksiyona bağlı olduğunu ve iskemiye değil KYD sonucunda oluştuğuna inanır. Bu

kortikal-nöronal yayılan depresyon dalgasının klinik ifadesi “aura fazı”dır. KYD ile trigeminovasküler sistemin aktivasyonu dural kan damarlarından enflamasyonla nosiseptif nöronlarda ağrı uyarıcı vazoaaktif nöropeptidlerin (CGRP, substance-P, VIP),

metalloproteinazların salınmasına yol açar ve vazodilatasyon olur (vazodilatasyon fazı).

Vazoaaktif maddelerin periferik ve santral düzeyde trigeminal sistemin sensitizasyonu ile oluşan duysal inputlar da ikinci sıra nöronlarla kuintotalamik trakta ve talamusa projekte

olurlar. Talamustaki sinapstan sonra kortekse ulaşan duysal inputlar ağrı olarak işlemlenir

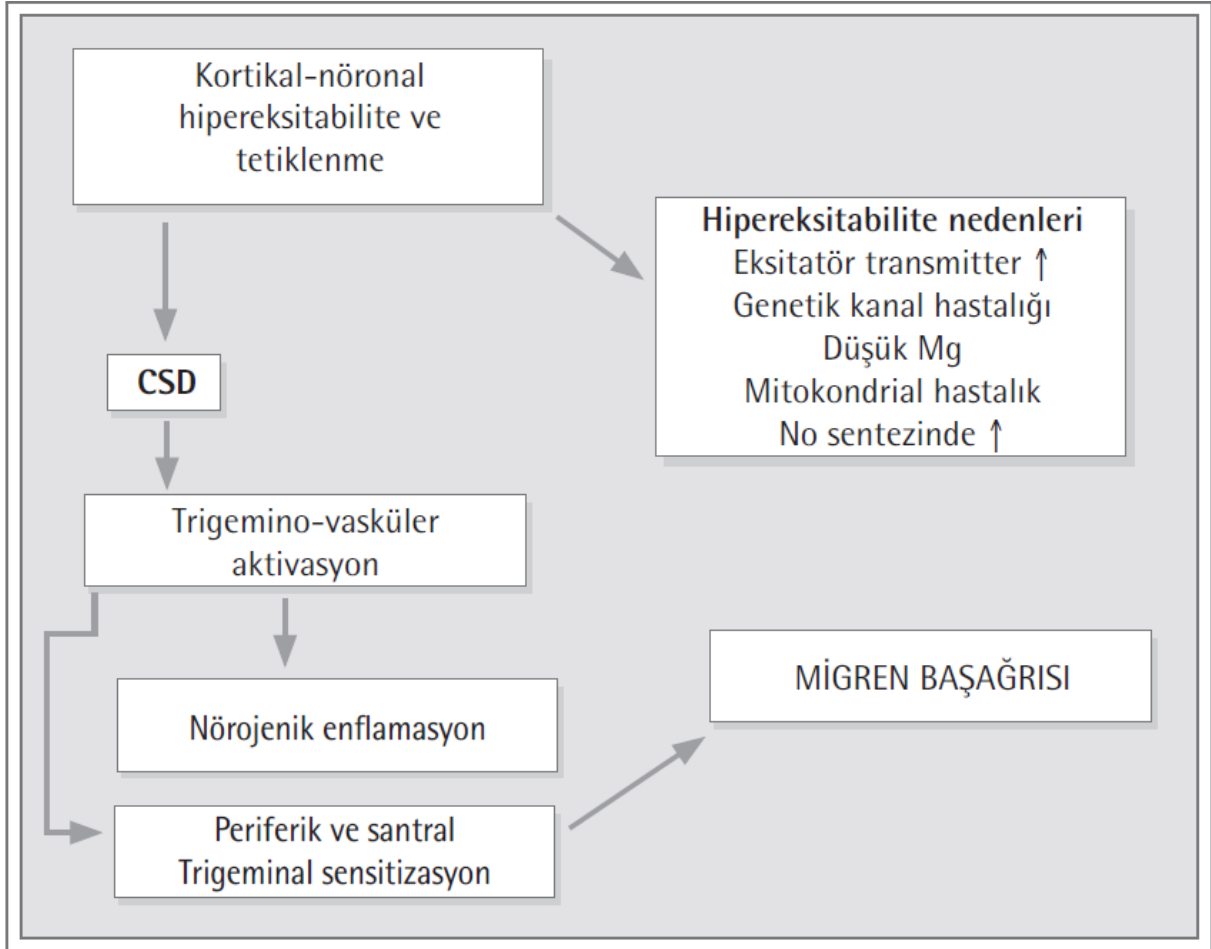
(baş ağrısı fazı). Aynı zamanda bu nöronlarla ponsta superior salivator nukleus arasında

refleks bir bağlantı vardır. Bu bağlantı pterigopalatin (sfenopalatin) ganglion boyunca

aracılık edilen kraniyal parasempatik akışı sağlar. Bu akış, olasılıkla migren ataklarındaki

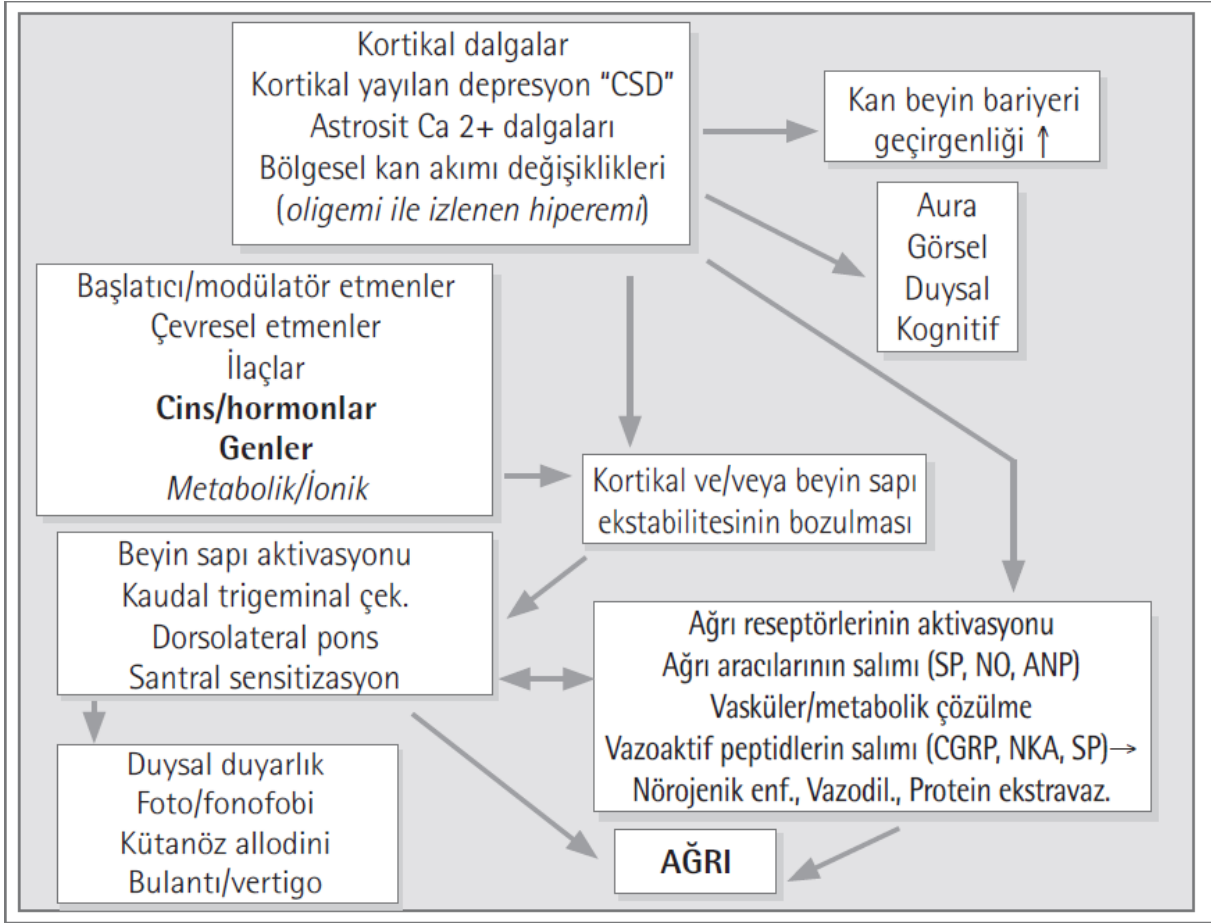
eşlikçi otonomik belirtilerin ortaya çıkmasına yol açar (22).

Şekil 1. Migren patogenezinin şematik yaklaşımı 1



CSD-KYD: Kortikal yayılan depresyon (Baş ağrısı tanı ve tedavi güncel yaklaşımlar, Türk Nöroloji Derneği, Türk Nöroloji Derneği Baş ağrısı çalışma grubu uygulamaları 2018;14, kitabından alıntılanmıştır).

Şekil 2. Migren patogenezinin şematik yaklaşımı 2



CSD-KYD: Kortikal yayılan depresyon, CGRP: Kalsitonin geni ile ilişkili peptid (Baş ağrısı tanı ve tedavi güncel yaklaşımlar, Türk Nöroloji Derneği, Türk Nöroloji Derneği

Baş ağrısı çalışma grubu uygulamaları 2018;14, kitabından alıntılanmıştır).

2.6.1. Kronik migren patogenezi ile ilgili gelişmeler

Tanımlandığı üzere en az 3 aydır bir ayın 15 gün ya da daha fazlasında baş ağrısının olduğu ve bu ağrılardan 8'inin migren atağı türünde olduğu başağrılarına kronik migren adlandırmasını yapıyoruz. Migren ağrılarının günlük süregelen baş ağrısı durumuna geldiği hastalarda, patogenezin biraz farklı olabileceği öne sürülmektedir. Bu görüşlere göre biyokimyasal düzeyde glutamat, glisin gibi transmitterler ve tirozin metabolizmasındaki

değişiklikler kronik migren oluşumuna katkıda bulunmaktadırlar. Fonksiyonel açıdan da migren atağı sırasında gelişen santral sensitizasyonun atakların sıklığı ile süreklilik kazanması sonucunda allodini ve kronik migren oluştuğu kabul edilmektedir. Kronik migrenli hastalarda ağrının sıklığı nedeni ile bilinçsiz ilaç kullanılmasına bağlı, bir diğer deyişle spesifik migren ilaçlarının ayda 10'dan fazla, ağrı kesicilerin ayda 15 günden fazla alınması sonucu tedaviye dirençli ilaç aşırı kullanımına bağlı baş ağrısı (İAKBA) oluşmaktadır. Bu ağrılara klinikte sıkça rastlanmasına, sosyo-ekonomik yükünün yüksek olmasına ve ayrıca üzerinde çalışılmasına karşın İAKBA'nın mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalar sonucu İAKBA oluşumunda birden çok faktörün rol oynadığı düşünülmektedir. Opioid analjeziklerle yapılan yeni çalışmalar, kronik opioid kullanımının glial hücreler üzerindeki toll-like reseptörleri aktive ederek (bu klinik olarak ağrı artışı olarak yansıyan proinflamatuvar durumla sonuçlanır) ağrı eksaserebasyonuna yol açabileceğini işaret etmektedir. Hiperaleji bir başka anlatımla yinelenen baş ağrıları ile nosiseptif yolların yinelenen aktivasyonuna bağlı oluşan bir santral sensitizasyon ile glial aktivasyona bağlı ağrı fasilitasyonu arasındaki kümülatif interaksiyon sonucu oluşur. Klinik olarak öyle görünür ki İAKBA'nın başlamasında ve sürmesinde hem davranışsal hem de biyolojik etmenler rol oynamaktadır (22).

2.7. Migren Tedavisi

Migren önemli ölçüde iş göremezliğe, iş gücü kaybına ve yaşam kalitesinin azalmasına neden olduğu için doğru tanınmalı ve tedavi edilmelidir. Migren tedavisi, farmakolojik ve nonfarmakolojik olmak üzere iki temel tedavi yaklaşımından oluşur (83). Düzenli beslenme ve uyku, kognitif-davranışsal terapiler, nörobiyofeedback, gevşeme teknikleri, tetikleyici faktörlerden kaçınma (ilaçlar, diyet, çevresel etmenler gibi) ve

akupunktur gibi yöntemler nonfarmakolojik tedavinin kapsamına girmektedir (84).

Farmakolojik tedavi baş ağrısı atağını sonlandırmak amaçlı yapılan “atak tedavisi” ve baş ağrısının sıklığı ve şiddetini azaltmaya yönelik yapılan “profilaktik tedavi”yi içermektedir (85).

2.7.1. Atak Tedavisi

Atak tedavisinde ki amaç; migren ataklarının etkili, hızlı, tutarlı ve 24 saat içinde tekrarı olmaksızın kalıcı şekilde tedavi etmektir. Nonspesifik migren ilaçları basamaklı tedavide ilk tercihtir. Basit analjezikler (aspirin, metamizol, parasetamol), kombine analjezikler (kafein ya da kodein içeren analjezik kombinasyonları), nonsteroid antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ) nonspesifik ajanlardandır. Hasta bu tedaviden fayda görmezse spesifik migren ilaçlarına (ergotamin ve türevlerine ya da triptanlara) geçilir. Migren ataklarının şiddetine, sıklığına, süresine, semptomlara, daha önce ki tedavilerin başarı durumuna, eşlik eden hastalıklara ve hastaların tercihine göre atağa uygun tedaviye karar verilir. Nonspesifik migren ilaçları hafif şiddetteki ağrılarda tercih edilirken orta ve şiddetli ataklarda triptanlar ya da ergotaminler kullanılmaktadır. Antiemetik ilaçlar (10 mg metoklopramid veya domperidon) bulantı ya da kusmanın eşlik ettiği durumlarda verilebilir (86). Ergotamin türevlerinin nonselektif serotonin (5-HT-1B VE 5-HT2) agonist etkisi yanında alfa-adrenoreseptör bloker etkisi de bulunmaktadır. Bu grup ilaçlar; ilaca bağlı baş ağrısına yüksek oranda neden olmaktadır. Vazokonstriktif yan etkilerinden dolayı periferik arter hastalığı, hipertansiyon ve gebelik durumu olan hastalarda kullanımı uygun değildir. Triptanlar selektif 5HT1B/1D reseptör agonistik etkileyle beraber CGRP ve diğer nöropeptidlerin salınımı engelleyerek ve TNC’a uyarı geçişini inhibe ederek, migren atağı sırasında ekstrakranial damarlarda oluşan vazodilatasyonu ve nörojenik inflamasyonu

engelleyerek etkilerini göstermektedirler. Ülkemizde bulunan triptanlardan sumatriptan, zolmitriptan, rizatriptan ve eletriptan kısa etkili (yaklaşık 2 saat yarı ömür), frovatriptan ve naratriptan uzun etkilidir (yaklaşık 6-8 saat yarı ömür). Sumatriptan ilk keşfedilmiş triptandır. Triptanların erken dönemde kullanılması faydalı olmakla beraber ilaç aşırı kullanımına dikkat edilmelidir.

Vazokonstriktör etkisinden dolayı iskemik kalp hastalığında, vertebobaziler yetmezlikte, kontrolsüz hipertansiyonda, baziler migren ve FHM de triptanların kullanılması kontrendikedir. Atak sırasında lidokain, opioidler de kullanılmaktadır. Literatürde CGRP antagonistlerinin kullanımıyla ilgili çalışmalar da bulunmaktadır (86). İlaç aşırı kullanım baş ağrısından kaçınmak için akut atak tedavisinde kullanılacak olan basit analjeziklerden ayda 15 tableten, ergotamin türevlerinden ve triptanlardan ayda 10 tableten fazla kullanılmamalıdır. Bu durumda ilaç kullanımını azaltılmalı gerekirse amitriptilin verilmelidir. Migren atak tedavisinde sık kullanılan nonspesifik ve spesifik migren ilaçları tablo 9 ve 10'da gösterilmiştir (87, 88).

Tablo 9. Migren Atak Tedavisinde Sık Kullanılan Nonspesifik Migren İlaçları

İlaç	Doz (mg/gün)	Yan etkiler	Kontrendikasyonlar	Uygun ek tıbbi durum
Asetil salisilik asit	500-1000	GİS yan etkileri, kanama diyatezi	Peptik ülser, kanama diyatezi, gebelik son trimester	Koroner arter hastalığı, geçici iskemik atak
Parasetamol	500-1000	Nadiren cilt/karaciğer bozuklukları	Karaciğer/böbrek yetmezliği	Gebelik
Naproksen	550-1100	GİS yan etkileri, hematüri, ödem	Peptik ülser, kanama diyatezi	Artrit ve diğer ağrılı durumlar
Diklofenak	50-100	GİS yan etkileri	Peptik ülser, Karaciğer/böbrek yetmezliği	Artrit ve diğer ağrılı durumlar
Ketoprofen	50-100	GİS yan etkileri	Peptik ülser, Karaciğer/böbrek yetmezliği	Romatizmal hastalıklar, dismenore
İbuprofen	200-800	GİS yan etkileri	Peptik ülser, Karaciğer/böbrek yetmezliği	Romatizmal hastalıklar, dismenore
Flurbiprofen	100-300	GİS yan etkileri	Peptik ülser, Karaciğer/böbrek yetmezliği	Romatizmal hastalıklar, dismenore
Metamizol	1000	GİS yan etkileri hipotansiyon, pansitopeni	Porfiri, kan diskrazileri, glukoz6-fosfat dehidrogenaz eksikliği	

(İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji, 2015 Kitabından alıntılanmıştır).

Tablo 10. Migren Atak Tedavisinde Sık Kullanılan Spesifik Migren İlaçları

İlaç	Uygulama Şekli	Doz (mg/gün)	Ortak Yan Etkiler	Ortak Kontrendikasyonlar
Sumatriptan	Oral, nazal, subkütan	50-100/20-40/6-12	Ateş basması, sersemlik, baş dönmesi,	Hemiplejik migren, baziler tip migren, periferik arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, Prinzmetal anjina, kontrolsüz hipertansiyon, gebelik
Eletriptan	Oral	40-80	halsizlik, ağız kuruluğu, göğüste sıkıntı hissi, bulantı,	Not: Nazal formlar nezle –grip ve sinüzitte kontrendikedir.
Frovatriptan	Oral	2,5-5	Not: Bunlara ek olarak, subkütan formda enjeksiyon yerinde lokal reaksiyonlar görülebilir.	
Rizatriptan	Oral	10-30	Nazal formlarda ise tad duyusu bozulabilir.	
Zolmitriptan	Oral, nazal	2,5-5/2,5-10		
Naratriptan	Oral	2,5-5		

(İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji, 2015 Kitabından alıntılanmıştır).

2.7.2. Profilaktik Tedavi

Akut tedaviye rağmen günlük aktiviteleri engelleyen ataklar, ayda >2 atak veya ayda 4 veya daha fazla ağrılı gün sayısı, seyrek fakat uzun süren veya özürüllüğe neden olan ataklar, atak tedavilerine karşı kontrendikasyon, ciddi yan etki veya aşırı kullanımları, giderek

sıklaşan ataklar, nörolojik hasar riski fazla olan hemiplejik ve beyin sapı auralı migren gibi özel durumlar profilaktik tedavi endikasyonlarındandır.

Migren profilaksisinde olası etki mekanizmaları; aktive eden sinir sistemini stabilize ederek migren aktivasyon eşliğinin yükseltilmesi, antinosisepsiyonun artırılması, santral ve periferik sensitizasyonun azaltılması, nörojenik inflamasyonun baskılanması ve serotonerjik tonusun modüle edilmesi olarak sayılabilmektedir (89). Etkinlik için kabul edilen kriter ilacın 3 ay içinde atak sıklığında en az %50 azalma sağlanmasıdır. Etkinlik kararı verebilmek için en az 2 ay, tedavi için de en az 6 ay yeterli süre olarak kabul edilmektedir (90).

Profilaktik tedavide kullanılan ilaçlar; antidepresanlar, beta-adrenerjik ve kalsiyum kanal blokerleri, antiepileptik ilaçlar, serotonin antagonistleri, botulinum toksini tip A ve diğer ilaçlardır (riboflavin, magnezyum, koenzim Q) (83). Beta-adrenerjik blokerler migren profilaksisinde yaygın kullanılan ilaçlardır. Yapılan birçok kontrollü çalışmada selektif P-bloker (metoprolol) ve nonselektif beta bloker (propranolol)'un migren profilaksisinde etkinliği gösterilmiştir (90-93). Nebivolol, atenolol, timolol, bisoprolol ve nadolol da etkin bulunurken, asebutolol, alprenolol, pindolol ve oksprenolol gibi intrinsek semptomimetik aktivite gösterenler ise profilaksi tedavisinde etkinliğe sahip değildir (94-97).

Beta-blokerler olguların %60-80 inde atak sıklığının %50 ve daha fazla azalmasını sağlamaktadırlar (112). En yaygın kullanılan propranolol 60-160 mg/gün olarak kullanılmalıdır. Beta-adrenerjik blokerlerin başlıca yan etkileri hipotansiyon, bradikardi, uyku bozuklukları, bulantı, yorgunluk, depresyon olarak bildirilmektedir. Atriyoventriküler iletim bozukluğu, konjestif kalp yetmezliği, Raynaud fenomeni, astım ve diabetes mellitus tanılı hastalarda kullanılmamalıdır.

Antidepresanlardan amitriptilin migren profilaksi tedavisinde kanıtlanmış etkinliğe

sahip olan trisiklik antidepresandır (98, 99). Profilaksideki etkinliği antidepresan etkiden bağımsız olmakla beraber antimigren etkisi depresyon tedavisi için beklenen etki süresinden daha erken ortaya çıkmaktadır. Etkin doz aralığı geniş olan trisiklik antidepresanların uygun dozu bireysel olarak belirlenmelidir. Migren profilaksisi için antidepresan etki için kullanılan dozlarından daha düşük dozlar yeterli olmakla beraber genellikle 25 mg/gün kullanılmaktadır. Yeterli cevap alınamazsa 100 mg/gün gibi dozlara çıkılabilir. Yaşlı hastalarda 10 mg/gün gibi daha düşük dozlarda başlanması önerilmektedir (100). Trisiklik antidepresanların sersemlik, ağız kuruluğu, epigastrik hassasiyet, metalik tat, taşikardi, kabızlık, çarpıntı, konfüzyon, üriner retansiyon, görme bulanıklığı gibi antimuskarinik yan etkileriyle beraber kilo artışı ve ortostatik hipotansiyon da sık görülen yan etkilerindedir. Yaşlı hastalarda artmış kardiyak iletim bozukluğu, deliryum ve konfüzyon riski sebebiyle özellikle dikkat edilmelidir.

Antidepresanlardan selektif serotonin (SSRI) ve serotonin-noradrenalin (SNRI) geri alım inhibitörlerinin migren profilaksi tedavisinde ki etkinlikleri trisiklik antidepresanlara kıyasla daha düşük olmasına rağmen yan etkilerinin daha az olması sebebiyle alternatif tedavi seèeneklerindedir (100). Migren profilaksisinde etkinliği fluoksetinin 10-40 mg/gün dozlarında gösterilmiştir (101). Venlafaksinde profilakside etkili olmakla beraber tavsiye edilen günlük dozu 150 mg/gün olup tedavinin 37,5 mg/gün dozunda başlanıp haftalık artışlarla 150 mg/gün'e çıkılması önerilmektedir (102, 103).

Kalsiyum kanal blokerlerinin migren profilaksisindeki etki mekanizması tam bilinmemekle beraber nörovasküler inflamasyon, 5-HT salınımı ve KYD'nin başlaması ve yayılımı üzerine inhibitör etkisi olası mekanizmalarındandır (103). Antidopaminerjik etki de gösteren nonselektif kalsiyum kanal antagonisti olan flunarizinin migren profilaksi tedavisinde ki etkinliği gösterilmiştir (104-106). Flunarizinin günlük önerilen dozu 5-10

mg'dır. Yan etkileri arasında ağız kuruluğu, kilo artışı, sedasyon, hipotansiyon, depresyon ve seyrek ekstrapiramidal belirtiler sayılabilir. Yapılan bazı çalışmalarda verapamil migren tedavisinde etkili bulunmuş olsa da kanıtlar yeterli düzeyde değildir. Kontrendikasyon, yan etki nedeniyle ya da hipertansif hastalarda beta- adrenerjik bloker kullanamayanlarda migren profilaksisinde kalsiyum kanal blokerleri iyi bir seçenektir.

Antiepileptik ilaçların migrendeki hipereksitabilite halini baskılayabileceği varsayımından yola çıkılarak bu grub ilaçlar migren profilaksisinde kullanılmaya başlanılmıştır. Antiepileptiklerden valproik asit ve topiramatin migren profilaksisi üzerinde etkinliği yüksek bulunmuştur. Topiramatin ve valproik asitin düşük dozlardaki kombinasyonlarının, yüksek dozda monoterapi tedavisini tolere edemeyen hastalarda etkili bir tedavi seçeneği olabileceği öne sürülmüştür. Lamotrijin, gabapentin ve vigabatrin migren profilaksisinde kullanılabilecek diğer antiepileptiklerdendir. Lamotrijin, presinaptik voltaj kapılı sodyum kanal inhibisyonu yapıp glutamat yapımını engelleyerek 100-200 mg/gün dozlarda özellikle auralı, hemiplejik migrende etkilidir (106).

Antiepileptiklerden valproik asitin migren profilaksi tedavisinde günde tek ya da bölünmüş olarak 500-2000 mg/gün dozlarda etkili profilaktik tedavi seçeneğidir (107, 108). Valproik asit etkisini Gama aminobütirik asit (GABA) aracılıyla transmisyonu arttırarak, düşük eşikli T-tipi kalsiyum ve voltaj bağımlı sodyum kanallarını baskılayarak ve plazma protein ekstrasvazasyonunu azaltarak göstermektedir (109, 110). Kusma ve bulantı sık görülen yan etkilerinden olmakla beraber geç dönemlerde saç dökülmesi ve ellerde titreme görülebilir. Nadiren kognitif fonksiyonlarda bozulmaya ve sedasyon neden olmakla beraber seyrek olup ciddi yan etkileri ise pankreatit ve hepatittir. Genç kadınlarda over kistleri, kilo artışı ve hiperandrojenizm görülebilir. Geçirilmiş pankreatit öyküsü ve karaciğer hastalıkları ile

gebelik kesin kontrendikasyonları olmakla beraber diğer kontrendikasyonları pansitopeni, trombositopeni ve kanama bozukluklarıdır.

Antiepileptiklerden topiramate etkisini kalsiyum, sodyum kanalları ve glutamat baskılayarak, karbonik anhidraz enzim inhibisyonu ve GABA üretimi stimülasyonu göstermektedir. Migren profilaksisinde etkinliğini 50-200 mg/gün dozlarında gösterir. Paresteziler sık görülen yan etkilerinden olmakla beraber diğer yan etkileri iştah kaybı, yorgunluk, diyare, bulantı, karın ağrısı, kilo kaybı, duygudurum etkilenmesi, anksiyete, uykusuzluk, hafıza, dil ve konsantrasyon bozukluklarıdır (110, 111). Böbrek taşının görülme sıklığı normal popülasyondan 2-4 kat daha fazladır. Yapılan bir çalışmada topiramate kullananlar arasında günlük 50 mg kullananlarda başlangıç vücut ağırlığının %2,3'ü, günlük 100 mg kullananlarda %3,2'si ve günlük 200 mg kullananlarda ise %3,8'i kadar kilo kaybı olduğu bildirilmiştir. Migren profilaksi tedavisinde kullanılan ilaçların çoğu kilo artışına sebep olmaktadır. Kilolu hastalarda topiramate iyi bir seçenektir (112).

Serotonin antagonistleri 5-HT₁ ve 5-HT₂ reseptörlerini baskılayarak ve mast hücrelerinden histamin salınımını bloke ederek etki göstermektedirler (134,135). Metiserjid (3-6 mg/gün) ve pizotifenin (1,5-3 mg/gün) migren profilaksisindeki etkinliklerinin 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} ve 5-HT_{2B} reseptörlerine afinitesiyle korele olmamasıyla beraber benzer etki mekanizması olan ketanserin ve mianserinin profilaksidede etkili olmaması ya da çok düşük etkili olması antiserotonerjik etkiden bağımsız olarak antimigren etkinliğinin olduğunu desteklemektedir. Ülkemizde bulunmayan ve çok eski molekül olan metiserjid, yan etkileri sebebiyle güncel tedavide dünyada da yer almayan ilaçtır. Yan etkileri periferik ödem, kilo alımı, uzun süreli kullanımda perikardiyal, retroperitoneal ve pulmoner fibrozistir. Ülkemizde bulunan pizotifenin ise sedasyon ve kilo artışı yan etkileri olup profilaksidede zayıf etkinliğinin

olduğu kabul edilmektedir (112).

Botulinum toksini tip A gerilim tipi baş ağrısı ve epizodik migren tedavisinde etkinliği saptanmamakla beraber kronik migrende etkinliği, Migren profilaksi tedavisinin değerlendirildiği faz III araştırması 1 (PREEMPT 1-2) çalışmalarının sonucunda baş ağrılı gün ile başağrısı epizodu sayısı bakımından plaseboya kıyasla üstün olduğu gösterilmiştir. Botulinum toksini tip A primer olarak trigeminal ve servikal periferik afferent sonlanımlarından CGRP, glutamat ve substans P salınımını baskılayarak periferik duyarlılaşma üzerine etkili olup iyi tolere edilen tedavi seçeneğidir (113-115).

Magnezyum (600 mg/gün), riboflavin (400 mg/gün) ve koenzim Q10 (300 mg/gün) migren atak sıklığını azaltmada plaseboya göre daha üstün bulunmuşlardır. Özellikle gebelikte magnezyum tedavi seçeneği olabilir (116-119).

Anlaşılabacağı üzere migren tedavisi konusunda çok önemli değişiklikler söz konusudur. Özellikle atak tedavisinde migren spesifik ilaçlardan seçici serotonin reseptör agonisti olarak triptanlar etkinliği kesinleşmiş mucize ajanlardır. Diğer yandan yenilerde CGRP ve reseptörleri üzerinden geliştirilmekte olan ilaçlar vardır. Bunlardan “gepant” grubu yanetkileri nedeni ile çok yüz güldürücü olmasa da monoklonal antikorlar (Mab) özellikle dirençli ve kronik olgularda özellikle profilaktik amaçlı kullanımda umut vaad etmektedir.

Periferik sinir blokları tedaviye dirençli kronik migren hastalarında gittikçe artan miktarda kullanılmaktadır. İlk defa 1961 yılında Kerr beyin sapında C1-C2’den gelen sinirler ile trigeminal nukleusun yakın ilişkisini ortaya çıkarmıştır. Kerr yaptığı çalışmalarda spinal trigeminal nukleusun önemli olduğunu vurgulamış ve trigeminal sinirden gelen fibriller ile üst servikal seviyeden gelenlerin aynı üniteler üzerinde toplandığını göstermiştir. Bu teorinin klinik kanıtı da büyük oksipital sinir blokajı ile trigeminal sahada hissedilen ağrının ortadan

kalkmasıdır. Farmakolojik tedaviye dirençli olan vakalarda GON bloğu, atak sıklığını ve ağrı düzeyini azaltığı gözlemlenmektedir (120). Migren hastalarında GON bloğu güvenilir, basit ve efektif bir tedavi yöntemi olarak tedavide kullanılmaktadır.

Tablo 11. Migren tedavisinde yenilikler ve gelişmeler

Migren atak tedavisi	Profilaktik tedavi	Girişimsel tedaviler
Spesifik migren ilaçları -Ergo preperatları -Triptanlar Migren tedavisinde ikinci devrim -CGRP antagonistleri -CGRP ve/veya reseptör blokörü Mab'lar vb. Spesifik olmayan migren ilaçları -Basit ve kombine analjeziklere ek olarak yeni NSAİİ'ler	-Beta- blokörler ve Ca kanal blokörler -Pizotifen -ACE inhibitörleri -Montelucast vb. -Yeni kuşak antidepresif bazı ilaçlar (Venlafaksin-Duloksetin) -Bazı antikonvülsanlar (Valproik asit-topiromat vb.) -Bazı monoklonal antikorlar/Mab'lar (Erenumab, Fremanezumab ≥ 15 ay =4-5/ay) -Onobotulinum toksin A uygulamaları	-Sinir blokajları -Cerrahigirişimler -Nöromodülasyon -Stimülasyon tedaviler -TMS -TENS -eTNS -VNS

CGRP: Kalsitonin geni ile ilişkili peptid, MAb: Monoklonal antikorlar, NSAİİ: Non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlar, TMS: Transkraniyal manyetik stimülasyon, TENS: Transkütanöz elektrik stimülasyonu, eTNS: Eksternal trigeminal sinir stimülasyonu, VNS: Vagal sinir stimülasyonu, ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim. (Baş ağrısı tanı ve tedavi güncel yaklaşımlar, Türk Nöroloji Derneği, Türk Nöroloji Derneği, Baş ağrısı çalışma grubu uygulamaları 2018;17, kitabından alıntılanmıştır).

2.8. Migren hastalarının kişilik özellikleri

Migren hastalarına özgü kişilik özellikleri fikri, kliniklere başvuran hastaların oldukça belirgin ortak özelliklerinin gözlemlenmesi sonucu ortaya çıkmıştır. Bu konuyla ilgili ilk geniş kapsamlı açıklamaları yapan (121), migren hastalarının mükemmeliyetçi, katı, düzenli, hırslı, rekabetçi özelliklerini tanımlamıştır. Bu çalışma, kontrol grubu ve güvenilir ölçüm araçları kullanılmaması açısından sınırlı olmakla birlikte, daha sonra yapılacak olan migren kişilik çalışmalarına yol gösterici olmuştur. Yakın zamanda yapılan çalışmalar, migren hastalarında sağlıklı kişilere göre daha yüksek depresyon ve kaygı düzeyi, hipokondriyak eğilimler ile bir savunma mekanizması olarak kendine yöneltilmiş saldırganlık bildirilmiştir (122-124).

Epizodik migren baş ağrısı olan olgulara göre kronik migrenlilerde depresyon, anksiyete ve diğer kronik ağrıların daha sık gözlenebileceği bildirilmiştir (125). Bunun yanında migren hastalarının duygularını bastırma eğilimlerinin de sağlıklı kişilerden daha fazla olduğu ortaya koyulmuştur (126, 127). MMPI ile değerlendirilen kişilik profiline baş ağrısı bozukluklarının önemli bir bileşeni olduğunu ve prognozu ve farmakoterapiye verilen yanıtı belirleyebildiğini göstermiştir. Cloninger, kişiliğin yapısını ve gelişimini tanımlamak için, genel bir psikobiyolojik kuram geliştirmiştir (128). Bu kişilik kuramı, genetik olarak birbirinden bağımsız, yaşam boyunca orta düzeyde durağan ve sosyokültürel etkiler karşısında değişmez oldukları varsayılan dört mizaç boyutunu (yenilik arayışı, zarardan kaçınma, ödül bağımlılığı ve sebat etme) ve yetişkinlikte olgunlaştıkları ve kendilik kavramları hakkında içgörü öğrenmesi ile kişisel ve sosyal etkinliği etkiledikleri varsayılan üç karakter boyutunu (kendini yönetme, iş birliği yapma ve kendini aşma) içermektedir. Mizaç boyutlarından biri, yenilik arayışı (novelty seeking), yeniliğe yanıt olarak sık araştırmacı aktivite, dürtüsel karar

verme, ödül alma olasılığı belirlediğinde aşırılık ve taşkınlık, çabuk kolay sinirlenme ve engellenmeden aktif kaçınma gibi davranışların etkinleşmesindeki veya başlamasındaki bir kalıtsal eğilimdir. İkinci mizaç faktörü, zarardan kaçınma (harm avoidance), gelecekte olabilecek sorunlar için kötümser endişeler, belirsizlik korkusu ve yabancılardan utanma gibi pasif kaçınan davranışlar ve kolayca yorulma gibi davranışların ketlenmesinde veya durdurulmasındaki bir kalıtsal yanlılıktır. Üçüncü mizaç faktörü, ödül bağımlılığı (reward dependence), kendini aşırı duygusallık, sosyal bağıllık ve diğerlerinin onayına bağımlılık gibi gösteren davranışların devamlılığı ve sürekliliğindeki bir kalıtsal eğilimdir. Dördüncü mizaç faktörü, sebat etme (persistence), engellenme, yorgunluk ve aralıklı pekiştirilmeye rağmen davranışın sürekliliğindeki bir kalıtsal yanlılıktır. Mizaç boyutları özgül bir merkezi monoaminerjik sistem aktivitesi ile korelasyon göstermektedir.

Yenilik arayışı düşük dopaminerjik aktivite ile, zarardan kaçınma yüksek serotonerjik aktivite ile, ve ödül bağımlılığı düşük noradrenerjik aktivite ile karakter, içgörü edinilmesi yoluyla öğrenme ve kendimiz, diğer insanlar ve diğer nesnelere hakkındaki kavramlarımıza dayalı olarak, gönüllü hedefler ve değerlerdeki bireysel farklılıklara karşılık gelmektedir. Kendilik kavramlarının üç yönü; bir kişinin kendini ne ölçüde bir otonom kişi (kendini yönetme (self-directedness)), toplumun entegre bir parçası (iş birliği yapma (cooperativeness)) ve evrenin bütünleşmiş bir parçası (kendini aşma (self-transcendence)) olarak tanımladığına göre farklılaşmaktadır.

Cloninger'in psikobiyolojik kişilik kuramına dayalı olarak, kişiliğin yedi boyutunu ölçen, Mizaç ve Karakter Envanteri (MKE) adı verilen kapsamlı bir ölçüm aracı geliştirdiler (129, 130). MKE dört mizaç ve üç karakter özelliğini değerlendirmektedir. Migren hastaları ile yapılan kişilik çalışmalarında MKE, boyutsal bakış açısı ile detaylı bir ölçüm sağlaması

nedeniyle son yıllarda sıklıkla tercih edilen bir araç olmuştur. MKE kullanılarak yapılan ilk çalışmada migren hastaları ile sağlıklı kişiler arasında mizaç ve karakter boyutlarında anlamlı bir farklılaşma bulunmadığı bildirilmiştir (131). Migren hastalarında kişiliği açıklamak ve migrende aminerjik nörotransmitter aktivitesi ile ilişkili kişilik boyutlarını incelemek amacıyla yaptıkları çalışmada migren hastalarının zarardan kaçınma ve sebat etme puanlarının sağlıklı kişilerden daha yüksek, yenilik arayışı puanlarının ise sağlıklı kişilerden daha düşük bulunduğu bildirilmiştir (132). Yazarlar, migren patofizyolojisinde serotonerjik aktivitenin rolü ile dopaminerjik ve glutamaterjik disfonksiyonun önemine vurgu yapmışlardır. Kadın migren hastalarının zarardan kaçınma ve sebat etme mizaç boyutlarında sağlıklı kişilerden anlamlı derecede yüksek, kendini yönetme karakter boyutunda ise düşük puanlar elde ettiklerini bildirmiştir. Bu farklılaşmanın depresyonla ilişkisi incelendiğinde, zarardan kaçınma puanlarının depresyonla güçlü ilişki gösterdiği, ancak sebat etme puanının tamamen migren ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (133). Bu sonuçlar, duygusal katılık ve obsesyona eğilimli "migren kişiliği" görüşünü destekler niteliktedir. Sosyal işlevsellik ve iş performansını ciddi şekilde etkileyen aurasız migren tanısı almış hastalarla yapılan bir çalışmada hasta grubunda daha yüksek zarardan kaçınma ve sebat etme, daha düşük kendini yönetme puanları elde edilmiştir. Bazı yayınlarda, nörotransmitter disfonksiyonu ile bağlantılı kişilik özelliklerinin migreninin psikobiyolojik bileşenini oluşturduğunu ileri sürmüştür (134).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada, zarardan kaçınma mizaç boyutu ile kendini yönetme karakter boyutu puanlarının migren hastalarında daha yüksek bulunduğu fakat depresyon kontrol edildiğinde kendini yönetme karakter boyutundaki farklılaşmanın ortadan kalktığı bulunmuştur. Zarardan kaçınma mizaç boyutundaki farklılaşmanın ise depresyondan etkilenmediği gösterilmiştir. Yüksek zarardan kaçınma puanlarının serotonerjik sistemin

migren patofizyolojisindeki rolünü desteklediği ileri sürülmüştür (135). Migren hastalarının psikolojik profili ile ilgili araştırmalarda öfke özellikleri de önemli yer tutmaktadır. Öfke, sabit olmayan, gelip geçici bir duygu olarak görülse de, bu duyguyu sıklıkla yaşayan kişilerin durumunu tanımlamak için öfkeyi bir özellik olarak açıklayan "sürekli öfke" kavramı ortaya atılmıştır. Bununla birlikte, kişiler yalnızca öfkeyi yaşama sıklıklarına göre değil, öfkeyi ifade etme biçimlerine göre de farklılık göstermektedir. İçe yönelmiş öfke (öfke-içte) kavramı öfkenin bastırılması ve ifade edilememesi durumunu açıklamaktadır. İçe yönelmiş öfkenin fiziksel sağlıkla doğrudan ilişkili ve sağlığı olumsuz yönde etkileyen bir faktör olduğu pek çok çalışma ile gösterilmiştir (136) (137). Eckhardt ve Deffenbacher ifade edilmeyen ve içte tutulan öfkenin şiddetli bir içsel stres yarattığını ve bunu yaşayan kişilerin baş ağrısı gibi somatik yakınmaları olduğunu bildirmiştir. Migren ve öfke arasındaki ilişkiyi sınavan çalışmalardan birinde bastırılmış düşmanca duygular ve ifade edilmeyen öfkenin migrende en belirleyici psikolojik faktörler olduğu görüşünü savunulmuştur.

Mükemmeliyetçilik, duygusal katılık, hırslılık, esnek düşünememe, güçlü başarıya güdüsü gibi migren hastalarına özgü kişilik özelliklerinin düşük engellenme toleransı ile yakın ilişkili olduğu ve bu durumun şiddetli öfke duygusunu ortaya çıkaran bir faktör olarak migrenli kişide birbirini doğuran özellikler olarak görüldüğü bildirilmiştir (138). Baş ağrılı hastaların kin duyma, şüphencilik, güvensizlik, kişiler arası ilişkilerde karşıtlık gibi eğilimleri bulunduğunu, olayları ve durumları daha fazla öfke uyandırıcı ve engelleyici algıladıklarını, bu nedenle sağlıklı kişilerden daha yoğun ve daha sık öfkelendiklerini bildirmiştir. Migren hastalarının öfke kontrolünün sağlıklı kişilerden anlamlı derecede daha düşük olduğunu bulmuş ve bu bulguyu migren hastalarındaki yüksek öfke ve düşmanca duygu düzeyinin öfke kontrolünü engellediği şeklinde yorumlamıştır (138). Bu çalışma ile varılan diğer bir bulgu,

öfke düzeyi ile baş ağrısı süresinin doğru orantılı olduğu yönündedir. Migren hastalarında kişilik ve öfke özelliklerini birlikte ele aldıkları çalışmalarından birinde, bastırılan ve içe yöneltilen öfkenin migren hastalarında sağlıklı kişilerden yüksek olduğu bulunmuş ve migren ağrısının, içe alınan öfkenin sonucu olarak ortaya çıkan psikosomatik reaksiyon olduğu yorumuna varılmıştır (134).

Migren baş ağrılarının kronikleşmesinde eşlik eden psikiyatrik durumların önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir. Ayrıca bu bozuklukların akut ağrı tedavisinde kullanılan ilaçların çok sık kullanılması nedeniyle, duyarlı olgularda ağrının süreklilik kazandığı ilaç aşırı kullanımına bağlı baş ağrısı gelişimine de neden olduğunu bildiren çalışmalar vardır (139, 140). Migrenin prodrom, atak ve ataklar arası döneminde özellikle depresyon ve anksiyete gibi psikiyatrik bozukluklar gelişebilir (141-143). Wolf ve arkadaşları, migren baş ağrılı olguların daha mükemmeliyetçi, hırslı ve rekabetçi kişilik özelliklerine sahip olduğunu, bu olgularda aşırı fiziksel yorgunluk ve apatinin bulunduğunu bildirmiş ve daha sonra migren olgularının kişilik özelliklerini belirlemeye yönelik yapılacak olan çalışmalara yol gösterici olmuştur (121).

MMPI, kişilik özelliklerini ve klinik psikopatolojileri değerlendirmek için en sık kullanılan ölçeklerden birisidir. MMPI'nin Türk kültürüne uyarlama çalışmaları Savaşır ve Çulha (1996) tarafından yapılmıştır (144). Baş ağrılı olgularda kişilik özelliklerinin MMPI ölçeği ile değerlendirildiği sınırlı sayıda çalışmada hipokondriyazis, depresyon ve sosyal içe dönüklülük puanlarının normal örneklerle kıyaslandığında anlamlı olarak farklı olduğu bildirilmiştir. Baş ağrılı olgularda bu kişilik özelliklerinin tedaviyi olumsuz etkileyebileceği ve ağrı nedeniyle analjezik aşırı kullanımına neden olabileceği ileri sürülmüştür (145, 146).

2. 9. Minnesota Çok Yönlü Kişilik Envanteri (MMPI- Minnesota Multiphasic Personality Inventory)

Starke Hathaway ve Jovian McKinley tarafından Minnesota Üniversitesi Hastanesinde geliştirilen, kişinin kendi yanıtladığı bir testtir (147). MMPI, 566 maddeden oluşan bir ölçektir. MMPI, üç farklı geçerlilik ve on klinik alt testten oluşmaktadır. Hipokondriazis, depresyon, histeri-konversiyon, psikopatik sapma, kadınlık- erkeklik (cinsel sapma), paranoya, psikasteni, hipomani, şizofreni, sosyal içe dönüklüğü değerlendirmeye yönelik alt ölçekleri olup, tüm alt ölçekler için geçerli olmak üzere yüksek puanlar, bu ölçeklere karşılık gelen alanlarda patolojik bir uyum biçimine işaret etmektedir. Bireyin kişisel ve toplumsal uyumunu objektif olarak değerlendirmeyi amaçlar. Bugün Amerika Birleşik Devletlerinde en sık kullanılan ve üzerinde en çok araştırma yapılan kişilik envanterlerinden biridir (148). MMPI kişilik envanteri, altmışlı yılların sonlarında Türkçeye çevrilerek ülkemizdeki bazı üniversitelerde araştırma amacıyla kullanılmaya başlamıştır (149). MMPI testi uygulanan bireyin kişilik özelliklerini objektif ve bilimsel kriterler kullanarak ortaya çıkartır. Geçerlik ve klinik alt testler için elde edilen güvenilirlik kat sayıları 0.51 ile 0.89 (MMPI test-tekrar test güvenirliliği) arasında değişiklik göstermektedir (150).

Test bireylerin kişisel ve toplumsal uyum düzeylerini değerlendirmeyi hedefleyen bir kişilik testidir. MMPI testinin 10 adet kişilik ve 3 adet de geçerlik alt testi vardır. Yaygın olarak psikiyatri kliniklerinde eğitim almış psikologlar tarafından şu teşhisleri koymada kullanılır: depresyon, hipokondriazis (hastalık hastalığı), histeri (Konversiyon), psikotik sapma, kadınlık-erkeklik (cinsel tercih ve eğilimler), paranoya (şüphencilik), psikasteni (saplantı-takıntı), şizofreni, hipomani (duygu durum bozukluğu, öfke patlaması gibi), sosyal içe dönüklük (çekingenlik). Bu hastalık tanıları dışında MMPI testi ile bireylerin aile

problemleri, öfke ve kaygı sorunları, işle ilgili sorunlar, insanlar arası iletişimde yaşanan sorunlar, özgüven, anti sosyal özellikler ve sağlıkla ilgili endişeler, düşünce tarzı gibi hastalık dışındaki psikolojik özellikleri de değerlendirilebilmektedir.

MMPI uygulamasında, testi alan kişi, her bir maddenin kendisine uygun olup olmadığını düşünerek, ‘doğru’ ya da ‘yanlış’ yanıtlarından birini seçer. Uyarı belirsiz olmadığı ve kişinin teste verebileceği cevaplar sınırlandırıldığı için MMPI testi kişiliği objektif olarak değerlendiren bir teknik olarak kabul edilir. Kişinin yanıtları elle ya da bilgisayar aracılığıyla objektif bir şekilde puanlanır. Envanterin kadın ve erkek için ayrı normları vardır. Puanlama işlemi sonucunda 3 geçerlik ve 10 klinik ölçüğe ilişkin puanlar elde edilir. Aşağıda Tablo 1.4’de temel MMPI alt testleri görülmektedir. MMPI geçerlik ve 10 klinik alt ölçekten oluşmaktadır. Geçerlik alt testleri yalan (lie), frekans (frekans) ve düzeltme (correction) alt testlerinden oluşurken; klinik alt testler, hipokondriazis, depresyon, histeri, psikopatik sapma, kadınlık-erkeklik, paranoya, psikasteni, şizofreni, hipomani, sosyal içedönüklük olarak sınıflandırılmıştır. Geçerlik ölçeklerinin kullanımı; kişilerin test alma tutumlarının değerlendirilmesi amaçlanmaktadır (151).

Test alma tutumu bireyin ne ölçüde dürüst yanıtladığı hakkında bilgi verir. Yalan (L), frekans (F) ve düzeltme (K) alt testlerinden oluşur. L kişinin yanıltıcı, pek ustaca olmayan girişimlerini belirlemek amacıyla kullanılır. F testin geçerliliği ile ilgili bilgi verir, K da ayırt etme gücünü değerlendirmek için kullanılır. 30’dan fazla boş madde boş bırakılmışsa ya da geçerlik ölçeklerinden (L, F, K) bir veya birkaçında T puanı 70’in üzerine çıkmışsa profil geçersiz ve yorumlanamaz olarak nitelendirilir. Klinik ölçeklerinin kullanımı; literatürde ‘yüksek puan’ tanımı konusunda birbirinden farklı görüşler vardır. Bazı yazarlar, 70’in üzerindeki T puanını yüksek puan olarak kabul ederler. Diğer bir grup ise en üst quartil içine

giren puanları yüksek olarak nitelendirirler. Bir başka yaklaşım ise, T puanının değerine bakmaksızın profildeki en yüksek ölçeği belirlemektir. Ancak, dikkatli bir literatür incelenmesi, hangi yaklaşım kullanılırsa kullanılsın, yüksek puandan çıkarılan genel tablonun aynı olduğunu düşündürmüştür (147). Bu araştırmada da 70'in üzerindeki T puanı yüksek olarak kabul edilmektedir.

Tablo 12: Temel MMPI Alt Testleri.

Test Adı	Kısaltma	Kodu	Madde sayısı
Geçerlik Alt Testleri			
Yalan (Lie)	L		15
Frekans (Frequency)	F		64
Düzeltilme(Correction)	K		30
Klinik Alt Testler			
Hipokondriazis	Hs	1	33
Depresyon	D	2	60
Histeri	Hy	3	60
Psikopatik sapma	Pd	4	50
Kadınlık-Erkeklik	Mf	5	60
Paranoya	Pa	6	40
Psikasteni	Pt	7	48
Şizofreni	Sc	8	78
Hipomani	Ma	9	46
Sosyal İçedönüklük	Si	0	70

2.9.1 Klinik ölçekler:

1. Hipokondriyazis: Bu alt test hipokondriyak bireylerin kişilik özelliklerini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir. Hipokondroazis kişinin vücut semptonlarını yanlış yorumlamasına bağlı olarak ciddi bir hastalığı olacağı korkusunu ya da ciddi bir hastalığı olacağı düşüncesi taşımasıdır. Genellikle bedensel hiçbir hastalıkları olmadığı halde birçok hastalık belirtisini

kendinde bulur ve endişelenir. Bu bireylerde 70 T puanının üstünde bir yükselme bu bireylerin yaşadıkları güçlülere aşırı tepki verdiklerini ve kabul edilemez dürtülerini somatizasyon ile ifade ettiklerini göstermektedir. Bu alt testten düşük puan alanlar bedensel yakınmaları ve genel sağlık durumu ile çok az ilgilenen kişilerdir.

2. Depresyon: Bu ölçekteki yüksek puanlar, çoğu kez depresif semptomları gösterir ($T > 70$). Düşük puan alanlar ise yüksek puanlara kıyasla daha rahattır. Depresyon, suçluluk, anksiyete ve gerilim duyguları gibi olumsuz yaşantılar belirtmezler.

3. Histeri: Bu ölçekte belirgin yükselme, strese tepki gösteren ve fiziksel semptomlar geliştirerek sorumluluklarından kaçan kişileri düşündürmüştür. Zeka, iyi eğitim almış ve üst sosyal sınıftaki kişiler daha yüksek puan almaya eğilimlidir. Aynı zamanda duygusal açıdan ilgili, dost tavırlı, gayretlidirler. Düşük puan alanlar günlük davranışlarında ihtiyatlı ve uysaldırlar. Daha künt bir duygulanım gösterirler. Sorunlarına yaklaşırken gerçekçi, mantıklı ve tutarlı davranırlar, impulsif (dürtüsel) karar vermezler.

4. Psikopatik Sapma: Psikopatik ya da antisosyal kişilik bozukluğu tanısı alan hastaları belirlemek amacıyla geliştirilmiştir. Yüksek puan alanlar, toplum kurallarını ve değerlerini özümsemede büyük güçlük çekerler ve çok sayıda asosyal ya da antisosyal davranış sergilerler. Düşük puan alanlar kişiler arası ilişkilerde samimi ve güvenilirdir.

5. Kadınlık-Erkeklik: Homoseksüalite, homoerotik eğilimler ya da eşcinsel davranış olasılığını belirlemek amacıyla geliştirilmiştir. Ölçeğin puanları zeka, eğitim düzeyi ile ilişkilidir. Zeki, iyi eğitim almış ve üst sosyo-ekonomik kişiler yüksek puanlar elde edebilirler. Kadınlar ve erkeklerin profilleri farklı değerlendirilir. Sonuçta her iki cinsiyet için de yüksek T puanı kendi cinsiyetinden sapma durumunu gösterir.

6. Paranoya: Etkilenme, perseküsyon (kötülük görme) düşünceleri, grandiyözite, şüphencilik,

aşırı alınganlık, katı düşünce ve tutumlar gibi paranoid semptomları olan hastaları belirlemek için geliştirilmiştir. 70 T puanının üstüne çıkıldığında (aynı zamanda profildeki en yüksek ölçekse) kişi açık psikotik davranışlar gösterebilir. Daha düşük puan alanlar ise sosyal açıdan ilgili, nazik, cömert, dengeli bireylerdir.

7. Psikasteni: Psikasteni adı altında toplanan semptomları ölçmek amacıyla geliştirilmiştir.

Bu katogorinin içinde obsesif-kompulsif nevroz, yoğun endişeler, mantık dışı korkular dikkat çeker. Yüksek puan alanlar anksiyöz, gergin ve ajite olabilirken, düşük puan alan kişiler yetenekli, uyumlu ve yeti kaybına yol açan korku ve anksiyeten uzak kişiler olarak değerlendirilebilirler.

8. Şizofreni: Şizofreni tanısı almış hastaları belirlemek için geliştirilmiştir. Bu kategori düşünce, mizaç ve davranış bozuklukları ile karakterize heterojen bir grup bozukluğu içerir. Gerçeği yalmış değerlendirme, işitsel ve görsel hallisünasyonlar görülebilir. Sadece T puanı yüksekliğine dayanarak şizofreni tahmininde bulunmak doğru olmasa da çok yüksek puanlar ($T > 70$) psikotik bir durum olasılığını akla getirmelidir. Düşük puan alanlar arkadaş canlısı, neşeli, iyi huylu, duyarlı ve güvenilir olma eğilimindedirler.

9. Hipomani: Bu ölçek hipomanik semptonlar gösteren psikiyatrik hastaları belirlemek için hazırlanmıştır. Hipomani yükselmiş mizaç, hızlanmış konuşma ve motor aktivite, kolay heyecanlanma, düşünce uçuşmaları ve kısa depresyon dönemleri ile karakterizedir. Aşırı yükselmeler manik depresif bozukluğun manik dönemini düşündürebilir. Düşük puan alanlar, sorumluluk sahibi, pratik, alçakgönüllü kimseler olarak değerlendirilebilir. Yaşa göre de değerlendirilmelidir. Özellikle profilin en düşük ölçeği ise enerji ve aktivitelerde azalmayı da yansıtır.

10. Sosyal İçe dönüklük: Ölçek kişinin sosyal temaslardan ve sorumluluklarından kaçma

eğilimini değerlendirmek amacıyla hazırlanmıştır. Yüksek puan alan kişilerin en belirgin özellikleri sosyal içe dönmeleridir. Güvensiz, utangaç, ürkek, huzursuz bir kenara çekilme eğiliminde olan kişilerdir. Düşük puan alanlar ise sosyal ve dışa dönük kişilerdir. Sempatik, toplum yaşamını seven, arkadaş canlısı ve konuşkandırlar.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya Yozgat Bozok Üniversitesi Nöroloji ve Psikiyatri polikliniklerine Haziran 2017 - Haziran 2018 tarihleri arasında başvuran rastgele seçim yöntemi ile belirlenen Uluslararası Baş Ağrısı Derneği kriterleri'ne göre tanı konulan, Yozgat ilinde ikamet eden, 18-60 yaş arasında, 70 epizodik migren ve 70 kronik migren hastası ve benzer sosyodemografik özellikleri olan 70 sağlıklı kontrol araştırmaya dahil edildi. Tüm olgulardan çalışmaya katılmak için yazılı izinleri alındı.

Kronik migreni olan olgularda analjezik ilaç aşırı kullanımı olup olmadığı değerlendirildi. Son 1 ay içinde herhangi bir profilaktik tedavi alan, semptomatik ilaç kötüye kullanım öyküsü olan, son 72 saattir baş ağrısı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya uygun olan hastalar için detaylı anamnez formları dolduruldu.

Olguların baş ağrılarının özellikleri, özgeçmiş ve soygeçmiş öyküleri, kullandığı ilaçlarla ilgili bilgiler kaydedildi. Kişilik özelliklerini belirlemeye yönelik MMPI kullanıldı. MMPI, 567 maddeden oluşan bir ölçektir. MMPI, üç farklı geçerlilik ve on klinik alt testten oluşmaktadır. Testin süresi 60-90 dakika sürmektedir. Test 16 yaş üzerindeki kişilere psikolog kontrolünde uygulanmaktadır. Hipokondriazis, depresyon, histeri- konversiyon, psikopatik sapma, kadınlık-erkeklik (cinsel sapma), paranoya, psikastenî, hipomani, şizofrenî, sosyal içe dönüklüğü değerlendirmeye yönelik alt ölçekleri olup, tüm alt ölçekler için geçerli olmak üzere yüksek puanlar, bu ölçeklere karşılık gelen alanlarda patolojik bir uyum biçimine işaret

etmektedir.

İstatistiksel analizler, Statistical Package for Social Sciences (SPSS Inc; Chicago, IL, USA) versiyon 20.0 yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Değişken verilerin dağılımı görsel (histogramlar, olasılık grafikleri) ve analitik metodlar (Kolmogrov-Simirnov / Shapiro-Wilk's testleri) kullanılarak belirlenmiştir. Non-parametrik verilerin analizi Kruskal Wallis testi, parametrik verilerin analizi One Way ANOVA testi kullanılarak yapıldı ve gruplar arasındaki farklar Bonferroni düzeltmesi kullanılarak değerlendirildi. İkişerli karşılaştırmalarda veriler normal dağılmadığı için Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Kategorik veriler ise Ki-kare veya Fisher's exact testler kullanılarak karşılaştırıldı, $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Çalışmamıza başlamadan önce, Yozgat Bozok Üniversitesi Etik Kurulu'ndan çalışmamıza onay alınmıştır (2017-KAEK-189_2017.05.31_10).

4. BULGULAR

Çalışmamıza ICHD-3 beta tanı kriterlerine göre kronik migren tanısı alan 70 hasta (12 Erkek %17,2, 58 Kadın %82,8), epizodik migren tanısı alan 70 hasta (9 Erkek %12,8, 61 Kadın %87,2) ve 70 sağlıklı kontrol (19 Erkek %27,2, 51 Kadın %72,8) dahil edildi. Elde edilen veriler sonucunda epizodik ve kronik migren hastalarındaki kişilik bozuklukları tespit edilip, kişilik bozukluğu görülme sıklığı ve kişilik bozukluğunun subtipleri belirlenmiştir. Demografik özellikler ve eğitim durumları açısından üç grup arasında anlamlı farklılık yoktu. Epizodik migren, kronik migren ve kontrol grubunun demografik özellikleri ve eğitim durumları tablo 13'de belirtilmiştir.

Tablo 13: Olguların Demografik Özellikleri ve Eğitim Durumları

	Kronik migren	Epizodik migren	Kontrol grubu	p	
	n=70	n=70	n=70		
Yaş	34,1 ± 11,1	32,5 ± 9,8	33,2 ± 11,9	0.714	
Cinsiyet				0.087	
	Kadın	58	61	51	
	Erkek	12	9	19	
Eğitim durumu				0.744	
	İlköğretim (ilkokul-ortaokul)	21	18	24	
	Lise	36	41	37	
	Üniversite	13	11	9	

Çalışmamıza ICHD-3 beta tanı kriterlerine göre kronik migren ve epizodik migren tanımlı hasta grupları karşılaştırıldığında, migren semptomları olan osmofobi, fotofobi, fonofobi, bulantı semptomları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmadı. Epizodik migren hastalarında, kronik migren hasta grubuna kıyasla diğer bir migren semptomu olan aura istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$). Epizodik ve kronik migren hastalarının migren ek semptomları tablo 14’de belirtilmiştir.

Tablo 14: Olguların Ek Migren Semptomları

		Kronik Migren		Epizodik Migren		p
		n=70	%	n=70	%	
Osmofobi	Osmofobi yok	53	75,7%	59	84,3%	0,205
	Osmofobi var	17	24,3%	11	15,7%	
Fotofobi	Fotofobi yok	5	7,1%	2	2,9%	0,245
	Fotofobi var	65	92,9%	68	97,1%	
Fonofobi	Fonofobi yok	11	15,7%	9	12,9%	0,629
	Fonofobi var	59	84,3%	61	87,1%	
Bulantı	Bulantı yok	4	5,7%	8	11,4%	0,227
	Bulantı var	66	94,3%	62	88,6%	
Aura semptomu	Aura yok	69	98,6%	62	88,6%	0,016
	Aura var	1	1,4%	8	11,4%	

Çalışmamıza ICHD-3 beta tanı kriterlerine göre kronik migren tanımlı hasta, epizodik migren tanımlı hasta grupları karşılaştırıldığında; kronik migren grubunda, VAS skoru

(p =0.017) ve ayda geçirdikleri ağrılı gün sayısı (p < 0.001) istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Epizodik ve kronik migren hastalarının VAS skorları tablo 15’de belirtilmiştir.

Tablo 15: Olguların Klinik Özellikleri

	Kronik migren	Epizodik migren	p
	n=70	n=70	
Atak şiddeti (0-10)	7,6 ± 0,9	7,2 ± 1,1	0.017
Ağrılı gün sayısı (gün)	19,7 ± 6	4,1 ± 2,4	<0.001
Atak süresi (saat)	23,1 ± 15,6	28,4 ± 20	0.187
Hastaliksüresi (yıl)	6,4 ± 7,2	5,4 ± 6	0.533

Çalışmamıza ICHD-3 beta tanı kriterlerine göre kronik migren tanılı hasta, epizodik migren tanılı hasta grupları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında;

1. Kronik migren (n:28; %40) ve epizodik migren (n:20; %28,5) gruplarının hipokondriyasis değerleri, kontrol grubuna (n:2; %2,8) göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p = 0,001).
2. Kronik migren (n:21; %30) ve epizodik migren (n:13; %18,5) gruplarının depresyon değerleri, kontrol grubuna (n:1; %1,4) göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p = 0,001).
3. Kronik migren (n:42; %60) ve epizodik migren (n:36; %51,4) gruplarının histeri değerleri, kontrol grubuna (n:3; %4,2) göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p = 0,001).
4. Kronik migren (n:4; %5,7) ve epizodik migren (n:11; %15,7) gruplarının psikotik sapma değerleri, kontrol grubuna (n:1; %1,4) göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p = 0,001).
5. Kronik migren (n:1; %1,4) ve epizodik migren (n:1; %1,4) gruplarının kadınlık - erkeklik değerleri, kontrol grubuna (n:0; %0) göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek

bulunmuştur ($p = 0,002$).

6. Kronik migren (n:9; %12,8) ve epizodik migren (n:3; %4,2) gruplarının paranoya değerleri, kontrol grubuna (n:2; %2,8) göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p = 0,001$).

7. Kronik migren (n:10; %14,2) ve epizodik migren (n:7; %10) gruplarının psikasteni değerleri, kontrol grubuna (n:0; %0) göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p = 0,001$).

8. Kronik migren (n:12; %17,1) ve epizodik migren (n:6; %8,5) gruplarının şizofreni değerleri kontrol grubuna (n:0; %0) göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p = 0,001$).

9. Kronik migren (n:4; %5,7) ve epizodik migren (n:4; %5,7) gruplarının hipomani değerleri kontrol grubuna (n:2; %2,8) göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p = 0,009$).

10. Kronik migren (n:8; %11,4) ve epizodik migren (n:8; %11,4) gruplarının sosyal içe dönüklük değerleri kontrol grubuna (n:0; %0) göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p = 0,001$).

11. Kronik migren hasta grubunun histeri değerleri, epizodik migren grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Kronik migren, epizodik migren ve kontrol grubunun MMPI kişilik özellikleri tablo 16'da belirtilmiştir.

12. Kronik migren hastalarının %60'ında histeri, %40'ında hipokondriyazis, %30'unda depresyon, %17,1'inde şizofreni, %14,2'sinde psikasteni, %12,8'inde paranoya, %11,4'ünde sosyal içe dönüklük, %5,7'sinde psikotik sapma ve hipomani, %1,4'ünde kadınlık erkeklik saptandı.

13. Epizodik migren hastalarının %51,4'ünde histeri, %28,5'inde hipokondriyazis, %18,5'inde depresyon, %15,7'sinde psikotik sapma, %11,4'ünde sosyal içe dönüklük, %10'unda psikasteni, %8,5'inde sizofreni, %5,7'sinde hipomani, %4,2'sinde paranoya, %1,4'ünde kadınlık erkeklik saptandı.

14. Kontrol grubunun %4,2'sinde histeri, %2,8'inde hipokondriyazis, hipomani ve paranoya, %1,4'ünde psikotik sapma ve depresyon saptandı. Psikasteni, şizofreni, sosyal içe dönüklük ve kadınlık erkeklik bu grupta saptanmadı.

Tablo 16: Minnesota Çok Yönlü Kişilik Envanteri (MMPI) Testinde Kişilik Özellikleri

	Kronik migren			Epizodik migren			Kontrol grubu			p
	Mean ± SD	n	%	Mean ± SD	n	%	Mean ± SD	n	%	
Yalan (L)	52 ± 10			50 ± 8			56 ± 10 ^b			0,002
Frekans (F)	59 ± 13			57 ± 12			49 ± 11 ^{a,b}			0,001
Düzeltilme (C)	61 ± 11			59 ± 11			48 ± 8 ^{a,b}			0,001
Hipokondriyazis	66 ± 12	28	40%	63 ± 10	20	28,5%	51 ± 7 ^{a,b}	2	2,8%	0,001
Depresyon	61 ± 11	21	30%	59 ± 11	13	18,5%	48 ± 8 ^{a,b}	1	1,4%	0,001
Histeri	71 ± 13 ^b	42	60%	69 ± 10	36	51,4%	56 ± 7 ^{a,b}	3	4,2%	0,001
Psikopatik Sapma	56 ± 10	4	5,7%	55 ± 12	11	15,7%	50 ± 8 ^{a,b}	1	1,4%	0,001
Kadınlık Erkeklik	46 ± 11	1	1,4%	47 ± 10	1	1,4%	40 ± 11 ^{a,b}	0	0%	0,002
Paranoya	58 ± 11	9	12,8%	55 ± 9	3	4,2%	50 ± 9 ^{a,b}	2	2,8%	0,001
Psikasteni	60 ± 10	10	14,2%	57 ± 10	7	10%	47 ± 6 ^{a,b}	0	0%	0,001
Şizofreni	59 ± 8	12	17,1%	57 ± 10	6	8,5%	48 ± 6 ^{a,b}	0	0%	0,001
Hipomani	54 ± 10	4	5,7%	54 ± 10	4	5,7%	49 ± 9 ^{a,b}	2	2,8%	0,009
Sosyal içe dönüklük	59 ± 8	8	11,4%	57 ± 10	8	11,4%	48 ± 6 ^{a,b}	0	0%	0,001

a- Post-hoc karşılaştırmada kronik migren ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark var

b- b- Post-hoc karşılaştırmada epizodik migren ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark var.

Tablo 17: Minnesota Çok Yönlü Kişilik Envanteri (MMPI) Testinde Klinik Alt Gruplarının Kişilik Özellikleri

	Kronik Migren		Epizodik Migren		Kontrol Grubu	
	n	%	n	%	n	%
Pasif agresif kişilik	1	1,40%	5	7,10%	0	0,00%
Somatizasyon bozukluğu	2	2,90%	1	1,40%	0	0,00%
Borderline kişilik	2	2,90%	0	0,00%	0	0,00%
Şizoid kişilik	1	1,40%	2	2,90%	0	0,00%
Anti sosyal kişilik	0	0,00%	1	1,40%	0	0,00%
Depresif nevroz	2	2,90%	1	1,40%	0	0,00%

Epizodik ve kronik migren hastalarının ve kontrol grubu MMPI klinik alt gruplarının kişilik özellikleri tablo 17’de belirtilmiştir.

5. TARTIŞMA

Baş ağrılı olguların tekrarlayan ağrıyla baş edebilme mekanizması olarak farklı kişilik özellikleri geliştirebildikleri ileri sürülmektedir. Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Polikliniği’nde takip edilen migren olgularında kişilik özelliklerini belirlemeye yönelik yaptığımız bu çalışmada epizodik ve kronik migrenlilerin sağlıklı kontrol grubuna göre hipokondriyazis, paranoya, histeri-konversiyon, depresyon ve hipomani, psikopatik sapma, kadınlık erkeklik, psikastenî, şizofrenî, sosyal içe dönüklük gibi kişilik özelliklerinin anlamlı olarak daha sık görüldüğü tespit edildi. Kronik ve epizodik migrenli olgu grupları arasında ise kişilik özellikleri açısından histerik kişilik özelliği kronik migren grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu.

Hathaway ve McKinley MMPI’deki hipokondriyazis, depresyon ve histeri ölçeklerini “nörotik üçlü” olarak adlandırmışlardır (152). Jones bu ölçeklerden yüksek puan alan kişilerde sağlık durumlarıyla ilgili aşırı odaklanma, uyku sorunları, dikkat bozukluğu, özsaygıda azalma ve karamsarlığın belirgin olarak gözlendiğini, ayrıca bu kişilerin zor

durumlarla karşı karşıya kaldıklarında güçlü somatik yakınmalarının başladığını ileri sürmüştür (153). Kronik günlük baş ağrılı olgularda MMPI sonuçlarına göre nörotik özelliklerin daha sık olduğu ve bunun kronik ağrıya bir tepki olarak ortaya çıktığı vurgulanmıştır (11, 145, 154, 155). Kronik günlük baş ağrılı olgularda eşlik eden psikiyatrik hastalıklar ve kişilik özelliklerinin değerlendirildiği bir çalışmada bu üçlünün, eş tanıli psikiyatrik hastalığı olanlarda görüldüğünü ancak psikiyatrik hastalığı olmayanlarda hipokondriyazis alt ölçek puanlarının belirgin olarak arttığını ve bunun olguların sağlık durumlarıyla ilgili aşırı endişelerinden kaynaklanabileceği bildirilmiştir (23). Çalışmamızda kronik ve epizodik migren tipi baş ağrılı olgularda nevrotik üçlünün bulunduğu ve buna paranoya ve hipomani, psikopatik sapma, kadınlık erkeklik, psikastenî, şizofrenî, sosyal içe dönüklüğün de eşlik ettiği gözlenmiştir. Ayrıca hasta grupları arasında depresyon tanısı açısından anlamlı farklılık bulunmadığı, hastaların kişilik özellikleri ve depresyon puanları arasında yapılan karşılaştırmalarda istatistiksel bir ilişkinin olmadığına yönelik sonuçlar elde edilmiştir.

Migren olgularında kişilik özellikleri, depresyon ve anksiyetenin baş ağrısının kronikleşmesiyle ilişkisini inceleyen bir çalışmada, bizim çalışmamızda da olduğu gibi ek olarak özellikle kronik migrenlilerde histerinin yanı sıra, hipokondriyazis, psikastenî, depresyon ve sosyal içe dönüklülük puanlarının epizodik migrenlilere oranla daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada yazarlar, bu kişilik özelliklerinin, depresyon ve anksiyete varlığının kronik migrenle bir ilişkisi olduğunu ileri sürmüşlerdir. Yine benzer bir çalışmada epizodik migrenliler ve sağlıklı kontroller arasında depresyon puan ortalamaları arasında da anlamlı bir farklılık bulunmuş ancak depresyon ve her iki grup hastanın kişilik özellikleri birlikte değerlendirildiğinde kişilik özelliği ve depresyon arasında anlamlı bir ilişki

saptanmamıştır (26, 156).

Çelik ve arkadaşlarının mizaç ve karakter ölçeği ve sürekli öfke ve öfke ifade tarzı ölçeği kullanarak migren tipi baş ağrılı olgularda öfke tarzları ve mizaç özelliklerini araştırdıkları bir çalışmada, hastaların yüksek düzeyde öfke eğilimi olduğunu, kişilik özelliklerinin yüksek zarardan kaçınma ve sebat etme ile düşük kendini yönetme ve yenilik arama boyutlarında sağlıklı kontrollerden farklılaştıklarını bildirmişlerdir (157). Daha önceki birçok çalışma migren hastalarının kişilik özelliklerini araştırmıştır. Wolff saplantı, mükemmeliyetçilik ve kararlı kişiliklerin migren ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Diğer yazarlar migren hastalarında yüksek nevrotiklik triad (hipokondriyaz, histeri ve depresyon) prevalansını belgelemişlerdir (121). Bazı çalışmalara göre, analjezik aşırı kullanımla komplike olan migren hastaları sadece yüksek bir nevrotiklik triadı sıklığı değil, aynı zamanda MMPI'nin paranoya ölçeğinde yüksek puanlara sahip olma eğilimindedir (158). Guiteria ve arkadaşları, kronik migren'li 89 hastanın %56'sında yüksek dereceli nevrotiklik ve %47'sinde psikotiklik görülmüştür (159). Benzer şekilde Fan ve ark, migren hastalarının MMPI nevrotiklik ve şizofreni skalalarında yüksek puan aldıklarını bildirmişlerdir (160).

Son dönemde yapılan araştırmalarda kronik migren prevalansında bir artış gözlemlenmiştir (161). Kronik migren, IHS -3 sınıflandırmasında migren grubunun komplikasyonu olarak sınıflandırılır (15). Bu kriterlere göre, ilaç yokluğunda ayda 15 veya daha fazla günde 3 aydan fazla süren migren baş ağrısına kronik migren teşhisi konur. Epizodik migren'de olduğu gibi, kronik migren kadınlarda erkeklerden daha yaygındır. Bu migren günlük yaşamda ciddi fonksiyonel ve zihinsel engelliliğe neden olur (92). Ek olarak, kronik migrenin tedavisi zordur. Epizodik migrenin kronik migrene dönüşümünde hangi mekanizma ve risk faktörlerinin rol oynadığını öğrenmek çok önemlidir. Luconi ve

arkadaşlarının yaptığı çalışmada, nevrozizm (hipokondriazis, histeri ve depresyon), psikiyatri ve sosyal içe dönük kronik migren grubunda epizodik migren grubuna göre anlamlı derecede yüksek puanlara sahip olduğunu göstermiştir (131). Bu kişilik özellikleri migren hastalarında kronik migrene dönüşümü tahmin etmede yardımcı olabilir. Depresyon ve anksiyete, migren ile ilişkili olduğu bilinen diğer psikiyatrik konulardır. Trisiklik anti-depresanlar, monoamin oksidaz inhibitörleri ve serotonin geri alım inhibitörlerinin, migren, depresyon ve anksiyete kombinasyonu ile birçok hastaya fayda sağladığı gösterilmiştir. Bu temelde, bu sorunların serotonerjik ve adrenerjik nörotransmitter sistemlerinin işlev bozukluğunu içerebileceği öne sürülmüştür (162).

Juang ve arkadaşlarının çalışmasında migren hastalığı olan 152 hastanın %78'inde majör depresyon (%57), distimi (%11), panik bozukluğu (%30) ve yaygın anksiyete bozukluğu (%8) dahil olmak üzere psikiyatrik eştanılar göstermişlerdir (163). Ayrıca, Peres ve arkadaşları, migren tanısı olan 101 hastanın %75,4'ünün hem depresyon hem de anksiyeteye sahip olduğunu gözlemlemişlerdir (164). Magnusson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 37 kronik migren hastasının %29,7'sinin ve 50 epizodik migren hastasının %18'inin orta veya şiddetli depresyonu olduğunu göstermişlerdir (165). Araştırmacılar kronik migrenli hastalarda depresyon ve anksiyete skorlarının diğer bu alanda yapılan çalışmalardan daha yüksek olduğunu söylemektedirler.

İnan ve arkadaşlarının çalışmasında Türk baş ağrısı hastalarında kişilik ve migren arasında bir ilişki olduğunu belgelemişlerdir. Kronik migren grubunun %70 inde depresyon görülmüştür, bu oran epizodik grubunda sadece %26 olarak gösterilmiştir. Kronik migren grubunun %75 i bir çeşit kaygı sergilerken, epizodik migren grubunun sadece %36'sı kaygı göstermiştir. Bu bulgular, anksiyete ve depresyonun Türk

popülasyonunda kronik migrene dönüşümü için risk faktörleri olabileceğini göstermektedir.

Aynı grup, gerilim tipi baş ağrısı ve migren baş ağrısı olan hastaların MMPI'nin histeri skalasında yüksek puanlara sahip olduğunu göstermiştir (154).

Bizim çalışmamızda da kronik migren hastalarının %60'ında histeri, %40'ında hipokondriyazis, %30'unda depresyon, %17,1'inde sizofreni, %14,2'sinde psikasteni, %12,8'inde paranoya, %11,4'ünde sosyal içe dönüklük, %5,7'sinde psikotik sapma ve hipomani saptandı. Epizodik migren hastalarının %51,4'ünde histeri, %28,5'inde hipokondriyazis, %18,5'inde depresyon, %15,7'sinde psikotik sapma, %11,4'ünde sosyal içe dönüklük, %10'unda psikasteni, %8,5'inde sizofreni, %5,7'sinde hipomani, %4,2'sinde paranoya, %1,4'ünde kadınlık erkeklik saptandı.

İlginç bir şekilde, önceki çalışmalarda, epizodik migren ve kronik migren gruplarında baş ağrısı şiddetinin ve süresinin benzer olduğunu gösterilmiştir. Silberstein ve arkadaşlarının çalışmasında kronik migrenli hastalarda atakların şiddetinde bir azalmaya işaret eden önceki raporların aksine, yazarlar grupların VAS skorları arasında istatistiksel bir fark bulanamamıştır (27). Bunun bir açıklaması kronik migren grubunda hipokondriak kişilik sıklığının anlamlı derecede yüksek olması olabilir, çünkü hipokondriyak hastalar semptomları abartabilir. Bizim çalışmamızda ise VAS skorları kronik migrenlilerde daha yüksek saptandı. Belki bu yükseklik kişilik özelliklerinin farklı bir yansıması sonucu oluşmuş olabilir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında bu çalışmaya dahil edilen hastaların tek bir merkezden seçilmiş olması, cinsiyet açısından kadın hastaların erkek hastalardan sayıca fazla olması bulunmaktadır. Ayrıca çalışmamızı destekleyecek nörotransmitter tayini veya eş zamanlı nörogörüntüleme bulguları ile de karşılaştırmalar yapılmamıştır. Kesitsel olarak yapılan bu çalışmamızın verileri tedavi öncesi ve sonrası dönemde kişilik profillerinin detaylı

analizine olanak sađlayan prospektif uzun seyirli çalıřmalarla da desteklenirse literatüre önemli katkılar sađlayacađını dűřünüyoruz.

8. SONUÇ

Günümüze kadar baş ağrılı olguların kişilik özelliklerinin araştırıldığı çalışmalarda çoğunlukla kronik günlük baş ağrılı olgular değerlendirilmiş, epizodik baş ağrısı olan olgular veya baş ağrısı olmayan kontrol grubu olguları ile karşılaştırma yapılmamıştır. Bu çalışmada kronik migren baş ağrısı tanılı olguların kişilik özelliklerinin belirlenmesi; var olan davranış bozukluğunun sıklığının ve alt tipinin belirlenmesi ve bu verilerin epizodik migren baş ağrılı hastalarla karşılaştırılmıştır. Epizodik ve kronik migrenlilerin sağlıklı kontrol grubuna göre hipokondriyazis, paranoya, histeri-konversiyon, depresyon ve hipomani, psikopatik sapma, kadınlık erkeklik, psikastenii, şizofrenii, sosyal içe dönüklük gibi kişilik özelliklerinin anlamlı olarak daha sık görüldüğü tespit edildi.

Epizodik ve kronik migrenli olgu grupları arasında ise kişilik özellikleri açısından histerik kişilik özelliği kronik migren grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu. Kronik migren, epizodik migren hastalarında bazı kişilik özellikleri yüksek oranda görülebilir. Aynı zamanda kişilik özellikleri migren ataklarının kronikleşmesine sebep olabilir. Ağrının artışı da iř gücü kaybına yol açabilir. Migren bař ağrılarının kronikleşmesinde eşlik eden psikiyatrik durumların önemli bir faktör olduğu dűřünülmektedir. Kronik migren, epizodik migren hastalarında saptanan kişilik değişikliklerine yönelik yapılacak tedaviler migren hastaların tedavilerini kolaylaştırabilir. Migren hastalığında eşlik eden psikiyatrik hastalıkların ayrıntılı olarak belirlenmesi için daha fazla sayıda olgunun ele alındığı çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu olgulara yaklaşımda psikologlar, psikiyatristler ve nöroloji uzmanlarının dahil olduğu multidisipliner bir değerlendirme migren hastalarının tedavilerinde daha başarılı sonuçlar elde

etmemizi sağlayabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Ropper AH MS. Adam's and Victor's Principles of Neurology 2011;Ninth Edition:144-67.
2. Saip S SA, Emre M Migren Kliniği ve Tedavisi. Nöroloji Temel Kitabı Ankara: Güneş Tıp Kitapevi.2013; :138-48.
3. Hu XH, Markson LE, Lipton RB, Stewart WF, Berger ML. Burden of migraine in the United States: disability and economic costs. Archives of internal medicine. 1999;159(8):813-8.
4. Leonardi M, Steiner TJ, Scher AT, Lipton RB. The global burden of migraine: measuring disability in headache disorders with WHO's Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). The journal of headache and pain. 2005;6(6):429-40.
5. Stovner L, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton R, Scher A, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. Cephalalgia : an international journal of headache. 2007;27(3):193-210.
6. Linde M. Migraine: a review and future directions for treatment. Acta neurologica Scandinavica. 2006;114(2):71-83.
7. Zwart JA, Dyb G, Holmen TL, Stovner LJ, Sand T. The Prevalence of Migraine and Tension-Type Headaches Among Adolescents in Norway. The Nord-Trøndelag Health Study (Head-Hunt-Youth), A Large Population-Based Epidemiological Study. Cephalalgia : an international journal of headache. 2004;24(5):373-9.
8. Rasmussen BK. Epidemiology of headache. Cephalalgia : an international journal of headache. 2001;21(7):774-7.
9. Charles A. The evolution of a migraine attack - a review of recent evidence. Headache. 2013;53(2):413-9.
10. A S. Migren. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fak Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Baş, Boyun, Bel Ağrıları Sempozyum Dizisi 2002(30):39-50.
11. Bigal ME, Lipton RB. Concepts and mechanisms of migraine chronification. Headache. 2008;48(1):7-15.
12. Silberstein SD LR, Goadsby PJ. Migren: Tanı ve Tedavi. Klinik Uygulamada Baş Ağrısı. 2002;İstanbul(Yelkovan Yayıncılık):69-113.
13. Silberstein SD LR, Goadsby PJ. Tarihsel giriş. Klinik Uygulamada Baş Ağrısı. 2002:1-7.
14. Giffin NJ, Lipton RB, Silberstein SD, Olesen J, Goadsby PJ. The migraine postdrome: An electronic diary study. Neurology. 2016;87(3):309-13.
15. Society IH. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. Cephalalgia : an international journal of headache. 2004;24(1):9-160.
16. Buse DC, Manack A, Serrano D, Turkel C, Lipton RB. Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 2010;81(4):428-32.
17. Society HcotlH. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia : an international journal of headache. 2013;33(9):629-808.
18. M C. Migraine: from Cappadocia to Queen Square. Background to migraine London: Heineman 1967:28-38.
19. Goadsby PJ. Pathophysiology of migraine. Annals of Indian Academy of Neurology. 2012;15(Suppl 1):S15-22.
20. Saper JR. Diagnosis and symptomatic treatment of migraine. Headache. 1997;37 Suppl 1:S1-14.
21. Evans RW MM. Handbook of Headache. Lippincott Williams & Wilkins. 1999:28-60.
22. Ş Bıçakçı MÖ, S Üçler, N Karlı A Siva. Başağrısı Tanı ve Tedavi Güncel Yaklaşımlar. Galenos Yayınevi. 2018:15-6.

23. Tombul K, Balcioğlu İ, Ertem DH, Göksan ABB, Uludüz DU, editors. Migren tipi baş ağrısı olan olgularda kişilik özellikleri. Yeni Symposium; 2015.
24. Ropper AH BR. Adam's and Victor's Principles of Neurology. Eight Edition. 2006:144-67.
25. Ertas M BB, Orhan EK, Zarifoglu M, Karli N, Saip S et al. One-year prevalence and the impact of migraine and tension-type headache in Turkey: a nationwide home-based study in adults. The journal of headache and pain. 2012;13(2):147-57.
26. Baykan B, Ertas M, Karlı N, Uluduz D, Uygunoglu U, Ekizoglu E, et al. Migraine incidence in 5 years: a population-based prospective longitudinal study in Turkey. The journal of headache and pain. 2015;16:103.
27. Silberstein SD LR, Dalessio DJ. Headache: Epidemiology and Impact. Wolff s Headache and Other Head Pain 8th edi New York: Oxford University Press 2008:45-62.
28. Celik Y, Ekuklu G, Tokuc B, Utku U. Migraine prevalence and some related factors in Turkey. Headache. 2005;45(1):32-6.
29. Baykan B, Ertas M, Karli N, Akat-Aktas S, Uzunkaya O, Zarifoglu M, et al. The burden of headache in neurology outpatient clinics in Turkey. Pain practice : the official journal of World Institute of Pain. 2007;7(4):313-23.
30. Thomsen LL, Olesen J. Sporadic hemiplegic migraine. Cephalgia : an international journal of headache. 2004;24(12):1016-23.
31. Thomsen LL, Eriksen MK, Roemer SF, Andersen I, Olesen J, Russell MB. A population-based study of familial hemiplegic migraine suggests revised diagnostic criteria. Brain : a journal of neurology. 2002;125(Pt 6):1379-91.
32. Ducros A, Denier C, Joutel A, Cecillon M, Lescoat C, Vahedi K, et al. The clinical spectrum of familial hemiplegic migraine associated with mutations in a neuronal calcium channel. The New England journal of medicine. 2001;345(1):17-24.
33. Russell MB, Olesen J. Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine. BMJ (Clinical research ed). 1995;311(7004):541-4.
34. Hansen JM, Lipton RB, Dodick DW, Silberstein SD, Saper JR, Aurora SK, et al. Migraine headache is present in the aura phase: a prospective study. Neurology. 2012;79(20):2044-9.
35. Cha YH, Millett D, Kane M, Jen J, Baloh R. Adult-onset hemiplegic migraine with cortical enhancement and oedema. Cephalgia : an international journal of headache. 2007;27(10):1166-70.
36. Dreier JP, Jurkat-Rott K, Petzold GC, Tomkins O, Klingebiel R, Kopp UA, et al. Opening of the blood-brain barrier preceding cortical edema in a severe attack of FHM type II. Neurology. 2005;64(12):2145-7.
37. Spadaro M, Ursu S, Lehmann-Horn F, Veneziano L, Antonini G, Giunti P, et al. A G301R Na⁺/K⁺ -ATPase mutation causes familial hemiplegic migraine type 2 with cerebellar signs. Neurogenetics. 2004;5(3):177-85.
38. Marzoli SB, Criscuoli A. The role of visual system in migraine. Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology. 2017;38(Suppl 1):99-102.
39. Grosberg BM, Solomon S, Friedman DI, Lipton RB. Retinal migraine reappraised. Cephalgia : an international journal of headache. 2006;26(11):1275-86.
40. Yener A, Korucu O. Visual Field Losses in Patients with Migraine without Aura and Tension-Type Headache. Neuro-ophthalmology (Aeolus Press). 2017;41(2):59-67.
41. Foroozan R. Visual Dysfunction in Migraine. International Ophthalmology Clinics. 2009;49(3):133-46.
42. Grosberg BM, Solomon S. Retinal migraine: two cases of prolonged but reversible monocular visual defects. Cephalgia : an international journal of headache. 2006;26(6):754-7.
43. Natoli JL, Manack A, Dean B, Butler Q, Turkel CC, Stovner L, et al. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. Cephalgia : an international journal of headache. 2010;30(5):599-609.
44. Vargas BB, Dodick DW. The face of chronic migraine: epidemiology, demographics, and treatment strategies. Neurologic clinics. 2009;27(2):467-79.

45. Nye BL, Thadani VM. Migraine and epilepsy: review of the literature. *Headache*. 2015;55(3):359-80.
46. Verrotti A, Striano P, Belcastro V, Matricardi S, Villa MP, Parisi P. Migralepsy and related conditions: advances in pathophysiology and classification. *Seizure*. 2011;20(4):271-5.
47. Cianchetti C, Pruna D, Ledda M. Epileptic seizures and headache/migraine: a review of types of association and terminology. *Seizure*. 2013;22(9):679-85.
48. Kayan A, Hood JD. Neuro-otological manifestations of migraine. *Brain : a journal of neurology*. 1984;107 (Pt 4):1123-42.
49. Dieterich M, Brandt T. Episodic vertigo related to migraine (90 cases): vestibular migraine? *Journal of neurology*. 1999;246(10):883-92.
50. Cutrer FM, Baloh RW. Migraine-associated dizziness. *Headache*. 1992;32(6):300-4.
51. Reploeg MD, Goebel JA. Migraine-associated dizziness: patient characteristics and management options. *Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology*. 2002;23(3):364-71.
52. Cass SP, Furman JM, Ankerstjerne K, Balaban C, Yetiser S, Aydogan B. Migraine-related vestibulopathy. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 1997;106(3):182-9.
53. Whitney SL, Wrisley DM, Brown KE, Furman JM. Physical therapy for migraine-related vestibulopathy and vestibular dysfunction with history of migraine. *The Laryngoscope*. 2000;110(9):1528-34.
54. Neuhauser H, Leopold M, von Brevern M, Arnold G, Lempert T. The interrelations of migraine, vertigo, and migrainous vertigo. *Neurology*. 2001;56(4):436-41.
55. Cha YH. Migraine-associated vertigo: diagnosis and treatment. *Seminars in neurology*. 2010;30(2):167-74.
56. Baloh RW. Neurotology of migraine. *Headache*. 1997;37(10):615-21.
57. Neuhauser HK, von Brevern M, Radtke A, Lezius F, Feldmann M, Ziese T, et al. Epidemiology of vestibular vertigo: a neurotologic survey of the general population. *Neurology*. 2005;65(6):898-904.
58. Lempert T, Neuhauser H. Epidemiology of vertigo, migraine and vestibular migraine. *Journal of neurology*. 2009;256(3):333-8.
59. Neuhauser H, Lempert T. Vertigo and dizziness related to migraine: a diagnostic challenge. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2004;24(2):83-91.
60. Kelman L. The premonitory symptoms (prodrome): a tertiary care study of 893 migraineurs. *Headache*. 2004;44(9):865-72.
61. Avci AY, Lakadamyali H, Arıkan S, Benli US, Kilinc M. High sensitivity C-reactive protein and cerebral white matter hyperintensities on magnetic resonance imaging in migraine patients. *The journal of headache and pain*. 2015;16:9.
62. Cutrer FM, Huerter K. Migraine aura. *The neurologist*. 2007;13(3):118-25.
63. Russell MB, Olesen J. A nosographic analysis of the migraine aura in a general population. *Brain : a journal of neurology*. 1996;119 (Pt 2):355-61.
64. Silberstein SD. Migraine symptoms: results of a survey of self-reported migraineurs. *Headache*. 1995;35(7):387-96.
65. Özturan A, Şanlıer N, Coşkun Ö. The Relationship Between Migraine and Nutrition. *Turk J Neurol*. 2016;22(2):44-50.
66. Silberstein SD. Migraine pathophysiology and its clinical implications. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2004;24 Suppl 2:2-7.
67. Bhaskar S, Saeidi K, Borhani P, Amiri H. Recent progress in migraine pathophysiology: role of cortical spreading depression and magnetic resonance imaging. *The European journal of neuroscience*. 2013;38(11):3540-51.
68. Buzzi MG, Bonamini M, Moskowitz MA. Neurogenic model of migraine. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 1995;15(4):277-80.

69. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Annals of neurology*. 1990;28(2):183-7.
70. Olesen J, Ashina M. Can nitric oxide induce migraine in normal individuals? *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2015;35(12):1125-9.
71. Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, Schwartz D, Bakker D, Fischl B, et al. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2001;98(8):4687-92.
72. Karatas H, Erdener SE, Gursoy-Ozdemir Y, Lule S, Eren-Kocak E, Sen ZD, et al. Spreading depression triggers headache by activating neuronal Panx1 channels. *Science (New York, NY)*. 2013;339(6123):1092-5.
73. Ferrari MD, Klever RR, Terwindt GM, Ayata C, van den Maagdenberg AM. Migraine pathophysiology: lessons from mouse models and human genetics. *The Lancet Neurology*. 2015;14(1):65-80.
74. Ayata C, Jin H, Kudo C, Dalkara T, Moskowitz MA. Suppression of cortical spreading depression in migraine prophylaxis. *Annals of neurology*. 2006;59(4):652-61.
75. Costa C, Tozzi A, Rainero I, Cupini LM, Calabresi P, Ayata C, et al. Cortical spreading depression as a target for anti-migraine agents. *The journal of headache and pain*. 2013;14:62.
76. Aggarwal M, Puri V, Puri S. Serotonin and CGRP in migraine. *Annals of neurosciences*. 2012;19(2):88-94.
77. Panconesi A. Serotonin and migraine: a reconsideration of the central theory. *The journal of headache and pain*. 2008;9(5):267-76.
78. Izzati-Zade KF. The role of serotonin in the pathogenesis and clinical presentations of migraine attacks. *Neuroscience and behavioral physiology*. 2008;38(5):501-5.
79. Hamel E. Serotonin and migraine: biology and clinical implications. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2007;27(11):1293-300.
80. Schwedt T. Serotonin and Migraine: The Latest Developments. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2007;27(11):1301-7.
81. Filatova E, Latysheva N, Kurenkov A. Evidence of persistent central sensitization in chronic headaches: a multi-method study. *The journal of headache and pain*. 2008;9(5):295-300.
82. Welch KM, Goadsby PJ. Chronic daily headache: nosology and pathophysiology. *Current opinion in neurology*. 2002;15(3):287-95.
83. Yaklaşımlar BTVTG. *Türk Nöroloji Derneği. Baş ağrısı Tanı Ve Tedavi Güncel Yaklaşımlar*. 2018.
84. Stokes DA, Lappin MS. Neurofeedback and biofeedback with 37 migraineurs: a clinical outcome study. *Behavioral and brain functions : BBF*. 2010;6:9.
85. Bahra A. Primary Headache Disorders: Focus on Migraine. *Reviews in pain*. 2011;5(4):2-11.
86. Cady R, Martin V, Mauskop A, Rodgers A, Hustad CM, Ramsey KE, et al. Efficacy of Rizatriptan 10 mg administered early in a migraine attack. *Headache*. 2006;46(6):914-24.
87. Evers S, Galow I, Bauer B, Suhr B, Buchheister A, Husstedt IW, et al. Sumatriptan and ergotamine overuse and drug-induced headache: a clinicoepidemiologic study. *Clinical neuropharmacology*. 1999;22(4):201-6.
88. Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine--revised report of an EFNS task force. *European journal of neurology*. 2009;16(9):968-81.
89. Silberstein SD. Preventive migraine treatment. *Neurologic clinics*. 2009;27(2):429-43.
90. Cortelli P, Sacquegna T, Albani F, Baldrati A, D'Alessandro R, Baruzzi A, et al. Propranolol Plasma Levels and Relief of Migraine: Relationship Between Plasma Propranolol and 4-Hydroxypropranolol Concentrations and Clinical Effects. *Archives of Neurology*. 1985;42(1):46-8.
91. Pradalier A, Serratrice G, Collard M, Hirsch E, Fève J, Masson M, et al. Long-acting propranolol in migraine prophylaxis: results of a double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 1989;9(4):247-53.
92. Diener HC, Hartung E, Chrubasik J, Evers S, Schoenen J, Eikermann A, et al. A comparative study of oral acetylsalicylic acid and metoprolol for the prophylactic treatment of migraine. A

- randomized, controlled, double-blind, parallel group phase III study. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2001;21(2):120-8.
93. Linde K, Rossnagel K. Propranolol for migraine prophylaxis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2004(2):Cd003225.
 94. Tfelt-Hansen P, Standnes B, Kangasneimi P, Hakkarainen H, Olesen J. Timolol vs propranolol vs placebo in common migraine prophylaxis: a double-blind multicenter trial. *Acta neurologica Scandinavica*. 1984;69(1):1-8.
 95. Sudilovsky A, Elkind AH, Ryan Sr. RE, Saper JR, Stern MA, Meyer JH. Comparative Efficacy of Nadolol and Propranolol in the Management of Migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 1987;27(8):421-6.
 96. Schellenberg R, Lichtenthal A, Wohling H, Graf C, Brixius K. Nebivolol and metoprolol for treating migraine: an advance on beta-blocker treatment? *Headache*. 2008;48(1):118-25.
 97. Limmroth V, Michel MC. The prevention of migraine: a critical review with special emphasis on beta-adrenoceptor blockers. *British journal of clinical pharmacology*. 2001;52(3):237-43.
 98. Arulmozhi DK, Veeranjanyulu A, Bodhankar SL. Migraine: current concepts and emerging therapies. *Vascular pharmacology*. 2005;43(3):176-87.
 99. Couch JR, Ziegler DK, Hassanein R. Amitriptyline in the prophylaxis of migraine. Effectiveness and relationship of antimigraine and antidepressant effects. *Neurology*. 1976;26(2):121-7.
 100. Demaagd G. The pharmacological management of migraine, part 2: preventative therapy. *P & T : a peer-reviewed journal for formulary management*. 2008;33(8):480-7.
 101. d'Amato CC, Pizza V, Marmolo T, Giordano E, Alfano V, Nasta A. Fluoxetine for migraine prophylaxis: a double-blind trial. *Headache*. 1999;39(10):716-9.
 102. Bulut S, Berilgen MS, Baran A, Tekatas A, Atmaca M, Mungen B. Venlafaxine versus amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine: randomized, double-blind, crossover study. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2004;107(1):44-8.
 103. Ozyalcin SN, Talu GK, Kiziltan E, Yucel B, Ertas M, Disci R. The efficacy and safety of venlafaxine in the prophylaxis of migraine. *Headache*. 2005;45(2):144-52.
 104. Mendenopoulos G, Manafi T, Logothetis I, Bostantjopoulou S. Flunarizine in The Prevention of Classical Migraine: A Placebo-Controlled Evaluation. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 1985;5(1):31-7.
 105. Gawel MJ, Kreeft J, Nelson RF, Simard D, Arnott WS. Comparison of the efficacy and safety of flunarizine to propranolol in the prophylaxis of migraine. *The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques*. 1992;19(3):340-5.
 106. Luo N, Di W, Zhang A, Wang Y, Ding M, Qi W, et al. A randomized, one-year clinical trial comparing the efficacy of topiramate, flunarizine, and a combination of flunarizine and topiramate in migraine prophylaxis. *Pain medicine (Malden, Mass)*. 2012;13(1):80-6.
 107. Rothrock J. Clinical studies of valproate for migraine prophylaxis. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 1997;17(2):81-3.
 108. Shaygannejad V, Janghorbani M, Ghorbani A, Ashtary F, Zakizade N, Nasr V. Comparison of the effect of topiramate and sodium valproate in migraine prevention: a randomized blinded crossover study. *Headache*. 2006;46(4):642-8.
 109. Calabresi P, Galletti F, Rossi C, Sarchielli P, Cupini LM. Antiepileptic drugs in migraine: from clinical aspects to cellular mechanisms. *Trends Pharmacol Sci*. 2007;28(4):188-95.
 110. Galletti F, Cupini LM, Corbelli I, Calabresi P, Sarchielli P. Pathophysiological basis of migraine prophylaxis. *Progress in neurobiology*. 2009;89(2):176-92.
 111. Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, Freitag FG, Ramadan N, Mathew N, et al. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache*. 2007;47(2):170-80.
 112. Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, Lahaye M, Schwalen S, Goadsby PJ. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2007;27(7):814-23.

113. Koehler P, Tfelt-Hansen P. History of Methysergide in Migraine. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2008;28(11):1126-35.
114. Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Silberstein SD, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2010;30(7):793-803.
115. Silberstein SD, Dodick DW, Aurora SK, Diener H-C, DeGryse RE, Lipton RB, et al. Per cent of patients with chronic migraine who responded per onabotulinumtoxinA treatment cycle: PREEMPT. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2015;86(9):996-1001.
116. Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Aurora SK, Silberstein SD, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache*. 2010;50(6):921-36.
117. Schoenen J, Jacquy J, Lenaerts M. Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis. A randomized controlled trial. *Neurology*. 1998;50(2):466-70.
118. Sandor PS, Di Clemente L, Coppola G, Saenger U, Fumal A, Magis D, et al. Efficacy of coenzyme Q10 in migraine prophylaxis: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2005;64(4):713-5.
119. Peikert A, Wilimzig C, Kohne-Volland R. Prophylaxis of migraine with oral magnesium: results from a prospective, multi-center, placebo-controlled and double-blind randomized study. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 1996;16(4):257-63.
120. Kerr fwl, Olafson Ra. Trigeminal and Cervical Volleys: Convergence on Single Units in the Spinal Gray at C-1 and C-2. *Archives of Neurology*. 1961;5(2):171-8.
121. Wolff hg. personality features and reactions of subjects with migraine. *Archives of Neurology & Psychiatry*. 1937;37(4):895-921.
122. Leijdekkers ML, Passchier J. Prediction of migraine using psychophysiological and personality measures. *Headache*. 1990;30(7):445-53.
123. Blanchard EB, Kirsch CA, Appelbaum KA, Jaccard J. The role of psychopathology in chronic headache: cause or effect? *Headache*. 1989;29(5):295-301.
124. Stronks DL, Tulen JH, Peppinkhuizen L, Verheij R, Mantel GW, Spinhoven P, et al. Personality traits and psychological reactions to mental stress of female migraine patients. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 1999;19(6):566-74.
125. Schwedt TJ. Chronic migraine. *BMJ (Clinical research ed)*. 2014;348:g1416.
126. Passchier J, Goudswaard P, Orlebeke J, Verhage F. Migraine and defense mechanisms: psychophysiological relationships in young females. *Social Science & Medicine*. 1988;26(3):343-50.
127. Luconi R, Bartolini M, Taffi R, Vignini A, Mazzanti L, Provinciali L, et al. Prognostic significance of personality profiles in patients with chronic migraine. *Headache*. 2007;47(8):1118-24.
128. Cloninger CR. A systematic method for clinical description and classification of personality variants. A proposal. *Archives of general psychiatry*. 1987;44(6):573-88.
129. Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR. A psychobiological model of temperament and character. *Archives of general psychiatry*. 1993;50(12):975-90.
130. Cloninger R, Svrakic D, Przybeck T. Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR. A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry* 50: 975-990. *Archives of general psychiatry*. 1994;50:975-90.
131. Luconi R, Bartolini M, Taffi R, Vignini A, Mazzanti L, Provinciali L, et al. Prognostic Significance of Personality Profiles in Patients With Chronic Migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2007;47(8):1118-24.
132. Di Piero V, Bruti G, Venturi P, Talamonti F, Biondi M, Di Legge S, et al. Aminergic tone correlates of migraine and tension-type headache: a study using the tridimensional personality questionnaire. *Headache*. 2001;41(1):63-71.
133. Mongini F, Fassino S, Rota E, Deregius A, Levi M, Monticone D, et al. The Temperament and Character Inventory in women with migraine. *The journal of headache and pain*. 2005;6(4):247-9.

134. Abbate-Daga G, Fassino S, Lo Giudice R, Rainero I, Gramaglia C, Marech L, et al. Anger, depression and personality dimensions in patients with migraine without aura. *Psychotherapy and psychosomatics*. 2007;76(2):122-8.
135. Boz C, Velioglu S, Ozmenoglu M, Sayar K, Alioglu Z, Yalman B, et al. Temperament and character profiles of patients with tension-type headache and migraine. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2004;58(5):536-43.
136. Beutler LE, Engle D, Oró-Beutler ME, Daldrup R, Meredith K. Inability to express intense affect: A common link between depression and pain? *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 1986;54(6):752-9.
137. Pennebaker JW. Inhibition as the linchpin of health. *Hostility, coping, & health*. Washington, DC, US: American Psychological Association; 1992. p. 127-39.
138. Hatch JP, Schoenfeld LS, Boutros NN, Seleshi E, Moore PJ, Cyr-Provost M. Anger and hostility in tension-type headache. *Headache*. 1991;31(5):302-4.
139. Saper JR, Da Silva AN. Medication overuse headache: history, features, prevention and management strategies. *CNS Drugs*. 2013;27(11):867-77.
140. Galli F, Pozzi G, Frustaci A, Allena M, Anastasi S, Chirumbolo A, et al. Differences in the Personality Profile of Medication-Overuse Headache Sufferers and Drug Addict Patients: A Comparative Study Using MMPI-2. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2011;51(8):1212-27.
141. Ligthart L, Gerrits MM, Boomsma DI, Penninx BW. Anxiety and depression are associated with migraine and pain in general: an investigation of the interrelationships. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*. 2013;14(4):363-70.
142. Antonaci F, Nappi G, Galli F, Manzoni GC, Calabresi P, Costa A. Migraine and psychiatric comorbidity: a review of clinical findings. *The journal of headache and pain*. 2011;12(2):115-25.
143. Ashina S, Serrano D, Lipton RB, Maizels M, Manack AN, Turkel CC, et al. Depression and risk of transformation of episodic to chronic migraine. *The journal of headache and pain*. 2012;13(8):615-24.
144. Savaşır I ÇM. Development of the MMPI in Turkey. *International Adaptation of the MMPI*. Minnesota, University of Minnesota Press. 1996:448-60.
145. Bigal ME, Sheftell FD, Rapoport AM, Tepper SJ, Weeks R, Baskin SM. MMPI personality profiles in patients with primary chronic daily headache: a case-control study. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2003;24(3):103-10.
146. Ellertsen B, Klove H. MMPI patterns in chronic muscle pain, tension headache, and migraine. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 1987;7(1):65-71.
147. Graham JR. MMPI Uygulama ve Yorumlama Rehberi. *Türk Psikologlar Derneği Yayınları*. 1998:1-9.
148. Ceyhun B ON. MMPI Değerlendirme Kitabı. *Türk Psikologlar Derneği Yayınları*. 1998:1-18.
149. Cansever G GM. *Minnesota MMPI*. İstanbul Matbaası. 1965.
150. I. S. Minnesota Çok Yönlü Kişilik Envanterinin Türkçeye uyarlanması ve standardizasyon projesi. *Psikoloji Dergisi*. 1978.
151. Özdiğer m. Tinnituslu hastalarda maskeleyen tedavisinin etkinliğinin minnesota çok yönlü kişilik envanteri (MMPI) profilleriyle değerlendirilmesi. *Yüksek Lisans Tezi*. 2014.
152. Hathaway SR, McKinley JC. *Minnesota Multiphasic Personality Inventory; manual, Revised*. San Antonio, TX, US: Psychological Corporation; 1951. 31- p.
153. Jones A. An examination of the MMPI-2 Wiener-Harmon Subtle subscales for D and Hy: implications for parent scale and neurotic triad interpretation. *Journal of personality assessment*. 2001;77(1):105-21.
154. Inan L, Soykan C, Tulunay FC. MMPI profiles of Turkish headache sufferers. *Headache*. 1994;34(3):152-4.

155. Rausa M, Cevoli S, Sancisi E, Grimaldi D, Pollutri G, Casoria M, et al. Personality traits in chronic daily headache patients with and without psychiatric comorbidity: an observational study in a tertiary care headache center. *The journal of headache and pain*. 2013;14:22.
156. Yaşar H, Balıbey H, Alay S, Tekeli H, Türker T, Bayar N. Migren hastalarında anksiyete, depresyon ve obsesif-kompulsif belirti düzeyleri. *Journal of Mood Disorders*.3(4):156-61.
157. Çelik DB, Arkar H, Ydiman F. Anger and Temperament and Character Characteristics in Patients with Migraine Headache. *J Clin Psy*. 2010;13(1):23-35.
158. Sances G, Galli F, Anastasi S, Ghiotto N, De Giorgio G, Guidetti V, et al. Medication-overuse headache and personality: a controlled study by means of the MMPI-2. *Headache*. 2010;50(2):198-209.
159. Guitera V, Gutiérrez E, Munoz P, Castillo J, Pascual J. Personality disorders in chronic daily headache: A study in the general population. *Neurología (Barcelona, Spain)*. 2001;16:11-6.
160. Fan AY, Gu RJ, Zhou AN. MMPI changes associated with therapeutic intervention: a migraine control study. *Headache*. 1999;39(8):581-5.
161. Özge A, Sasmaz T, Bugdayci R, Cakmak SE, Kurt AO, Kalegasi SH, et al. The prevalence of chronic and episodic migraine in children and adolescents. *European journal of neurology*. 2013;20(1):95-101.
162. Pacher P, Kecskemeti V. Trends in the development of new antidepressants. Is there a light at the end of the tunnel? *Curr Med Chem*. 2004;11(7):925-43.
163. Juang KD, Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, Su TP. Comorbidity of depressive and anxiety disorders in chronic daily headache and its subtypes. *Headache*. 2000;40(10):818-23.
164. Peres MF, Sanchez del Rio M, Seabra ML, Tufik S, Abucham J, Cipolla-Neto J, et al. Hypothalamic involvement in chronic migraine. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2001;71(6):747-51.
165. Magnusson J, Becker W. A Comparison of Disability and Psychological Factors in Migraine and Transformed Migraine. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2002;22(3):172-8.