

T.C.  
Süleyman Demirel Üniversitesi  
Tıp Fakültesi

**MİGREN HASTALARINDA  
NÖROLOJİK VE PSİKIYATRİK KOMORBİDİTE**

**Dr. Fidan İNCEKARA AYDIN**

**NÖROLOJİ ANABİLİM DALI  
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Süleyman KUTLUHAN**

**ISPARTA - 2010**

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince ve tez çalışmamda desteklerini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Süleyman KUTLUHAN başta olmak üzere değerli hocalarım Prof. Dr. Serpil DEMİRCİ, Doç. Dr. H. Rifat KOYUNCUOĞLU ve Yrd. Doç. Dr. Vedat Ali YÜREKLİ'e sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Tezin hazırlanması sürecinde bana yardımlarını esirgemeyen Radyoloji Anabilim Dalından Doç. Dr. Ahmet YEŞİLDAĞ, Dr. Cevriye AKDAĞ, Psikiyatri Anabilim Dalından Dr. Kadir DEMİRCİ ve istatistik analizlerinin yapılmasında emeği geçen Halk Sağlığı Anabilim Dalından Dr. Erman Zengin'e, beş yılımı severek paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma, Nöroloji Anabilim Dalı çalışanlarına teşekkür ederim.

Ayrıca zor zamanlarımda yanımda olan sevgili eşime ve hayatımın her anında desteklerini hep yanımda hissettiğim sevgili anne ve babama sonsuz teşekkürler.

Dr. Fidan İNCEKARA AYDIN

## İÇİNDEKİLER

<b>ÖNSÖZ</b> .....	<b>i</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>ii</b>
<b>KISALTMALAR</b> .....	<b>iv</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	<b>vi</b>
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. Tanım ve Tarihçe .....	3
2.2. Epidemiyoloji.....	4
2.3. Tanı.....	5
2.4. Sınıflandırma.....	8
2.4.1. Aurasız Migren .....	10
2.4.2. Auralı Migren.....	11
2.4.3. Migren Başağrılı Özgün Aura.....	12
2.4.4. Özgün Auralı Migrene Benzemeyen Başağrısı.....	12
2.4.5. Başağrısız Özgün Aura .....	13
2.4.6. Familial Hemiplejik Migren.....	13
2.4.7. Sporadik Hemiplejik Migren .....	14
2.4.8. Baziler Tip Migren.....	15
2.4.9. Sıklıkla Migren Öncülleri Olan Çocukluk Çağı Periyodik Sendromları .	16
2.4.9.1. Döngüsel kusma.....	16
2.4.9.2. Abdominal Migren.....	16
2.4.9.3. Çocukluk Çağının İyi Huylu Paroksizmal Vertigosu.....	17
2.4.10. Retinal Migren .....	18
2.4.11. Migren Komplikasyonları .....	18
2.4.11.1. Kronik Migren.....	18
2.4.11.2. Migren Statusu .....	19
2.4.11.3. İnfarktsız Israrlı Aura.....	19
2.4.11.4. Migrenöz İnfarkt .....	19
2.4.11.5. Migrenin Tetiklediği Nöbet.....	20
2.4.12. Olası Migren .....	20
2.5. Migren Genetiği .....	20

2.6. Patofizyoloji .....	22
2.7. Tedavi.....	27
2.7.1. Akut Atak Tedavisi .....	27
2.7.2. Migrende Profilaktik Tedavi .....	29
2.7.3. Migrenin Profilaktik Tedavisinde Komorbiditenin Rolü .....	29
2.8. Migren ve Komorbidite.....	30
2.8.1. Migren ve İnme .....	32
2.8.1.1. Migren ve İnme Komorbiditesinin Mekanizmaları.....	35
2.8.2. Migren ve Psikiyatrik Komorbidite .....	37
<b>3. MATERYAL ve METOT.....</b>	<b>40</b>
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>43</b>
<b>5. TARTIŞMA ve SONUÇ .....</b>	<b>51</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>58</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>59</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>60</b>

## KISALTMALAR

<b>BCL</b>	: Beyaz cevher lezyonları
<b>BOS</b>	: Beyin omurilik sıvısı
<b>CADASIL</b>	: Otozomal dominant arteriyopati ile subkortikal infarktlar ve lökoensefalopati
<b>CGRP</b>	: Calcitonin gen related peptide
<b>COMT</b>	: Katekol-O-metiltransferaz
<b>CSD</b>	: Kortikal yayılan depresyon
<b>DBCL</b>	: Derin beyaz cevher lezyonu
<b>DM</b>	: Diabetes Mellitus
<b>EEG</b>	: Elektroensefalografi
<b>FHM</b>	: Familyal Hemiplejik Migren
<b>fMRG</b>	: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>GABA</b>	: Gama aminobütirik asit
<b>HAM-A</b>	: Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği
<b>HAM-D</b>	: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>5-HT</b>	: 5-hidroksitriptamin
<b>IHS</b>	: Uluslararası Başağrısı Derneği
<b>IL-6</b>	: İnterlökin-6
<b>MRG</b>	: Manyetik rezonans görüntüleme
<b>MTHFR</b>	: 5,10-metilentetrahidrofolat redüktaz
<b>MELAS</b>	: Mitokondriyal ensefalopati, laktik asidoz ve inme benzeri epizodlar
<b>MOKSL</b>	: Maudsley Obsesif Kompulsif Soru Listesi
<b>M.Ö.</b>	: Milattan önce
<b>M.S.</b>	: Milattan sonra
<b>NSAİD</b>	: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
<b>NO</b>	: Nitrik oksit
<b>OKB</b>	: Obsesif kompulsif bozukluk
<b>PAG</b>	: Periakuaduktal gri madde
<b>PBCL</b>	: Periventriküler beyaz cevher lezyonu
<b>PET</b>	: Pozitron Emisyon Tomografi

<b>PFO</b>	: Patent Foramin Ovale
<b>SPSS</b>	: “Statistical Package for Social Sciences” (Sosyal bilimler için istatistik paketi)
<b>SSS</b>	: Santral sinir sistemi
<b>SSRI</b>	: Selektif serotonin geri alım inhibitörü
<b>SNRI</b>	: Serotonin noradrenalin geri alım inhibitörü
<b>TSA</b>	: Trisiklik antidepresan
<b>TNC</b>	: Trigeminal nucleus caudalis
<b>VAS</b>	: Vizüel analog skala
<b>VİP</b>	: Vazoaktif İntestinal Peptit
<b>VKİ</b>	: Vücut kitle indeksi
<b>yy.</b>	: Yüz yıl
<b>WHO</b>	: Dünya Sağlık Örgütü

## TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Migrende görülen prodrom dönemi semptomları .....	6
Tablo 2. Migren ataklarının ortaya çıkışını kolaylaştıran etkenler .....	8
Tablo 3. 2004 IHS Migren Sınıflaması .....	10
Tablo 4. Aurasız migren tanı ölçütleri .....	11
Tablo 5. Auralı migren tanı ölçütleri .....	12
Tablo 6. Migren başağrılı özgün aura tanı ölçütleri .....	12
Tablo 7. Özgün auralı, migrene benzemeyen başağrısı tanı ölçütleri .....	13
Tablo 8. Başağrısız özgün aura tanı ölçütleri .....	13
Tablo 9. Familial Hemiplejik Migren tanı ölçütleri .....	14
Tablo 10. Sporadik Hemiplejik Migren tanı ölçütleri .....	15
Tablo 11. Baziler tip migren tanı ölçütleri .....	16
Tablo 12. Döngüsel kusma tanı ölçütleri .....	16
Tablo 13. Abdominal migren tanı ölçütleri .....	17
Tablo 14. Çocukluk çağının iyi huylu paroksizmal vertigosu tanı ölçütleri .....	17
Tablo 15. Retinal migren tanı ölçütleri .....	18
Tablo 16. Migren ile ilişkili kromozomal lokuslar .....	21
Tablo 17. Akut migren ataklarının tedavisinde kullanılan non-spesifik ilaçlar .....	28
Tablo 18. Spesifik antimigren ilaçları-serotonin agonistleri (5HT 1B/1D) .....	28
Tablo 19. Migren profilaksisinde kullanılan ilaçlar .....	29
Tablo 20. Komorbidite ve terapötik yaklaşım .....	30
Tablo 21. Migren ile komorbiditesi bildirilen hastalıklar .....	31
Tablo 22. Migren ve inme arasındaki ilişki .....	32
Tablo 23. Migren ve kontrol grubunun klinik ve demografik özelliklerinin dağılımı .....	44
Tablo 24. Migren hastalarındaki prodromal belirtilerin dağılımı .....	45
Tablo 25. Migren ataklarını tetikleyen faktörlerin dağılımı .....	46
Tablo 26. Migren ve kontrol grubundaki subklinik infarkt ve BCL dağılımlarının karşılaştırılması .....	46
Tablo 27. Hasta grubunda MRG de saptanan lezyonların migren tiplerine göre dağılımlarının karşılaştırılması .....	47

Tablo 28. Kontrol ve migren grubunda görülen lezyonların yerleşim yerlerine göre dağılımları .....	48
Tablo 29. Migren hastaları ve kontrol olgularında biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması .....	49
Tablo 30. Migren hastaları ile kontrol grubunun psikiyatrik ölçeklere göre karşılaştırılması .....	49
Tablo 31. Psikiyatrik ölçek skor ortalamalarının migren atak sıklıklarına göre karşılaştırılması .....	50



## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Baş ağrısı toplumda oldukça sık görülen bir yakınmadır. Baş ağrısıyla başvuran hastaların büyük çoğunluğunu migren, küme baş ağrısı ve gerilim tipi baş ağrısı gibi primer baş ağrıları oluşturur. Migren nörolojik, gastrointestinal, otonom değişikliklerin çeşitli kombinasyonlarda eşlik ettiği primer epizodik bir baş ağrısı bozukluğudur (1). Türkiye baş ağrısı prevalansı çalışması verilerine göre ortalama %16,4 sıklıkta görülmektedir. Genellikle erkeklerin %10,9'u ve kadınların %21,8'ini etkilemektedir (2).

İlk kez Feinstein tarafından ortaya atılmış olan komorbidite terimi, bir bireyde iki ayrı hastalığın tesadüf dışı bir ilişki sonucu birlikte görülmesi anlamında kullanılmaktadır (3). Migren inme, epilepsi, psikiyatrik rahatsızlıklar (depresyon, anksiyete, mani, panik atak v.b.), patent foramen ovale (PFO), mitral valv prolapsusu gibi birçok nörolojik, psikiyatrik, vasküler ve kardiyak hastalıkla birlikte görülebilir. Migrenli hastalarda komorbiditenin çalışılması migrenin temel mekanizmalarına yönelik epidemiyolojik ve biyolojik ipuçları sağlayabilir. Ayrıca migren ve komorbid hastalığın birlikte değerlendirilmesi hastanın sağaltımı için de önemlidir (4).

Son yirmi yıl içinde yapılan çalışmalarda, oldukça ciddi düzeyde, migren ve iskemik inme arasındaki ilişki üzerinde durulmaktadır. Hem migren hem inme fokal nörolojik defisitlerle, serebral kan akımında bozuklukla ve baş ağrısı ile seyreden nörolojik bozukluklardır. Migren ve inme arasındaki ilişki auralı migren ve arka sistem inmeleri arasında daha belirgindir. Olgu kontrollü ve toplum temelli çalışmalarda özellikle auralı migren öyküsü iskemik inme için bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir (5-11). Elli yaş altındaki hastalarda inmelerin %1-17'si migrene bağlanmıştır (1).

Migrenin en iyi bilinen komplikasyonlarından biri de migrenöz infarkttdır. Kırkbeş yaş altında tüm iskemik inmelerin %1,2-14'ünden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir (5,12,13). Ayrıca migren olguları nörogörüntüleme ile saptanan periventriküler ve derin beyaz cevher yerleşimli subklinik lezyonlar açısından da artmış riske sahiptir (14-17). Migrenin subklinik infarkt ve beyaz cevher lezyonları (BCL) için bağımsız bir risk faktörü olduğunu bilmek önemlidir. Çünkü her iki tip

lezyon da artmış inme riski, kognitif etkilenme ve azalmış fiziksel fonksiyonla ilişkilidir (18, 19).

Yapılan klinik ve toplum temelli çalışmalar; migren ile major depresyon ve anksiyete bozuklukları [panik atak, obsesif-kompulsif bozukluk (OKB), yaygın anksiyete bozukluğu ve sosyal fobi] arasında komorbidite varlığını göstermektedir. Özellikle auralı migrende duygudurum bozuklukları ve anksiyete hastalıklarının gelişme riski daha yüksek bulunmuştur (20-32). Migrenlilerin %47'inde depresyona rastlanırken, bu oran migreni bulunmayanlarda %17' dir. Hem migren hem de depresyon hayat kalitesini ciddi derecede düşüren hastalıklardır (23). Bazı çalışmalar migren ve depresyon arasında iki yönlü bir ilişkiyi desteklemektedir. Yani var olan hastalık diğzerinin ortaya çıkma riskini artırmaktadır. Migreni olmayan olgular ile karşılaştırıldığında migrenli kişilerin depresyon geliştirme riski üç kattan fazladır. Aynı şekilde daha önce migren tanısı olmayan depresyondaki kişilerin depresyonu olmayan olgular ile kıyaslandığında migren geliştirme riski üç kat yüksektir (23,28,33). Ayrıca bir veya daha fazla depresif semptomu olan kişilerde migren varlığı, aşikâr majör depresyon kliniğinin ortaya çıkışını altı kat artırmaktadır (26).

Migrenli hastalarda anksiyete bozukluğu ve majör depresif bozukluk %30 oranında birarada bulunmaktadır. Breslau ve arkadaşları, migrenli olgularda yaygın anksiyete bozukluğunun dört-beş misli, OKB'nin beş misli fazla görüldüğünü tespit etmişlerdir (32, 34). OKB'de anksiyete bozuklukları spektrumunda değerlendirilir. Genel popülasyona kıyasla migren hastalarında daha yüksek sıklıkta ortaya çıkmaktadır. Fakat bu ilişkiye dair az sayıda bilgi mevcuttur (35). Üniversite öğrencilerinin dahil edildiği bir çalışmada migren başağrısının obsesif-kompulsif semptomlardaki artışla ilişkili olduğu saptanmıştır (36).

Bu çalışmada, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Ana Bilim Dalı Başağrısı Polikliniğine gelen, Uluslararası Başağrısı Derneği (IHS) kriterlerine göre migren tipi başağrısı tanısı konularak takip edilen hastalarda; subklinik infarkt ve BCL sıklığının belirlenmesi ile psikiyatrik bozuklukların birlikteliğinin araştırılması planlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tanım ve Tarihçe

Migren şiddet, sıklık ve süre bakımından farklılıklar gösterebilen, tekrarlayıcı ataklarla karakterize, genellikle başın bir tarafına lokalize olan, pulsatil karakterde, ataklara sıklıkla bulantı, kusma, ışık ve sese karşı hassasiyetin de eşlik edebildiği primer baş ağrısı türüdür. Bazı dış uyarılara ve santral sinir sistemindeki endojen sıklık değişikliklere, nörovasküler reaksiyonun kalıtsal bir artmış duyarlılığı olarak da tanımlanabilir (37).

Baş ağrısına dair kaynaklar M.Ö. 3000 yılına kadar uzanmaktadır. Hipokrat M.Ö. 400 yılında hem migren baş ağrısına öncülük edebilecek vizüel aurayı hem de ağrının kusma ile rahatladığını belirtmiştir. Kapadokya’da yaşayan Aretaeus (M.S. 2.yy.) sıklıkla başın bir tarafında hissedilen, bulantı ile birlikte olan ve ağrısız dönemlerin takip ettiği bir baş ağrısı tanımlamıştır. Bu klasik tanım ile migrenin kâşifi olarak kabul edilmektedir (1).

Migren terimi ilk kez Gallen’in M.S. yaklaşık 200 yılında kullandığı Yunanca “hemikrania” kelimesinden türetilmiştir. Daha sonra yıllar içerisinde bu rahatsız edici, kısıtlılığa yol açan hastalık için “kör baş ağrısı”, “safralı baş ağrısı” gibi isimler de kullanılmıştır (1).

Fothergill 1778 yılında migrenin tipik aurasını veya migren rahatsızlığını tanımlarken ilk kez “fortifikasyon spektrumu” terimini kullanmıştır. Bunun nedeni görsel auranın, burçlardan oluşan bir kale ile çevrili kasabayı andırmasıdır (1).

Liveing 1873’de migrenin nöral teorisini ortaya koymuştur. Deyl 1900 yılında, migrenin hipofizde zaman zaman ortaya çıkan şişme ve buna bağlı trigeminal sinir kompresyonundan kaynaklandığını öne sürmüştür. Spitzer 1901’de baş ağrısının tekrarlanan interventriküler foramen blokajı ve sonrasında lateral ventriküllerin genişlemesi sonucunda geliştiğini ileri sürmüştür (38).

Graham ve Wolff 1930 yılında vasküler teoriyi tanımlamışlardır. Bu teoriye göre, aura belirtileri intrakranial arterlerde vazokonstrüksiyona, baş ağrısı ise internal ve eksternal karotid arter dallarında aşırı pulsasyon ve genişlemeye bağlı

oluşmaktadır. Daha sonra 1938 yılında ergotaminin vazokonstruksiyon ile etkili olduğunu göstermiş ve bunu migrenin damarsal teorisine bir kanıt olarak kullanmışlardır (39,40). İl olarak 1944 yılında Leao ve daha sonra Olesen ve Lauritzen tarafından nörojenik teori öne sürülmüştür. Bu teoriye göre rafe nükleusunda ve lokus seroleusta başlayan deşarjlar ile aura sırasında kan akımında bölgesel bir azalma oluşur. Azalma oksipital lobda başlar ve öne doğru arteriyel sınırlara uymayan “yayılan oligemi” dalgası şeklinde ilerler. Lauritzen ve Olesen hem aura hem de yayılan oligemiyi Leao’nun yayılan kortikal depresyonuna bağlamıştır (41).

## 2.2. Epidemiyoloji

Migren primer başağrıları arasında, özürllük yapıcı etkisi en sık olan başağrısıdır. Dünya sağlık örgütü (WHO) tarafından dünya çapında iş görmezliğe yol açan hastalıklar arasında 19. sırada yer aldığı belirtilmektedir. Çoğunlukla genç ve orta yaş bireyler olmak üzere popülasyonun %10-12’sini etkiler (42). Yaşam boyu prevalans erkeklerde %8, kadınlarda %25’tir (43). Çocuklarda migren prevalans değerleri %3–10.6 arasında değişmektedir (44).

Ülkemizde yapılan başağrısı epidemiyolojisi çalışmasında, 15–55 yaş grubunda migren prevalansı %16.4 olarak bulunmuş olup, bu oran kadınlarda %21.8, erkeklerde %10.9 olarak belirlenmiştir (2).

Migren prevalansı yaş ve cinse göre değişir. Ergenlik öncesinde migren prevalansı erkeklerde kızlara göre daha yüksektir. Puberte sonrası kızlardaki prevalansı erkeklere oranla daha hızlı artar. Prevalansdaki bu yükseliş yaklaşık 40 yaşına kadar sürer, daha sonra azalmaya başlar. En sık başlangıç yaşı ikinci ve üçüncü dekattır. Elli yaş üzerinde migren ataklarının ilk kez başlamasına %2 oranında rastlanır. Tüm çalışmalar migrene kadınlarda daha sık rastlandığını göstermektedir; erkek kadın oranı 1:2-3’tür (1,42). Kadınlarda daha sık görülmesinin nedeni kesin olarak bilinmemesine rağmen, kadın cinsiyet hormonlarının olayla ilişkili olduğu düşünülmektedir (1).

Migren atak sıklığını dikkate alan az sayıda çalışma mevcut olup, genel kanı migren ataklarının ayda birden az olduğu yönündedir. Fakat migrenli olguların yaklaşık %20'si ayda birden fazla atak geçirmektedir. Ortalama atak süresi bir günden az olup, hastaların beşte birinde 2–3 gün sürmektedir. En sık görülen aurasız migrendir ve yaklaşık %70'ini oluşturmaktadır. Auralı migrenin bir yıllık prevalansı %4 iken, aurasız migren için bu değer %6'dır (42,45). Auralı migren için pik insidansın erkeklerde 5 yaş, kızlarda 12–13 yaşlarda görüldüğü; aurasız migrende ise erkeklerde 10–11, kızlarda 14–17 yaşlar arasında olduğu saptanmıştır. Böylece migren erkeklerde kadınlara oranla daha erken başlamaktadır. Aurasız migren de auralı migrene oranla daha geç ortaya çıkmaktadır (46).

Çocukluk çağı ve adolesan dönemde migren prevalansı %2.4 ile 19 arasında değişmektedir. Akyol ve arkadaşları, Aydın bölgesinde çocukluk dönemi migren prevalansını %9.7 saptamıştır. Yine bu çalışmaya göre migren 9-11 yaşları arasında her iki cinsiyette benzer sıklıkta ortaya çıkmaktadır. Fakat 12-17 yaşları arasında kızlarda migren frekansının arttığı gözlenmiştir (47).

Stewart ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, migren prevalansının Amerika'da yaşayan beyaz kadınlarda (%20,4), Afrikalı (%16,2) ve Asyalı (%9,2) kadınlardan daha yüksek olduğu saptanmıştır. Erkeklerde de benzer bulgular elde edilmiştir. Bu çalışma sonucunda ırksal özelliklere dikkat çekilmiş ve genetik yatkınlık desteklenmiştir (48).

Migren tipi baş ağrısına toplumda sık rastlanması, baş ağrılarının günlük yaşam kalitesini bozması, işgücü kaybına neden olması, tanı ve tedavideki eksikliklerin neden olduğu gereksiz ilaç harcamaları migren ile ilgili çalışmalarda vurgulanan toplumsal açıdan önemli sosyal ve ekonomik sorunlardır (49).

### **2.3. Tanı**

Migren, farklı nörolojik belirtilerin çeşitli kombinasyonlarda eşlik ettiği, primer epizodik bir baş ağrısı bozukluğudur.

Migren tanısı, klinik uygulamada tanıyı doğrulayacak herhangi bir biyobelirteç olmadığı için, baş ağrısı özelliklerinin ve ilişkili diğer belirtilerin retrospektif veya

prospektif bildirilmesine dayanmaktadır. Fizik ve nörolojik muayene normaldir. Laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri genellikle başka nedenleri dışlamak için kullanılır.

Tipik bir migren atağı çoğunlukla yalnızca baş ağrısı ile sınırlı değildir. Migren atağı dört faza bölünebilir: baş ağrısından saatler veya günler önce ortaya çıkan prodrom fazı; baş ağrısının hemen öncesinde yer alan aura fazı; baş ağrısı fazı ve baş ağrısının düzleşme fazı. Her ne kadar insanların çoğunda birden fazla faz görülse de migren tanısı için zorunlu olarak bulunması gereken herhangi bir faz yoktur. Ancak tek bir hastada ve atakta bu aşamalardan sadece bir bölümü bulunur (1).

**1.Prodrom Evresi:** Baş ağrısından saatler hatta günler öncesinden başlayabilen semptomlardan hipotalamus, korteks ve limbik sistem aktivasyonunun sorumlu olduğu düşünülen bu evre, migren hastalarının %20-60'ında görülmektedir. Hastalar genellikle duygudurumlarında veya davranışlarında ani olarak ortaya çıkan ve psikolojik, nörolojik veya otonomik özellikler gösterebilen tipik bir değişiklikten yakınmaktadır. Prodrom belirtileri kişiden kişiye değişiklik gösterir (1). En sık görülen prodrom dönemi semptomları Tablo 1'de gösterilmiştir (50).

**Tablo 1. Migrende görülen prodrom dönemi semptomları (50).**

Nöro-psikolojik semptomlar
Aşırı duyarlılık, tepkisellik, depresif duygudurumu
Öfori, nadiren hiperaktivite
Durgunluk, donukluk, konsantrasyon ve dikkatte azalma, düşüncede yavaşlama
Kelime bulma güçlüğü, konuşurken takılma
Artmış, ışık-ses-koku duyarlılığı
Esneme, uyuma isteği
Sistemik-otonomik semptomlar
Ense sertliği
Halsizlik
Açlık, tatlı yeme isteği, iştah artışı veya iştahsızlık
Aşırı su içme, vücutta su tutulması, sık idrara çıkma
Karında şişlik hissi, kabızlık veya ishal hali

**2.Aura:** Migrenlilerin %10 kadarında auralı migren atakları bulunmaktadır. Migren aurası bir atağın öncesinde, beraberinde veya nadiren sonrasında görülen fokal nörolojik belirtilerin (pozitif veya negatif) bir karışımıdır. Aura belirtilerinin çoğu 5–20 dakika içerisinde gelişir ve sıklıkla 60 dakikadan kısa sürer. Görsel, duysal veya motor fenomenler şeklinde olabilir. Bazen lisan veya beyinsapı

işlevlerini de etkileyebilir. Başağrısı sıklıkla auranın bitiminden sonraki 60 dakika içinde ortaya çıkar, bazen gecikebilir veya hiç başlamayabilir (1).

Görsel aura en sık görülen aura tipidir. Görsel aura bulguları homonim hemianopi, yarı alanda (bazen tüm görme alanında) parlak ışıklar veya karanlık noktalar, zigzag çizgiler görme şeklindedir (51).

En sık görülen ikinci aura şekli parestezilerdir. Uyuşukluk elden başlar, yukarıya kola yayılır, ardından yüze atlayarak dudakları ve dili etkiler. Duyusal auralar nadiren tek başına görülür. Daha çok görsel bir aurayı izleyerek ortaya çıkar.

Olguların %18'inde motor belirtiler görülür, sıklıkla duyuşsal belirtilerle birlikte; gerçek zaaf nadirdir ve genelde tek taraflıdır.

Duyusal auradan sonra en yaygın aura tipi lisan aurasıdır. Afazik auralar hastaların %17-20'sinde bildirilmiştir. Genellikle hafif ve geçici olan afazi motor veya duyuşsal olabilir. Konsantrasyon güçlüğü ve hafif konfüzyonla birlikte afazi ve aleksi görülebilir. Bununla beraber, hastalar aura sırasında nadiren muayene edilebildiğinden, bildirilen bu konuşma bozukluklarının afazi değil de dizartri olma olasılığı da vardır (1,52).

**3.Baş ağrısı Evresi:** Baş ağrısının karakteri, süresi, şiddeti, eşlik eden bulgular kişiden kişiye veya ataktan atağa değişebilir. Bununla birlikte genel olarak ağrı tek yanlı olup ilerleyen saatlerde diğer yana da yayılabilir ya da aynı yanda devam eder. Hastaların %30'unda başlangıçtan itibaren iki taraflıdır. Ağrı zonklayıcı özellikte olup, genellikle şakak ve göze yayılım gösterir, çoğu kez beraberinde ensede de ağrı hissedilir. Ağrının şiddeti orta veya ileri derecededir. Migren ağrısı öksürmek, hapsirmek, öne eğilmek, merdiven çıkmak ya da fizik egzersiz gibi kafa içi basıncını artıran aktivite veya postürle alevlenir (49). Ağrı sırasında genellikle ışığa (fotofobi), sese (fonofobi) ve kokuya artmış duyarlılık (osmofobi), hiperestezi gözlenir. Ağrı başladıktan bir süre sonra bulantı hissi ve bazen kusma olur. Tedavi edilmemiş bir migren atağının süresi erişkinlerde 4-72 saat, çocuklarda ise 1-48 saat arasında değişebilmektedir. Derin uyku çoğunlukla ağrının kesilmesine yol açar (1,51). Baş ağrısı sırasında bulanık görme, burun tıkanıklığı, iştahsızlık, açlık, tenezm, diyare, karın ağrıları, poliüri ve ardından atak sonrasında idrar miktarında azalma, solukluk, daha seyrek olarak kızarıklık, sıcak veya soğuk hissetme ve terleme gibi sistemik belirtiler bulunabilir. Kafa derisinde, yüzde ve göz altlarında lokalize ödem,

kafa derisinde duyarlılık, ensede sertlik ve duyarlılık görülebilir. Konsantrasyon bozukluğu siktir, nadiren bellek bozukluğu saptanabilir. Depresif semptomlar, yorgunluk, kaygı, sinirlilik ve huzursuzluk sık görülür. Gerçek vertigodan ziyade başta boşluk hissi ve bayılacakmış hissi şeklinde tanımlanan başdönmesi de olabilir (1).

**4.Postdrom Evresi:** Ağrı giderek azalır ve kaybolur. Başağrısının ardından hasta kendini yorgun, tükenmiş, huzursuz hisseder. Konsantrasyonu bozulmuş olabilir. Nadiren de yenilenmişlik hissi, öfori olabilir (1).

Migren ataklarının büyük bölümü spontan olarak ortaya çıkmaktadır. Bununla birlikte atakların başlamasında bazı internal ve/veya eksternal stimulusların da rol oynayabileceği bilinmektedir (Tablo 2). Bunların başında stres, açlık, uyku düzenindeki değişiklikler, bazı yiyecek ve içecekler ile menstrüasyon gelmektedir (50).

**Tablo 2. Migren ataklarının ortaya çıkışını kolaylaştıran etkenler (50).**

---

Uyku düzeninde sapmalar (fazla ya da az uyuma)
Açlık, öğün atlama
Bazı besinler (yumurta, alkol, kafein, çikolata, kabuklu deniz hayvanları vb.)
Alkollü içecekler (şarap, bira vb)
Fizik egzersiz ve aşırı yorgunluk (özellikle güneş altında veya sıcakta)
Şiddetli kokular
Güçlü ışık
Stres
Menstrüasyon
Hava değişimleri (basınç, nem, rüzgâr vb)
Sigara
Bazı ilaçlar (nitrogliserin, rezepin, oral kontraseptifler vb.)

---

## 2.4. Sınıflandırma

Bir hastalık grubunun sınıflandırılmasındaki amaç hekimler arasında ortak konuşma dili oluşturmaktır. Başağrısı sınıflaması ilk olarak Ad Hoc Committee tarafından 1962’de yapılmıştır. Fakat başağrılarının semptomatik çeşitliliği karşısında bu sınıflama yetersiz kalmıştır. Daha sonra 1988 yılında Olesen’in başkanlığında oluşturulan “Uluslararası Başağrısı Derneği’nin (IHS) Başağrısı Sınıflama Komitesi” tarafından tüm başağrılarını içeren sınıflandırma ve tanı



ölçütleri yayınlanmıştır. Bu sınıflandırmanın en büyük avantajı baş ağrılarının biyolojik temelini ortaya koyup, ayırıcı tanı ve ağrı şiddetini belirlemeye yardımcı olmasıdır. Ancak, bazı baş ağrılarını tanımlamakta ve yeni tanımlanan baş ağrılarını kapsamakta yetersiz kaldığından, zaman içerisinde yenilenme ihtiyacı doğmuştur (52,53).

Hem klinik pratikte, hem de bilimsel araştırmalarda baş ağrısı bozukluklarının sınıflamasını iyileştirmek amacıyla, 2004 yılında IHS geniş bir grup baş ağrısı bozukluğu için tanı kriterlerini yayınlamıştır (Tablo 3) (54). Bu son sınıflamada baş ağrıları toplam 3 kategoriye ayrılarak 14 başlık altında toplanmıştır. Yeni sınıflamada özellikle migren baş ağrılarındaki değişiklikler dikkati çekmektedir. Yine yedi alt başlıktan oluşan bu grupta tanı zorluğu yaşanan kısmen ölçütleri karşılayan, kısmen karşılamayan gruplar, gerek auralı gerek aurasız migrende 'olası' adı altında toplanarak bunlara ait tanı ölçütleri oluşturulmuştur. Çocukluk çağı migren ataklarına abdominal migren alt başlığı eklenerek, yine migren komplikasyonları içerisinde kronik migren, iskemi olmaksızın dirençli aura ve migrenin uyardığı epileptik nöbetler olarak yeni alt başlıklar yer almıştır. Oftalmoplejik migren alt başlığı 1.gruptan 13.gruba aktarılmıştır (53).

**Tablo 3. 2004 IHS Migren Sınıflaması (54).****1.1 Aurasız Migren****1.2 Auralı Migren**

- 1.2.1. Özgün Auralı Migren
- 1.2.2. Özgün Auralı, Migrene Benzemeyen Baş ağrısı
- 1.2.3. Baş Ağrısız Özgün Aura
- 1.2.4. Ailesel Hemiplejik Migren
- 1.2.5. Sporadik Hemiplejik Migren
- 1.2.6. Baziler Migren

**1.3 Migrenin Yaygın Öncülleri Olabilecek Çocukluk Çağının Periyodik Sendromları**

- 1.3.1. Tekrarlayıcı Kusma
- 1.3.2. Abdominal Migren
- 1.3.3. Çocukluk Çağının İyi Huylu, Ataklarla Giden Başdönmesi

**1.4. Retinal Migren****1.5. Migren Komplikasyonları**

- 1.5.1. Kronik Migren
- 1.5.2. Migren Statusu
- 1.5.3. İskemi Olmaksızın Dirençli Aura
- 1.5.4. Migrene Bağlı İnfarktlar
- 1.5.5. Migrene Bağlı Epileptik Nöbetler

**1.6. Olası Migren**

- 1.6.1. Olası Aurasız Migren
- 1.6.2. Olası Auralı Migren
- 1.6.3. Olası Kronik Migren

**2.4.1. Aurasız Migren**

En sık rastlanan migren formu olup, olguların yaklaşık %90'ında sadece bu tür migren görülmektedir. Geri kalan hastalarda ise auralı migren atakları ya tek başına ya da aurasız migren atakları ile birlikte (51). Önceleri yaygın migren (common migraine), hemikrania simpleks olarak adlandırılan aurasız migren, 4–72 saat süren ataklar halinde gelen tekrarlayıcı bir baş ağrısı bozukluğudur. Genellikle tek taraflı yerleşim, zonklayıcı nitelik, orta-ağır şiddet, rutin fizik aktivite ile artış, bulantı ve/veya fotofobi ve fonofobi ile birlikte tipik özelliklerindedir (55). Yeni IHS sınıflandırmasının ek bölümünde ozmofobi, baş ağrısına eşlik eden belirtiler arasında migren tanısı için ek bir kriter olarak ileri sürülmüştür. Osmofobi migren atakları sırasında fonofobi ve fotofobi ile birlikte sıklıkla bildirilmektedir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada geniş bir hasta popülasyonunda migrenlilerin %25'inde saptanmıştır (60). Bir başka çalışmada ise migren hastalarının %43'ü baş ağrısı atağı esnasında osmofobi bildirmiştir ve olguların %90.8'inde ilk baş ağrısı atağının

başından itibaren mevcuttur. Osmofobi; migren tanısı için düşük sensitivite (%43), yüksek spesifiteye (%100) sahiptir (57).

**Tablo 4. Aurasız migren tanı ölçütleri (55).**

- 
- A. B-D'yi karşılayan en az 5 atak  
 B. 4–72 saat süren başağrısı atakları (tedavi edilmemiş veya başarısız tedavi edilmiş)  
 C. Başağrısı izleyen özelliklerden en az ikisine sahiptir:  
 1. Tek taraflı yerleşim  
 2. Zonklayıcı nitelik  
 3. Orta veya şiddetli ağrı  
 4. Günlük fiziksel aktivite ile artış ya da onlardan kaçınmaya neden olma  
 D. Başağrısı sırasında aşağıdakilerden en az birisi:  
 1. Bulantı ve/veya kusma  
 2. Fotofobi ve fonofobi  
 E. Başka bir bozukluğa bağlanamaz
- 

Ataklar 3 aydan uzun süredir ayda 15 gün veya daha fazla sıklıkta olduğunda “kronik migren” olarak tanımlanır. Çocuklarda ataklar 1-72 saat sürebilir. Migren başağrısı küçük çocuklarda genellikle iki taraflıdır. Tek taraflı erişkin şekli geç ergenlikte veya erken erişkinlikte ortaya çıkar. Başağrısı sıklıkla frontotemporal yerleşimlidir. Çocuklarda oksipital başağrısı ister tek taraflı ister iki yanlı olsun nadirdir ve tanıda dikkatli olmayı gerektirir; çoğu olgu yapısal lezyonlara bağlanabilir (55).

#### 2.4.2 Auralı Migren

Geri dönebilen, sıklıkla yavaş yavaş 5–20 dakikanın üzerinde gelişen ve 60 dakikadan kısa süren fokal nörolojik belirtilerle karakterize tekrarlayıcı bir durumdur. Aurasız migren özellikleri ile başağrısı sıklıkla aura belirtilerini izler. Seyrek olarak başağrısının migrenöz özellikleri olmayabilir veya başağrısı tümüyle yoktur (55). Görsel aura belirgin şekilde en sık rastlanan formdur. Duyusal belirtilerin dağılımı genellikle cheiro-oral (yüz ve el) dir. Güçsüzlük ve disfazi nadiren meydana gelir (62).

**Tablo 5. Auralı migren tanı ölçütleri (55).**

- 
- A. B ölçütlerini karşılayan en az 2 atak
- B. Aşağıda belirtilen 4 özellikten en az 3 tanesi olmalı:
1. Bir ya da daha fazla sayıda, tümüyle geri dönüşümlü olan ve fokal serebral kortikal ve/veya beyinsapı fonksiyon bozukluğuna işaret eden aura belirtilerinin olması
  2. Dört dakikadan daha uzun sürede yavaş yavaş gelişen en az bir aura belirtisi ya da 2 veya daha fazla sayıda birbiri ardı sıra gelişen belirtiler
  3. Aura belirtileri 60 dakikadan uzun sürmemeli
  4. Başağrısı aurayı takiben 60 dakika içinde gelişmeli (Basağrısı aura olmadan önce veya aura ile birlikte başlamış olabilir)
- C. Başka bir bozukluğa bağlanamaz
- 

### 2.4.3. Migren başağrılı özgün aura

Görsel ve/veya duysal ve/veya konuşma belirtilerini içeren özgün aura. Kademeli gelişimi, bir saatten daha uzun sürmemesi, pozitif veya negatif özelliklerin karışımını içermesi ve tam geri dönüşümü, aurasız migren ölçütlerini karşılayan başağrısı ile ilişkili aurayı tanımlar (55).

**Tablo 6. Migren başağrılı özgün aura tanı ölçütleri (55).**

- 
- A. B-D ölçütlerini tamamen dolduran en az 2 atak olmalı
- B. Kuvvet kaybı olmaksızın aura aşağıdaki özelliklerden en az birini taşımalı
1. Pozitif özellikleri (örn., yanıpönen ışıklar, noktalar veya çizgiler) ve/veya negatif özellikleri (görme kaybı) içeren tamamen geri dönüşlü görsel belirtiler
  2. Pozitif özellikler (iğne batması) ve/veya negatif özellikleri (hissizlik) içeren tamamen geriye dönüşlü duysal belirtiler
  3. Tamamen geri dönüşlü disfazik konuşma bozukluğu
- C. Aşağıdakilerden en az iki tanesi olmalı
1. Homonim görsel belirtiler ve/veya tek yanlı duysal belirtiler
  2. En az bir aura belirtisi 5 dakika veya daha uzun sürede kademeli gelişir ve/veya farklı aura belirtileri 5 dakika veya daha uzun sürede art arda ortaya çıkar
  3. Her belirti 5 dakika ve/veya daha uzun süre ile 60 dakika ve/veya daha az sürer
- D. Aurasız migren için B-D ölçütlerini karşılayan başağrısı aura sırasında başlar veya aurayı 60 dakika içinde takip eder.
- E. Başka bir bozukluğa bağlı olmama
- 

### 2.4.4. Özgün auralı, migrene benzemeyen başağrısı

Görsel ve/veya duysal ve/veya konuşma belirtileri içeren tipik auradır. Yavaş gelişme, bir saatten uzun olmayan süre, pozitif ve negatif belirtilerin karışımı ve tam geri dönüş ile karakterize aura, aurasız migrene ait ölçütleri tam karşılamayan başağrısına eşlik eder (55).

**Tablo 7. Özgün auralı, migene benzemeyen başağrısı tanı ölçütleri (55).**

- 
- A. B-D ölçütlerini tamamen dolduran en az iki atak
- B. Kuvvet kaybı olmaksızın aura aşağıdaki özelliklerden en az birini taşımalı:
1. Pozitif (örn, yanıp sönen ışıklar, noktalar veya çizgiler) ve/veya negatif özellikleri (görme kaybı) içeren tamamen geri dönüşlü görsel belirtiler
  2. Pozitif özellikler (iğne batması) ve/veya negatif özellikleri (hissizlik) içeren tamamen geriye dönüşlü duysal belirtiler
  3. tamamen geri dönüşlü disfazik konuşma bozukluğu
- C. Aşağıdakilerden en az iki tanesi olmalı
1. Homonim görsel belirtiler ve/veya tek yanlı duysal belirtiler
  2. En az bir aura belirtisi beş dakika veya üzerinde yavaş yavaş gelişir ve/veya farklı aura belirtileri 5 dakika veya daha fazla sürede ard arda ortaya çıkar
  3. Her bir belirti 5 dakika veya üzerinde ve 60 dakika veya daha az sürer
- D. Aurasız migren için B-D ölçütlerini karşılayan başağrısı aura sırasında veya auradan sonra 60 dakika içinde başlar
- E. Başka bir bozukluğa bağlı olmama
- 

#### 2.4.5. Başağrısız özgün aura

Görsel ve/veya duysal ve/veya konuşma belirtilerini kapsayan özgün auraya başağrısı eşlik etmez. Yavaş gelişme, sürenin bir saatten fazla olmaması, pozitif ve negatif belirtilerin karışımı ve tümüyle geri dönüş, başağrısına eşlik etmeyen aurayı belirler. Kırk yaşından sonra başladığında, negatif belirtiler hâkimse, aura uzun veya çok kısa sürüyorsa öncelikle diğer nedenler dışlanmalıdır (55).

**Tablo 8. Başağrısız özgün aura tanı ölçütleri (55).**

- 
- A. B-D ölçütlerini tamamen dolduran en az iki atak olmalı
- B. Konuşma bozukluğu olan veya olmayan, kuvvet kaybı olmaksızın aşağıdakilerden en az birini karşılayan aura
1. Pozitif (örn., yanıp sönen ışıklar, noktalar veya çizgiler) ve/veya negatif özellikleri (görme kaybı) içeren tamamen geri dönüşlü görsel belirtiler
  2. Pozitif (iğne batması) ve/veya negatif özellikleri (hissizlik) içeren tamamen geriye dönüşlü duysal belirtiler
- C. Aşağıdakilerden en az iki tanesi olmalı
1. Homonim görsel belirtiler ve/veya tek yanlı duysal belirtiler
  2. En az bir aura belirtisi beş dakika veya üzerinde yavaş yavaş gelişir ve/veya farklı aura belirtileri 5 dakika veya daha fazla sürede ard arda ortaya çıkar
  3. Her bir belirti 5 dakika veya üzerinde ve 60 dakika veya daha az sürer
- D. Başağrısı, aura sırasında ve auradan sonraki ilk 60 dakika içersinde oluşmaz.
- E. Başka bir bozukluğa bağlanamaz
- 

#### 2.4.6. Familial Hemiplejik Migren (FHM)

Kas gücü kaybı şeklinde aurası olan migren başağrısıdır. En az bir birinci veya ikinci derece akrabasında motor kuvvetsizlik içeren auralı migren varlığı bu tanıyı düşündürmelidir. Otozomal dominant kalıtım gösterir ve penetransı değişkendir.

Famlyal hemiplejik migrenin spesifik genetik alttürleri tanımlanmıştır. FHM1’de 19.kromozom CACNA1A geninde, FHM2’de kromozom1q21–23 de ATP1A2 geninde mutasyonlar vardır (1,55). Aura değışebilen şiddette motor zaaflla karakterizedir. Bu sendromda aurasız migren, tipik auralı migren ve uzamış auralı ağır epizotlar (birkaç gün, hatta birkaç hafta), ateş, BOS pleositozu, menenjizm, uyanıklık kusuru (konfüzyondan derin komaya değışebilir) görülebilir. Hafif bir kafa travmasıyla tetiklenebilir. FHM1’li ailelerin %50’sinde migren ataklarından bağımsız olarak kronik ilerleyici serebellar ataksi olur. Başağrısı hemipareziden önce görülebilir veya hiç olmayabilir. Hemiparezinin başlangıcı ani olabilir ve bir inmeyi taklit edebilir (1,55).

---

**Tablo 9. Famlyal Hemiplejik Migren tanı ölçütleri (55).**

---

- A. B-C’ yi karşılayan en az 2 atak  
 B. Tümüyle geri dönebilir motor kuvvetsizliği içeren aura ve aşağıdakilerden en az birisi:  
 1. Pozitif (örn, yanıp sönen ışıklar, noktalar veya çizgiler) ve/veya negatif özellikleri (görme kaybı) içeren tamamen geri dönüşlü görsel belirtiler  
 2. Pozitif (iğne batması) ve/veya negatif özellikleri (hissizlik) içeren tamamen geriye dönüşlü duysal belirtiler  
 3. Tamamen geri dönüşlü disfazik konuşma bozukluğu  
 C. Aşağıdakilerden en az iki tanesi olmalı  
 1. En az bir aura belirtisi 5 dakika veya üzerinde yavaş yavaş gelişir ve/veya farklı aura semptomları 5 dakika veya üzerindeki sürede art arda oluşur  
 2. Her bir aura semptomu 5 dakika veya daha uzun ve 24 saatten kısa sürer  
 3. Aurasız migren B-D ölçütlerini karşılayan başağrısı, aura sırasında veya aura başlangıcından sonra 60 dakika içerisinde başlar  
 D. Birinci veya ikinci derece akrabalarından en az birinde A-E ölçütlerini karşılayan ataklar vardır  
 E. Başka bir bozukluğa bağlanamaz
- 

#### 2.4.7. Sporadik Hemiplejik Migren

Migren atakları aile öyküsü ya da birinci-ikinci derece yakınlarda benzer hastalık öyküsü olmaksızın, genellikle tek tarafta, motor güçsüzlükle giden aura ile olur. Temel bulgu tamamen geri dönüşlü motor kuvvetsizliktir. Bazen görsel, duysal veya disfazik aura ile birlikte olabilir. Epidemiyolojik çalışmalar famlyal olgularla yaklaşık aynı sıklıkta ortaya çıktığını göstermiştir. Ataklar, FHM atakları ile benzer karakterdedir (49,55).

**Tablo 10. Sporadik Hemiplejik Migren tanı ölçütleri (55).**

- 
- A. B-C ölçütlerini karşılayan en az iki atak
- B. Tümüyle geri dönebilir motor kuvvetsizliği içeren aura ve aşağıdakilerden en az birisi:
1. Pozitif (örn, parlak ışıklar, noktalar veya çizgiler) ve/veya negatif özellikleri (görme kaybı) içeren tamamen geri dönüşlü görsel belirtiler
  2. Pozitif (iğnelenme) ve/veya negatif özellikleri (uyuşma) içeren tamamen geriye dönüşlü duysal belirtiler
  3. Tamamen geri dönüşlü disfazik konuşma bozukluğu
- C. Aşağıdakilerden en az ikisi:
1. En az bir aura semptomu 5 dakika veya üzerinde yavaş yavaş gelişir ve/veya farklı aura semptomları 5 dakika veya üzerindeki sürede art arda oluşur
  2. Her bir aura semptomu 5 dakika veya daha uzun ve 24 saatten kısa sürer
  3. Aurasız migren B-D ölçütlerini karşılayan baş ağrısı, aura sırasında veya aura başlangıcından sonra 60 dakika içerisinde başlar
- D. Birinci veya ikinci derece akrabaların hiçbirinde A-E ölçütlerini karşılayan ataklar yoktur
- E. Başka bir bozukluğa bağlanmaz
- 

#### 2.4.8. Baziler tip migren

İlk kez Bickerstaff tarafından 1961’de adölesan kızlara has bir tablo olarak tanımlanmıştır. Fakat her cinsten ve her yaş grubundan kişileri etkileyebilmekle beraber kadın hâkimiyeti burada da sözkonusudur. Baziler migren diyebilmek için, motor zaaf olmaksızın her iki oksipital hemisferden ve/veya beyin sapından kaynaklanan aura belirtilerini içeren atak olmalıdır. Aura genellikle bir saatten kısa sürer. Ardından ortaya çıkan baş ağrısı sıklıkla oksipital yerleşimli ve şiddetlidir (1). Aura genellikle “teichopsia”, görmenin kararması, gerçek geçici körlük gibi tipik migrenöz görsel bozukluklar ile başlar. Görsel belirtiler iki taraflıdır. Bu görsel auranın ardından sıklıkla ataksi, diplopi, bulantı-kusma, disartri olabilir. Vertigo, bilateral tinnitus, bazen de bilateral parezi ve pareteziler görülebilir. Özellikle genç hastalarda beyinsapı retiküler formasyonunun etkilenmesi bilinç bozukluğuna neden olabilir. Bu durum genellikle auranın diğer belirtileri azalırken ortaya çıkar. Bilinç bozukluğu; uykuyu andırır, nadiren stupor, komaya dönüşebilir. Sık olmayarak baziller migren atağı esnasında nöbet görülebilir. Bu durumlarda epileptiform EEG anormallikleri kaydedilmiştir (58).

**Tablo 11. Baziler tip migren tanı ölçütleri (55).**

- 
- A. B-D ölçütlerini karşılayan 2 atak
- B. Aura aşağıdaki tamamen geri dönüşlü belirtilerden en az ikisini içerir, fakat motor güçsüzlük yoktur
1. Dizartri
  2. Vertigo
  3. Tinnitus
  4. Hipoakuzi
  5. Diplopi
  6. Her iki gözün temporal ve nazal alanlarında eş zamanlı oluşan görsel belirtiler
  7. Ataksi
  8. Bilinç düzeyinde azalma
  9. Eş zamanlı iki taraflı parestezi
- C. Aşağıdakilerden en az birisi
1. En az bir aura semptomu 5 dakika ve üzerinde yavaş yavaş gelişir ve/veya farklı aura semptomları 5 dakika veya üzerindeki sürede art arda oluşur
  2. Her bir semptom 5 dakika veya üzerinde ve 60 dakika veya daha kısa süre devam eder
- D. Aurasız migren B-D ölçütlerini karşılayan baş ağrısı, aura sırasında başlar veya 60 dakika içinde aurayı izler
- E. Başka bir bozukluğa bağlanamaz
- 

#### 2.4.9. Sıklıkla migren öncülleri olan çocukluk çağı periyodik sendromları

##### 2.4.9.1. Döngüsel kusma

Tekrarlayan ataklar ile gelir, stereotipik kusma ve şiddetli bulantı ile kendini gösterir. Ataklar solgunluk ve yorgunluk ile birlikte. Ataklar arasında tam iyileşme vardır. Bu sendromun klinik özellikleri migren baş ağrısı ile birlikte bulunanlara benzerdir. Son yıllardaki birçok çalışma serisinde, döngüsel kusmanın migren ile bağlantılı olduğu ve çocuklarda bir öncü rolü oynadığı öne sürülmüştür (49,55).

**Tablo 12. Döngüsel kusma tanı ölçütleri (55).**

- 
- A. B ve C ölçütlerini karşılayan en az 5 atak
- B. Her hastada stereotipik, 1 saat ile 5 gün arasında süren, epizodik şiddetli bulantı kusma atakları
- C. Ataklar süresince kusma en az bir saat süreyle, saatte en az 4 kez oluşur
- D. Ataklar arasında belirti yoktur
- E. Başka bir bozukluğa bağlanamaz
- 

##### 2.4.9.2. Abdominal Migren

Başlıca çocuklarda görülen ve tekrarlayan bir bozukluktur; 1–72 saat süren karın ağrısı atakları ve atak aralarında normal dönemler ile karakterizedir. Ağrı orta,



ağır şiddettedir ve bulantı, kusma gibi vazomotor semptomlar ile ilişkilidir. Rutin günlük işleri engelleyecek kadar şiddetli olabilir. Çocuklar anoreksiyi bulantıdan ayırmakta güçlük çekebilir. Solgunluğa genellikle göz altındaki siyah gölgeler eşlik eder. Az sayıda hastada, yüzün kızarması önde gelen vazomotor fenomendir. Abdominal migreni olan çocukların çoğunda yaşamlarının ileriki dönemlerinde migren ortaya çıkar (49).

---

**Tablo 13. Abdominal migren tanı ölçütleri (55).**

---

- A. B-D ölçütlerini karşılayan en az 5 atak
  - B. 1–72 saat süren karın ağrısı atakları (tedavi edilmemiş veya başarısız tedavi edilmiş)
  - C. Aşağıdaki tüm özellikleri taşıyan abdominal ağrı:
    1. Orta hat yerleşimli, göbek çevresinde veya yeri zor belirlenen
    2. Künt veya sadece sızı niteliğinde
    3. Orta veya şiddetli yoğunlukta
  - D. Abdominal ağrı esnasında aşağıdakilerden en az ikisi:
    1. İştahsızlık,
    2. Mide bulantısı
    3. Kusma
    4. Solukluk
  - E. Başka bir bozukluğa bağlanamaz
- 

**2.4.9.3. Çocukluk çağının iyi huylu paroksizmal vertigosu**

Olasılıkla heterojen olan bu bozukluk diğer yönden sağlıklı çocuklarda hiçbir uyarı olmadan ortaya çıkan ve kendiliğinden düzelen yineleyici kısa vertigo ataklarından oluşur. Sıklıkla nistagmus veya kusma eşlik eder (55). Başlangıcı 1 yaşından önce veya 12 yaşına kadar olabilse de genellikle 2 ile 5 yaş arasındadır. Epizotlar oldukça kısa sürdüğünden genellikle tedavi gerekli değildir. Çocuk büyüdükçe vertigoya migren başağrıları eşlik edebilir veya giderek şiddeti azalarak zaman içinde tamamen ortadan kalkabilir. Bu hastaların %21’inde daha sonra diğer migren tipleri ortaya çıkabilir (59).

---

**Tablo 14. Çocukluk çağının iyi huylu paroksizmal vertigosu tanı ölçütleri (55).**

---

- A. B ölçütünü karşılayan en az 5 atak
  - B. Uyarı olmaksızın oluşan, dakikalar veya saatler sonra kendiliğinden geçen çok sayıda şiddetli vertigo dönemleri
  - C. Ataklar arasında normal nörolojik muayene ve vestibüler işlevler
  - D. Normal elektroensefalogram
-

### 2.4.10. Retinal migren

Yanıp sönen ışıklar, skotom ya da körlük dahil tekrarlayıcı monoküler görsel bozukluk atakları ile karakterizedir. Tek gözde görme bozukluğundan yakınan bazı hastalarda gerçekte hemianopsi vardır. Optik nöropati veya karotis diseksiyonu gibi tek gözde geçici körlüğün diğer sebepleri dışlanmalıdır (55).

#### **Tablo 15. Retinal migren tanı ölçütleri (55).**

- 
- A. B ve C ölçütlerini karşılayan en az 2 atak
  - B. Atak sırasında muayene ile tespit edilen veya (uygun bilgilendirmeden sonra) hasta tarafından çizilen tek gözde atak sırasındaki görme alanı defekti ile desteklenen tümüyle geri dönebilen pozitif ve/veya negatif görsel fenomen (örn, parlak ve dalgalanan ışıklar, skotomlar veya körlük)
  - C. Aurasız migren B-D ölçütlerini karşılayan baş ağrısı, görsel belirtiler sırasında başlar veya bunları 60 dakika içerisinde izler
  - D. Ataklar arasında normal oftalmolojik muayene
  - E. Başka bir bozukluğa bağlanamaz
- 

### 2.4.11. Migren Komplikasyonları

#### 2.4.11.1. Kronik migren

İlaç aşırı kullanımı olmaksızın 3 aydan uzun süreli, ayda 15 gün veya daha fazla ortaya çıkan migren baş ağrısı olarak tanımlanır. Kronik migren hastalarının çoğu kadındır ve %90'ında aurasız migren öyküsü vardır. Tipik olarak hasta 13–19 yaş arasında ya da 20'li yaşların başında başlayan, giderek daha sıklaşan, auralı veya aurasız, birbirinden bağımsız migren atakları geçirdiğini anlatır. Ek olarak, hastada sonunda günlük ya da neredeyse günlük baş ağrısına neden olacak şekilde sıklığı artan interparoksizmal gerilim tipi baş ağrısı ortaya çıkar. Bu gruptaki kadınlarda menstruasyon dönemlerinde belirgin migren alevlenmeleri görülebilir. Baş ağrılarının çoğunda migren özellikleri korunurken, diğerleri kronik gerilim tipi baş ağrısından ayırt edilemezler. Hastalar bir gün migren yaşarlarken, ertesi gün gerilim tipi baş ağrısı çekebilirler. Çoğunda birkaç hafta süren uzamış, sürekli ve aralıksız baş ağrısı periyotları olabilir. Günlük baş ağrısı gün içerisinde birkaç saat aralıklı ya da sürekli olabilir. Tek bir uzamış baş ağrısı periyodu, alevlenme ve iyileşmelerin olduğu seyir, yineleyen ilerleyici seyir ya da kronik ilerleyici seyir görülebilir. Genel olarak

ailede başağrısı insidansının yüksek olması, nörolojik ve gastrointestinal belirtilerin daha fazla olması, menstruasyon dönemlerinde şiddetlenme ve gebelik sırasında hafifleme diğer kronik günlük başağrısı tipleriyle, özellikle kronik gerilim tipi başağrısı ile karşılaştırıldığında, değişime uğramış migren grubunda gözlenir (60).

#### **2.4.11.2 Migren Statusu**

Tedavi edilsin veya edilmesin, başağrısı fazı 72 saatten uzun süren migren atağı olarak tanımlanır (1). Gastrointestinal semptomlar oldukça ciddi olabilir. Israrlı bulantı, kusmaya bağlı elektrolit dengesizliği, dehidratasyon, hipotansiyon ve hatta şok tablosu ile karşılaşılabilir. Emosyonel stres, depresyon, ilaç aşırı kullanımı, anksiyete, diyet ve hormonal faktörler (premenstrüel veya postmenstrüel dönem, gebelik, pospartum dönem, hormon tedavisi veya doğum kontrol haplarındaki değişiklikler) migren statusunu tetikleyebilir (61).

#### **2.4.11.3. İnfarktsız ısrarlı aura**

Radyolojik infarkt kanıtı olmaksızın bir haftadan uzun devam eden aura belirtileri şeklinde tanımlanır. Aura görsel, duyuşal veya motor olabilir. Görsel aura genellikle çift taraflıdır ve yıllar sürebilir. Sebati eden olgularda posterior lökoensefalopati gibi organik durumların dışlanması önemlidir (49).

#### **2.4.11.4. Migrenöz infarkt**

Bazen auralı migreni olan bir hastada kalıcı nörolojik semptomlar ile serebral infarkt gelişebilir. Ataklar daha önceki auralı migren atakları ile aynıdır. Fark aura semptomlarının 60 dakikadan uzun sürmesi ve nörogörüntülemenin ilişkili bölgelerde iskemik bir infarkt göstermesidir. Migrenli hastada migrenöz infarkt tanısı ancak bu infarkt tipik auralı migren atağı sırasında olursa konur (49).

Auralı migreni olup sigara içme öyküsü olan ve doğum kontrol hapı kullanan 45 yaş altı genç kadın olgularda migrenöz infarkt riski artmıştır (5). Serebral infarkt

için alışlagelen alan posteriyor oksipital lobdur. Migrenöz infarktı olan hastalarda serebral infarktı kolaylaştırıcı diğer vasküler nedenler dışlanmalıdır (49).

#### **2.4.11.5. Migrenin tetiklediği nöbet**

Migren ve epilepsi paroksizmal beyin hastalıklarıdır. Bir epileptik atağın postiktal döneminde migren benzeri başağrıları sık görülür ve bazen bir migren atağını izleyerek nöbet oluşabilir. Auralı migren hastalarında tanımlanan bu durum “migralepsi” olarak adlandırılmaktadır (49).

#### **2.4.12. Olası migren**

Daha önceleri kullanılan terim “migrenöz bozukluk” tu. Auralı ya da aurasız migrene yönelik tüm kriterleri doldurmak için bir özelliği eksik olan başağrılı ya da ağrısız ataklardır. Klinik nüfusta olası migren prevalansı oldukça yüksektir. Pratik amaçlar göz önünde bulundurulduğunda migren gibi ele alınmalı ve tedavi edilmelidir (49).

### **2.5. Migren Genetiği**

Uzun yıllardır pek çok çalışma ile migrenin ailesel geçiş özellikleri, ikizler arasında migren birlikteliği ve migrenin belli kromozom bölgelerine bağlantı gösterip göstermediği incelenmiştir (62).

Kontrollü çalışmalar migrenli bireylerin akrabaları arasında ailesel migren riskinin artmış olduğunu göstermektedir. Eski çalışmalarda relatif risk 1,5 ile 19,3 arasında değişmektedir (63). Bu değişkenliğin kısmen çalışmalardaki metodolojik farklılığa bağlı olduğu düşünülmektedir. Topluma dayalı yakın zamanlı migren aile çalışmalarında aurasız migrenli kuşağın birinci dereceden akrabalarında risk 1,9 kat artmışken, auralı migren riskinin 4 kat artmış olarak bulunması auralı migrende genetik etkinin daha güçlü olduğunu göstermiştir (64).

Birçok ailesel migren çalışması genetik ve çevresel faktörlerin kombinasyonunu yansıtan multifaktöryel kalıtımı desteklemektedir (65,66). Auralı migren için yapılan ikiz çalışmasında monozigotik ikizlerin dizigotik ikizlerden daha

yüksek konkordans gösterdiği saptanmıştır (66,67). Ayrıca birlikte veya ayrı yetiştirilen ikizleri karşılaştıran çalışmalarda, migrenin ortaya çıkışında paylaşılan çevresel faktörlerin etkisinin minimal olduğu gösterilmiştir (68,69).

Migrenin genetik temelini tartışmaya açan en güçlü kanıt nadir otozomal dominant bir hastalık olan FHM'dir. Yakın dönemde yapılan genetik çalışmalarda FHM'nin üç tipi tanımlanmıştır. FHM1'de kromozom 19p13'te yer alan CACNA1A geninde anormal mutasyon gösterilmiştir. Bu anormal mutasyon P/Q tipi kalsiyum kanalları ile ilişkilidir. Bu tip kanallar 5 hidroksitriptamin (5-HT) salınımını bozarak kişiyi migren ataklarına yatkın hale getirebilirler. Bir diğer olası mekanizma da bu kanallardaki bozukluğun migren atağının kendiliğinden sonlanma mekanizmalarında bozulmaya neden olmasıdır. FHM2'de ise kromozom 1q21-23'te ATP1A2 geninde mutasyon gösterilmiştir. Bu gen sodyum-potasyum ATPaz pompası ile ilişkilidir (1,49). Bazı çalışmalarda hem auralı hem aurasız migrenin alışılmış formlarında CACNA1A geninin etkilendiği bildirilmiştir. Fakat sonuçlar farklılık göstermektedir. CACNA1A geninin mutasyonları ayrıca tip2 epizodik ataksi ve tip 6 spinoserebellar ataksi ile ilişkilendirilmiştir (62,63). Son dönemde belirlenen FHM geni, kromozom 2q24'te lokalize SCN1A (FHM3) genidir. SCN1A nöronal voltaj kapılı sodyum kanallarının  $\alpha 1$  subünitesini kodlar. FHM'nin altında yatan genetik heterojenite daha sık görülen migren tiplerinin de olası heterojenitesinin önemini ortaya koyar (70).

Bağlantı analizleri ve genom-geniş tarama kullanılarak migrene yatkınlık oluşturan birçok kromozomal lokus ortaya çıkarılmıştır (Tablo 16).

**Tablo 16. Migren ile ilişkili kromozomal lokuslar (71).**

Kromozomal lokus	Fenotip
4q24	MA
4q21	MO
6p12.2-p21.1	MA/MO
11q24	MA
14q21.2-q22.3	MO
10q22-q23	MA
Xq25-q28	MA/MO
15q11-q13	MA

MA:auralı migren, MO:aurasız migren

Son yıllarda migrendeki genetik yatkınlığı ortaya koymak için katekol-O-metiltransferaz (COMT), dopamin, serotonin (5-HT), tümör nekroz faktör (TNF), Interlökin-6 (IL-6) ile ilgili çeşitli genetik araştırmalar yapılmıştır. 5-

hidroksitriptamin transporter gen regülatör (5-HTTLPR) bölge polimorfizm çalışmalarında serum 5-HT düzeylerinin düşük olduğu ve bu düşüklüğün migrenlilerdeki düşük trombosit 5-HT ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (72,73). COMT genotipleri, indüklenmiş nitrik oksit sentetaz (iNOS) geni, dopamin reseptör genleri, apolipoprotein E (APOE) ve IL-6 gen polimorfizmleri ile migren arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (74,75). 5-HT<sub>2A</sub> reseptör genlerinde CC genotipi ile auralı migren, CT ve TT genotipleri ile aurasız migren arasında anlamlı bir ilişki olduğu ileri sürülmüştür (76). TNF B1 ve B2 allellerinin aurasız migrenlilerde daha sık olduğu ve benzer şekilde glutasyon S transferaz M1 (GSTM1) allelinin de aurasız migrenlilerde daha sık olduğu belirtilmiştir (77,78). Aurasız migren ile anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) DD geni arasında bağlantı olduğu bildirilmiştir (79). Migren ataklarını ve sıklığını belirlemede ACE-DD gen polimorfizminin önemli rolü olabileceği düşünülmektedir. Migrenin genetik bağlantısına en iyi örnek, 5,10-metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) genidir. Birçok çalışma ile MTHFR-C677T polimorfizmi T aleli ile migren arasındaki ilişki doğrulanmıştır (71).

Sonuçta, çok sayıda aday gen ilişki çalışması yapılmış olmakla birlikte, ne yazık ki bunların çoğunun önemli eksiklikleri vardır. Örneğin; küçük örneklem hacmi ve bunun sonucunda ilişki saptama gücünün azalması, çoğul test için düzeltme yapılmaması ve/veya migren tiplerinin açık olarak tanımlanmaması gibi. Bu nedenle, çalışmaların çoğunun değeri sınırlıdır (80).

## 2.6. Patofizyoloji

Migren ana belirti ve bulgularının oluşumunda, trigeminal ağrı yollarının periferik ve santral bileşenlerinin rol oynadığı kompleks bir patofizyolojiye sahiptir (81). Klasik ya da vasküler migren hipotezi migreni kranial damar sistemindeki vazokonstrüksiyonun tetiklediği basit bir vazospastik bozukluk olarak ele alır. İlk olarak 1938'de Graham ve Wolff tarafından ergotaminin vazokonstrüksiyon yoluyla migrene etkili olduğunun gösterilmesi ile desteklenmiştir (82). Son yıllarda elde edilen bilgiler ışığında, migren patofizyolojisinde vasküler teoriden uzaklaşmış integre nörovasküler teori benimsenmiştir (83). Daha kompleks olan nörovasküler teoriye göre migren baş ağrısında nöronal aktivasyona ikincil olarak vasküler değişikliklerin geliştiği düşünülmektedir. Nöral olaylar sonucunda ağrıya duyarlı

yapılardaki kan damarları dilate olmakta bu ise daha fazla trigeminal sinir aktivasyonu ve ağrıya yol açmaktadır (84).

Yüz ve baştaki duyuşal uyarının büyük kısmı trigeminal sinir aracılığıyla santral sinir sistemine (SSS) iletilir. Trigeminal sinirin oftalmik dalı beyin zarlarından pia, araknoid ve dura materdeki damarlar ile intrakranial damarların proksimal kısımlarını inerve etmektedir. Bu perivasküler inervasyon nedeniyle meninksler ve büyük damarlar ağrıya duyarlı iken bundan yoksun beyin parankiminde ağrı duyusu bulunmamaktadır. Küçük çaplı trigeminal liflerin bir bölümü aksonal dallanma yoluyla hem pia-araknoid hem de dural damarları inerve etmektedir. Trigeminal sinirin periferik aksonlarının aktivasyonu ağrı duyusunu trigeminal ganglion ve santral aksonları aracılığıyla 2. nöronlarını oluşturan C2 den bulbusa dek uzanan trigeminal nucleus caudalis (TNC) iletir. Periferik trigeminal aksonların aktivasyonu bir yandan da antidromik olarak içerdiği nöropeptidlerin (CGRP, substance P, NKA) perivasküler alana salınması ile vazodilatasyon, kan akımı artışı ve protein ekstravazasyonuna yani nörojenik inflamasyona neden olur. Bu vazodilatasyon ve ödem perivasküler trigeminal aksonların daha fazla uyarılmasına ve daha fazla ağrıya yol açmaktadır (85). Bugün migren modellerinde nörojenik inflamasyonun varlığı gösterilmiştir ve etkin bir terapötik ilaç olan triptanlarla nörojenik inflamasyon bloke edilmektedir (83,86). Ataklar sırasında CGRP düzeylerinin yüksek bulunması da periferik trigeminal aktivasyonun bir göstergesidir. Migren atakları sırasında kranial venöz kanda CGRP konsantrasyonunun arttığı, serotonerjik agonist tedavi ile normale döndüğü gösterilmiştir (87). Ağrının TNC'den rostral beyin bölgelerine iletimi sırasında beyin sapındaki multisinaptik bağlantılar nedeniyle superior salivator nukleus uyarılmaktadır. Bunun sonucunda pterigopalatin ve otik ganglia aracılığıyla parasempatik aktivasyon (NO ve VIP salınımı) oluşmakta ve bu da vazodilatasyona neden olmaktadır (85).

Kaudal trigeminal çekirdekten yükselen ağrı duyusu beyinsapında orta hatta çapraz yaptıktan sonra trigeminal lemniskusu oluşturur ve talamusun ventral posteromedial çekirdeğinde sonlanır. Birincil somatosensoryel korteks ve singulat kortekse ulaşır. Ağrı ile birlikte oluşan ızdırap, duygudurum ve hislerden ise talamusun intralaminer nükleusu, amigdala ve insuler korteksi içine alan farklı bir yolağın uyarılması sorumludur (85).

Çıkan ve inen ağrı yollarının parçaları olan beyinsapı çekirdeklerinin ve periakvaduktal gri maddenin (PAG) migren patofizyolojisinde santral bir görevi olduğu öne sürülmüştür (88-91). Weiller ve arkadaşları beyinsapında yer alan lokus seroleus ve dorsal raphe çekirdekleri gibi aminerjik çekirdeklerin trigeminovasküler noziseptif uyarıları modifiye ettiğini göstermiştir. PET ile serebral korteks ve beyin sapında kan akımının artmış olduğu saptanmıştır. Migren semptomlarını ortadan kaldıran sumatriptan enjeksiyonundan sonra da beyinsapı aktivasyonu devam etmiştir. Sonuç olarak beyinsapı çekirdeğinde antinozisepsiyonla ilgili birincil bir fonksiyon bozukluğu olduğunu öne sürmüşlerdir (88).

Genel ağrı prensipleri, PAG'nin noziseptif girdileri azalttığını düşündürmektedir. Normalde PAG trigeminal ateşlemeyi engelleyebilir, bir başka deyişle PAG belki de migren hastalarında uygun şekilde çalışmayan, normal kontrol sisteminin bir parçasıdır (92).

Farmakolojik bakış açısıyla, antimigren ilaçlar PAG bölgesine ve dorsal raphe çekirdeğine bağlanır (92-95). Ek olarak, migrende etkinliği kanıtlanmış bir profilaktik ajan olan valproat, dorsal raphe çekirdeğinde GABA reseptörlerine bağlanır ve serotonerjik hücrelerde azalmış ateşleme oranlarına neden olur (96). Akut antimigren ilaçların aşırı kullanımı, beyinsapı mekanizmaları ile etkileşebilmekte ve rebound reaksiyonunu artırabilmektedir (95).

Migrenlilerin 1/5'inde ağrıdan 20–40 dakika önce ortaya çıkan görsel aura, en sık aura tipi olup, bir görme alanında hızlanarak ve genişleyerek laterale doğru yayılır. Son zamanlarda fMRG ve PET çalışmaları ile görsel aura semptomlarının altında yatan patofizyolojik mekanizmanın Leao'nun kortikal yayılan depresyon (Cortical spreading depression, CSD) dalgaları olduğu gösterilmiştir (98-101). CSD, başlangıç bölgesinden 2–5 mm/dk hızla tüm ipsilateral hemisfer korteksine yayılan geçici nöronal depolarizasyon ve kortikal elektrik aktivitenin depresyonudur (102-104). İlk kez Leao nöronal depresyonun vazodilatasyon ve kan akım artışı ile aynı zamanda oluştuğunu göstermiştir. CSD bölgesel serebral kan akımının kısa süreli artışına, ardından da uzun süren hipoperfüzyonuna neden olur (105). CSD'nin TNC içerisinde ipsilateral c-fos ekspresyonunda artış ile trigeminal sinir aktivasyonuna yol açtığı gösterilmiştir (106). Aynı zamanda, yayılan depresyon ipsilateral meningeal damarlarda gecikmiş kan akım artışına da neden olmaktadır. Trigeminal sinirin veya



parasempatik sinir liflerinin kesilmesi, gecikmiş kan akım artışının ortadan kalkması ile sonuçlanır. Bu da yayılan depresyonun trigeminovasküler sisteme olan etkisini ve migrende gözlenen vasküler değişikliklerin nöronal kökenli olduğunu düşündürmektedir (107,108).

Başta vizüel skotom ve geçici kortikal oligemi ile CSD'nin benzer bir hızda yayılması olmak üzere, aura fazında gözlenen bulguların CSD temelli olduğunu düşündüren önemli benzerlikler mevcuttur (107,108). İnsanlarda özellikle fMRG ve magnetoensefalografi ile yapılan çalışmalarda, aura esnasında CSD ile ilişkili anormal elektriksel aktivite ve metabolizma bozuklukları gösterilmesi bu görüşü desteklemektedir (100,109-111).

Migren aurasının, migren ağrısının da temelinde yatan olay olduğu kavramı CSD'nin trigeminovasküler afferentleri aktive ettiği, meningeal ve beyinsapı değişikliklerine neden olduğu gözlemlendikten sonra gündeme gelmiştir (81). CSD'nin trigeminal sinirin kaudal çekirdeği içerisinde c-fos ekspresyonuna ve meningeal steril enflamasyona yol açtığı deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (106). Yakın dönemde CSD'nin trigeminal ve parasempatik aktivasyon yoluyla, orta meningeal arterde uzun süreli kan akımı artışı, duramatere plazma proteinlerinin ekstravazasyonu ve ipsilateral TNC aktivasyonu gibi değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir (112). Bu durum, aurada oluşan nörovasküler değişikliklerin, sonuçta migren ağrısının gelişmesinden sorumlu olduğu fikrini desteklemektedir (113,114). Bu düşünce, nöronal eksitasyon için düşmüş olan eşiği restore etmenin veya başka bir deyişle CSD oluşumunu inhibe etmenin, hastaların migren aurasını önleyebileceği, dolayısıyla da migren ağrısını engelleyebileceği fikrini doğurmuştur. Nitekim nöronal eksitabilitenin modülasyonu migren profilaksi tedavisinde sık kullanılan propranolol, topiramet, valproat ve amitriptilin gibi ilaçların ortak özelliğidir (115).

Migrenlilerin beyinlerinin nitelik ve nicelik açısından migrenli olmayanlardan farklı olduğu düşünülmektedir. İktal ve interiktal hipereksitabilite varlığını destekleyen birçok çalışma mevcuttur. Migrenli beyinlerdeki hipereksitabilitenin nedenleri düşük magnezyum seviyeleri, yüksek kalsiyum ve glutamat seviyeleri, mitokondriyal disfonksiyon, nitrik oksit (NO) ile ilişkili disfonksiyon ve kanalopati olarak sıralanabilir (116). Görsel, işitsel ve somatosensoryal uyarılmış potansiyeller

kullanılarak yapılmış birçok farklı çalışma migrenli bireylerde kortekste interiktal hipereksitabilite olduğunu göstermiş, böylece genetik ve çevresel etmenlere yatkınlık oluştuğunu öne sürmüştür. Bu hipotezi destekler biçimde migrenlilerde genetik çalışmalar, en azından CSD başlangıcı için artmış nöronal hassasiyeti açıklayabilen birçok gen mutasyonu göstermiştir (117).

Migrenin FHM olarak adlandırılan otozomal dominant alt tipinde iyon translokasyonunu düzenleyen en az 3 gende polimorfizm tanımlanmıştır. FHM tip 1, voltaj bağlı nöronal P/Q tipi Ca kanallarında  $\alpha 1A$  alt ünitesini kodlayan *CACNA1A* geninde (kromozom 19p13) meydana gelen 17 missense mutasyondan kaynaklanmaktadır (118). P/Q tipi kalsiyum kanalları nörotransmitter salınımı ile ilişkilidir ve memeli beyinde özellikle serebral korteks, trigeminal ganglia ve beyinsapı çekirdeklerinde, soma ve dendritlerde eksprese edilir. Aşırı sinaptik glutamat salınımı ile beyni uzamış CSD'e duyarlı hale getirir (117). FHM tip 2 (FHM-2) esas olarak glial hücrelerde yerleşimli  $Na^+/K^+$  ATPaz pompasının katalitik  $a_2$  alt ünitesini kodlayan kromozom 1q23'te lokalize *ATP1A2* genindeki en az 20 farklı mutasyondan kaynaklanmaktadır (119). Sodyum pompalanması glutamat gibi aminoasitlerin ve kalsiyumun transportu için gerekli sodyum gradiyentini sağlar. Bu gendeki mutasyonlar pompa aktivitesini azaltır ve potasyuma afiniteyi düşürür. Bu da sinaptik aralıktan potasyum ve glutamatın temizlenmesinde yavaşlamaya neden olur, böylece FHM-1'de olduğu gibi CSD'e yatkınlığı artırır (117). FHM tip 3 ise voltaj bağımlı sodyum kanalını kodlayan kromozom 2q24'te lokalize *SCNA1* genindeki mutasyondan kaynaklanır (74). Sonuçta hızlı sodyum kanalının inaktivasyonunu önleyerek nörona sürekli sodyum girmesine neden olur ve beyni uzamış CSD'ye duyarlı kılar (117).

Nitrik oksitin migren patogenezinde önemli bir rol üstlendiği değişik çalışmalarda gösterilmiştir. Nitrik oksit donörü olan nitrogliserin, akut dönemde herkeste kısa süreli bir baş ağrısına neden olurken, sadece migren hastalarında 4–6 saat sonra tipik migren atağını başlatmaktadır (85). İlk baş ağrısının vazodilatasyona yol açan NO-cGMP yolunun direkt etkisi ile oluştuğu düşünülür. Geçikmiş baş ağrısı ise trigeminovasküler sistem aktivasyonunun tetiklenmesi sonucu gelişir (120). Aslında, NO sadece atağa yol açmakla kalmaz, tüm atak süresince etkinlik gösterir. NO'in CSD süresince üretildiği ve salındığı bildirilmiştir (121). NO ve CGRP'in her

ikisi de CSD sırasında kortikal arteriolar dilatasyonda önemlidir (122). Akut migren tedavisinde NO sentaz inhibitörleri etkilidir (120).

## **2.7. Tedavi**

Etkili bir migren tedavisi yapabilmek için doğru tanı, olası başka nedenlerin uygun tetkiklerle dışlanması ve baş ağrısının birey üzerinde oluşturduğu etkilerin iyi değerlendirilmesi gerekir. Migren baş ağrılarının sıklığı, şiddeti ve hastanın yaşam kalitesini etkilemesi bakımından kişiden kişiye farklılık gösterir. Tedavi planı düzenlenirken sadece hastanın tanısı, semptomları ve komorbid hastalıkları değil, hastanın beklentileri ve gereksinimleri de göz önünde bulundurulmalıdır (123).

Tedavi öncelikle hastanın bilgilendirilmesi ve eğitimiyle başlar. Hastanın tetikleyici faktörlerden kaçınmasını sağlamak dahi bazen tek başına yeterli olabilmektedir. Ek olarak, “davranış terapisi”, “gevşeme eğitimi”, “stresle başa çıkma yöntemleri” uygun hastalarda oldukça faydalı olabilir (51).

Migrenin farmakolojik tedavisi akut atak tedavisi ve profilaktik tedaviyi içerir.

### **2.7.1. Akut atak tedavisi:**

Migrenin akut atak tedavisinin amacı baş ağrısı ve eşlik eden semptomları gidermek, yaşam kalitesini yükseltmek için atakların oluşturduğu engelleyiciliği ortadan kaldırmak ve ağrı progresyonunun önlenmesidir (124).

Akut atakların tedavisinde kullanılan ilaçlar spesifik ve non-spesifik şekilde ayrılabilir (Tablo 17, Tablo 18). Atak şiddeti arttıkça fonksiyonel kısıtlılık artacağı için şiddetli ataklarda spesifik migren ilaçları, orta şiddetli ataklarda non-spesifik/spesifik ilaçlar ve hafif şiddetli ataklarda non-spesifik ilaçlar kullanılır (124).

**Tablo 17. Akut migren ataklarının tedavisinde kullanılan non-spesifik ilaçlar (128).**

---

Parasetamol
Prostaglandin inhibitörleri
Aspirin
Nonsteroid antiinflatuar ajanlar (NSAİD)
COX2 inhibitörleri
Kombine analjezikler
Kombine izometafanlar
Rebound baş ağrısı oluşturma potansiyeli yüksek kombine analjezikler
Aspirin/asetaminofen/kafein kombinasyonları
Kodeinli ya da kodeinsiz butalbital/kafein/aspirin /asetaminofen kombinasyonları
Opioidler

---

**Tablo 18. Spesifik antimigren ilaçları-serotonin agonistleri (5HT 1B/1D) (128).**

---

Spesifik triptanlar
Almotriptan
Eletriptan
Frovatriptan
Naratriptan
Rizatriptan
Sumatriptan
Zolmitriptan
Non-spesifik triptanlar / Ergo Türevleri
Ergotamin
Dihidroergotamin-nazal, injeksiyon formları

---

Ayrıca migrende analjezik emiliminin düzenlenmesi ve vejetatif semptomların giderilmesinde antiemetiklerden de yararlanılır. Metoklopromid, antiemetik özelliği ve gastrik boşalmayı hızlandırıcı etkisi ile migren hastalarında en uygun ilaçtır. Metoklopromidin olası ekstrapiramidal yan etkilerinden dolayı çocuklarda domperidon tercih edilir. Ayrıca bulantı, kusma ve ağrı için klorpromazin, droperidol veya prokarbazin gibi nöroleptikler intravenöz, intramuskuler veya supozituar şeklinde kullanılabilir (1).

Migren atak tedavisi uygun dozda ve erken dönemde uygulanmalıdır. Baş ağrısı hafifken migren atağının erken tedavisi baş ağrısı rekürrensini, multipl ilaç kullanımını, iş göremezliği ve ilaç yan etkilerini azaltacaktır. Buna ek olarak giderek artan kanıtlar göstermiştir ki santral sensitizasyon ve allodini oluşmadan tekil atakların etkin bir şekilde tedavi edilip ağrının en kısa zamanda giderilmesiyle hastalığın kronik migrene dönüşme olasılığı da azalmaktadır. Böylece tekil atakların erken ve etkin tedavisi ile hastalığın gidişini değiştirmek olanaklıdır (124).

### 2.7.2. Migrende profilaktik tedavi

Profilaktik tedavi atak sıklığını, süresini ve şiddetini azaltmak, akut atakların tedaviye cevabını artırmak, başağrısı ile ilişkili fonksiyonel kısıtlılığı azaltmak amacıyla uygulanır. Akut tedaviye kontrendike olan durumlarda ve hasta aşırı ilaç kullanımı riski taşıyorsa profilaktik tedavi yapılması uygundur (123).

Migren önleyici ajanların hiçbiri migrene spesifik olmayıp, hastaların %60-65'inden fazlasında etkili değildir. Profilaksi için ana kullanım alanları birbirinden farklı birçok ilaç bulunmaktadır (Tablo 19)

**Tablo 19. Migren profilaksisinde kullanılan ilaçlar (125).**

---

Beta-Adrenerjik blokerler
Trisiklik Antidepresanlar
Diğer Antidepresanlar
SSRI
SNRI
Antiepileptik Ajanlar
Kalsiyum Kanal Blokerleri
5-HT <sub>2</sub> Antagonistleri
Metiserjid
Siproheptadin
Pizotifen
Botulinum toksin tip A
NSAİD'ler ve COX2 inhibitörleri
Anjiyotensin inhibitörleri
ACE inhibitörleri: Lisinopril
Anjiyotensin II tip 1 reseptör blokerleri: Kandesartan
Diğer ajanlar
Riboflavin
Koenzim Q10
Magnezyum

---

SSRI: Selektif serotonin geri alım inhibitörü, SNRI: Serotonin noradrenalin geri alım inhibitörü

### 2.7.3. Migrenin profilaktik tedavisinde komorbiditenin rolü

Profilaktik ilaç belirlenirken komorbid durumlar dikkate alınmalıdır. Beta-blokörler özellikle komorbid anjina veya hipertansiyonlu hastalarda yararlıdır (123). Konjestif kalp hastalığı, astım, Raynaud hastalığı ve Diabetes Mellitusta (DM) beta-blokerler kontrendikedir. Ağır depresyonu olan kişilerde, enerji seviyesi düşük olan astenik tip hastalarda beta blokerlerden kaçınılmalıdır (125,126).

Kalsiyum kanal blokerleri koroner iskemi durumlarında ve hipertansiyon (HT), astım, Raynaud hastalığı gibi beta-bloker kontrendikasyonu olduğu durumlarda kullanılır (123).

Özellikle depresyon, stres, anksiyete ve uyku bozukluğu ile birlikte sık migren atağı geçirenlerin tedavisinde başta amitriptilin olmak üzere trisiklik antidepresanlar (TSA) tercih edilebilir. Ayrıca komorbid depresyon ve anksiyete varlığında SSRI ve SNRI grubu antidepresanlar da kullanılabilir (125).

Epilepsi ve migren birlikteliğinde antiepileptikler ilk seçilecek ilaç grubudur (127). Alerji tedavisi için immunoterapi alan hastaların beta bloker kullanmaması gerektiği için, bu hastalarda bir antiepileptik ilaca geçilebilir. Beta blokerlerin kontrendike olduğu, astım, konjestif kalp yetmezliği, düşük arteriyel tansiyon, ortostatik hipotansiyon ve kardiyak ileti bozuklukları gibi durumlarda antiepileptikler ilk sırada düşünülmesi gereken ilaçlardır (125).

Migren ve obezite varsa valproat ve flunarizin tercih edilmemeli, dikkat gerektiren iş yapanlarda yine TSA ve beta blokerler seçilmemelidir (125,126). Komorbid durumlarda terapötik yaklaşımlar Tablo 20' de verilmiştir.

**Tablo 20. Komorbidite ve terapötik yaklaşım (125).**

Hastalık	İlaç
Migren + Hipertansiyon	Beta bloker
Migren + anjina	Kalsiyum kanal blokerleri
Migren + stres	Beta blokerler
Migren + depresyon	TSA, SSRI, Venlafaksin
Migren + insomnia	TSA
Migren + epilepsi	Valproik asit, Topiramet
Migren + mani	Valproik asit, Topiramet

TSA: Trisiklik antidepresan, SSRI: Selektif serotonin geri alım inhibitörü, SNRI: Serotonin noradrenalin geri alım inhibitörü

## 2.8. Migren ve Komorbidite

Komorbidite, indeks hastalığı olan olguda aynı anda bulunan herhangi bir ek durumun varlığı veya iki hastalık arasında tesadüf dışı bir ilişki olarak tanımlanabilir (3). Komorbidite ayırıcı tanıyı zorlaştırır, yaşam kalitesini bozar, tedavi rejimine uyumu etkiler, tedavi seçeneklerinde sınırlamalara yol açar ve indeks hastalığın gidişini değiştirerek bazı vakalarda kronikleşmesine neden olur. Lipton ve

Silberstein'in belirttiği gibi komorbidite koincidans veya önyargılı seçimden kaynaklanabilir, bir hastalık diğerine yol açabilir, her iki durum ortak çevresel ve genetik risk faktörleri ile ilişkili olabilir. Ayrıca aynı çevresel veya genetik risk faktörleri beyinde her iki durumun ortaya çıkışını kolaylaştıran bir zemin hazırlayabilir (127).

Migren komorbiditesinin anlaşılması birçok açıdan önemlidir. Migren tanıda belirsizlik ve örtüşen semptomlara bağlı diğer hastalıklarla komorbid olabilir. Örneğin migren ve epilepsinin her ikisi de baş ağrısı yanı sıra geçici bilinç değişikliklerine yol açar. Migren aurası geçici iskemik atak veya inmenin bazı özelliklerini paylaşır. Diğer hastalıklar tekrarlayan atakların sekeli olarak ortaya çıkabilir. Örneğin, tedavi yan etkileri ve sublinik infarktlar ömür boyu atak sıklığı ile artabilir. Ayrıca migren ve komorbid hastalığın değerlendirilmesi ve bunun bilinmesi hastanın sağaltımında ve komorbid hastalık için kontrendike olan ilaçtan kaçınma ya da tek ilaçla her iki durumun kontrol altına alınması açısından önem taşımaktadır. Son olarak, komorbiditenin çalışılması migrenin temel mekanizmalarına yönelik epidemiyolojik ve biyolojik ipuçları sağlayabilir (4).

Migren aralarında inme, epilepsi, astım, alerjik durumlar, depresyon ve anksiyete bozukluğunun da bulunduğu birçok nörolojik, sistemik ve psikiyatrik bozuklukla komorbidite gösterir (Tablo 21).

**Tablo 21. Migren ile komorbiditesi bildirilen hastalıklar (4).**

---

<b>Psikiyatrik</b>
Depresyon
Anksiyete
Panik atak
Bipolar bozukluk
<b>Nörolojik</b>
Epilepsi
Tourette sendromu <sup>a</sup>
<b>Vasküler</b>
Raynaud Fenomeni
İskemik strok, sublinik strok, beyaz cevher lezyonları
<b>Kardiyak</b>
Patent foramen ovale <sup>a</sup>
Mitral valv prolapsusu <sup>a</sup>
Atriyal septal anevrizma <sup>a</sup>
<b>Diğer</b>
Astım / Alerji
Uyku apnesi
Sistemik lupus eritematozus <sup>a</sup>

---

<sup>a</sup> Sadece klinik örneklerden elde edilen veri

### 2.8.1. Migren ve İnme

Hem migren hem de inme fokal nörolojik bozukluklar, başağrısı ve serebral kan akımı değişikliklerine yol açabilen nörolojik hastalıklardır (1).

Altmışbeş yaş altı iskemik inme hastalarında migren prevalansı %19'dur. Her iki cinsiyet için 45 yaş altı iskemik inme hastalarını göz önüne alan çalışmalarda ise tahmini migren prevalansı %14.9 'dur; sadece kadınlar için bu değer %30-60'a kadar yükselmektedir (1). Migren ve inme arasında kompleks iki yönlü bir ilişki mevcuttur (Tablo 22).

**Tablo 22. Migren ve inme arasındaki ilişki (128).**

Migren serebral iskemi için risk faktörüdür
Serebral iskemi migrene sebep olur
Migren inme nedenidir
Migreni taklit eden serebral iskemi
Migren ve serebral iskemi ortak bir nedenden kaynaklanır
Migren subklinik vasküler beyin lezyonları ile bağlantılıdır

Migrenin serebral iskemi için bir risk faktörü olup olmadığı uzun süredir tartışılmaktadır. Bu olasılıktan bahsetmek için, klinik olarak açıkça tanımlanmış inme sendromunun tipik bir migren atağından uzak bir zamanda geçirilmiş olması gerekir (129). Birçok olgu-kontrollü çalışmada migren ve inme arasındaki bağlantı incelenmiştir. Bunlardan üç olgu kontrol çalışmasında 3.8–8.4 oranında artmış inme riski bildirilmiştir (5-7). İnme riski özellikle auralı migrenli hastalarda daha yüksektir (5,6,130). Onbir olgu kontrol ve üç kohort çalışmasını içeren bir meta analizde migrenli olgularda inme riskinin arttığı (rölatif risk 2.16) gösterilmiştir (131). Kadın Sağlığı Çalışması'nda 39000 den fazla 45 yaş ve üzeri sağlıklı kadın ortalama 9 yıl süreyle izlenmiştir. Migreni olmayan kadınlara oranla auralı migreni olan kadınlarda 1.7 kat artmış inme riski saptanmıştır. Bu risk artışı en belirgin olarak 45–55 yaşları arasında izlenmiş (rölatif risk 2.25) olup, daha yaşlı kadınlarda bu risk artışı gözlenmemiştir. Aurasız migrenin ise risk artışıyla ilişkisi gösterilememiştir (8). Bir diğer prospektif çalışmada 55 yaş ve üzeri 12000'den fazla kadın ve erkek olgu değerlendirilmiş, migrenlilerde 1.8 kat artmış iskemik inme riski bildirilmiştir (9). Her iki prospektif çalışma da risk artışının yalnızca genç hasta grubuna sınırlı olmadığını göstermiştir. Migren ve diğer inme risk faktörleri arasındaki ilişki



değerlendirildiğinde sigara içimiyle risk üç katına, oral kontraseptif (OKS) kullanımıyla ise 4 katına çıkmaktadır (5,6).

İnme nedeni olarak migren, ilk kez Charcot tarafından tanımlandı. Migren aurası uzamış olduğunda inmeye yol açabilir. Bu durum gerçek “migrenöz infarkt” olarak adlandırılmaktadır. Welch’in önerdiği üzere migrenin tetiklediği inmede inmenin yol açtığı nörolojik defisit, önceki migren ataklarının nörolojik belirtilerinin aynısı olmalıdır. Ayrıca, inme tipik bir migren atağı sırasında ortaya çıkmalıdır. Migrenöz serebral infarkt tanısı uygun inceleme yöntemleri ile desteklenerek diğer inme nedenleri dışlanmalıdır (129).

Tüm inmeler içinde migrenöz infarkt insidansı %0.5-1.5’dir. Bu değer genç hastalarda %10-14’e kadar artabilir (132). Elli yaşın altındaki hastalarda ise inmelerin % 1-17’si migrene bağlanmaktadır (1). Eldeki veriler, migrenle ilişkili inmenin aterosklerotik damar hastalığından kaynaklanma ihtimalinin zayıf olduğunu düşündürmektedir. Bougusslavsky ve arkadaşları inmeli olgular arasında yaptıkları değerlendirme sonucunda eğer inme migren atağı sırasında gerçekleşmişse sadece % 9’unda bir arter lezyonu bulunduğunu, eğer inme migren atağı dışında gerçekleşmişse % 91’inde bir arter lezyonu bulunduğunu göstermiştir (133). Migrenöz infarkt gelişiminde alışılmış arter hastalığının dışındaki mekanizmalar sorumlu olabilir. Migrenöz infarktlar aura süresince nadiren görülen ciddi hipoperfüzyonun direkt sonucu kabul edilir. Tutarlı bir infarkt paterni yoktur; büyük, küçük, tekli, çoklu, kortikal veya subkortikal olabilir. Karotid ve vertebrobaziller sistemin her ikisinde de ortaya çıkabilir. Bununla birlikte, en sık rastlanan patern, görme alanı defekti ile prezente olan posteriyor sulama alanı tutulumudur (128). Keza, migren ile inme arasındaki ilişki auralı migren ile arka sistem inmeleri arasında daha belirgindir (134). Migrenöz infarkt tanısı koyulmadan önce detaylı bir inceleme yapılmalıdır. Daha önce migrenöz infarkt tanısı almış 200’den fazla hastayı içeren retrospektif seriler IHS kriterleri uygulanarak tekrar incelenmiştir. Sadece 40 olguda tanı doğrulanmıştır. Geriye kalan olgularda intrakranial diseksiyon, anevrizma veya PFO gibi diğer durumlar söz konusudur (135). Başka bir nedenin bulunmaması mutlaka migrenin neden olduğu anlamına gelmemektedir. Aynı şekilde, bir başka nedenin varlığı da migrenin inme etyolojisinde bir rolü olma olasılığını ortadan kaldırmamaktadır (1).

Migren subklinik vasküler beyin lezyonlarıyla da ilişkilendirilmiştir (7). Bununla birlikte Kruit ve arkadaşları migreni olan ve olmayan gruplar arasında subklinik infarkt prevalansı yönünden anlamlı bir fark saptamamıştır. Ancak, migreni olmayan olgular ile karşılaştırıldığında serebellar alandaki subklinik infarktlar, özellikle ayda birden fazla atak geçiren ve auralı migren olan olgularda daha sıktır. Migren tanısı olan kadınlarda derin beyaz cevher lezyonları (DBCL) migren tipinden bağımsız yaklaşık iki kat daha fazla görülmüştür ve atak sıklığı ile artmıştır. Triptan alımı ile subklinik lezyon riskinde artış olmazken, OKS kullanımı DBCL riskini daha da yükseltmiştir. Bu çalışmanın sonuçları, migrenle ilişkili inmede özellikle tutulan sahanın posteriyor dolaşım tarafından beslenen beyin parankimi olduğu hipotezini destekler (17).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gelişmelerden bu yana migren hastalarında özellikle auralı migren olgularında BCL tanımlanmaya başlamıştır (128). Bu lezyonlar T<sub>2</sub> ağırlıklı veya FLAIR sekanslarda tipik olarak derin veya periventriküler beyaz cevherde izlenir. Fakat bu değişiklikler normal kontrol popülasyonunda da rastlantısal olarak görülebilmektedir. Serebrovasküler risk faktörleri olan kişilerde MRG'daki beyaz cevher anormallikleri daha sıktır. Bu konuda migreni olmayan olgulara oranla migrenli olgularda BCL'nin insidansının daha yüksek olduğunu (15,16,136) veya eşit insidanda görüldüğünü (135,136) söyleyen birbiriyle çelişkili sonuçlar veren çalışmalar mevcut. İnsidansın artmadığını söyleyen araştırmalar, rapor edilen artıştan yaş, hipertansiyon, diyabet ve demiyelinizan hastalıklar gibi komorbid durumların sorumlu olduğunu savunmaktadır. Son dönemde yapılan araştırmalardan birinin sonuçları BCL'nin serebrovasküler risk faktörleri ile bağlantılı olmadığını doğrulamaktadır (137). Swartz ve arkadaşları, 1991–2001 yılları arasında yapılan yedi retrospektif olgu-kontrol çalışmasını inceledikleri metaanalizde, migrensiz olgulara göre migrenli olgularda BCL görülme riskinin yaklaşık dört kat daha yüksek olduğunu belirtmiştir (138). Serebrovasküler risk faktörü taşımayan genç olgularda dahi bu artmış risk gösterilmiştir. Bu anormalliklerin ne anlama geldiği halen bilinmemektedir. Migren ve BCL arasındaki ilişki özellikle migren-inme birlikteliği açısından önemli bir veri olarak değerlendirilmektedir. Tanımlanan lezyonlar serebrovasküler hastalıklar için bir risk faktörü ve belirteç olarak ileri sürülmüştür (139,140).

Ortak bir nedeni paylaşan migren ve serebral iskemi, hem migren hem de inmenin önemli klinik özelliklerini oluşturduğu sendromları içerir. Bu tablolar arasında “serebral otozomal dominant arteryopati, subkortikal infarkt ve lökoensefalopati” (CADASIL), “mitokondriyal miyopati, ensefalopati, laktik asidoz ve inme benzeri epizodlar” (MELAS), otozomal dominant vasküler retinopati, migren ve Raynaud fenomeni sayılabilir (128).

CADASIL otozomal dominant bir hastalıktır. 19. kromozomda Notch 3 genindeki mutasyondan kaynaklanan, serebral arterlerin düz kas hücrelerini etkileyen bir hastalıktır. Yineleyici inme veya geçici iskemik atak, subkortikal vasküler demans ve auralı migren ile karakterizedir. Auralı migren hastalığının en sık rastlanan klinik özelliğidir, olguların üçte birinde bulunur. Aura atakları özellikle uzun süreli ve sık olma eğilimindedir. Belirtiler ilk olarak ortalama 45 yaşlarında ortaya çıkmakta ve auralı migren atakları, iskemik olaylara oranla daha erken görülmektedir. Bu olgularda ortalama ölüm yaşı 65 olarak bildirilmektedir. CADASIL hastalarında beyin MRG’i daima anormal olup T<sub>2</sub> ağırlıklı görüntülerde iskemik alanlar ve beyaz cevher değişiklikleri dikkati çeker (128).

MELAS, mitokondriyal DNA’da nokta mutasyonu sonucu ortaya çıkan herediter bir hastalıktır. Auralı veya aurasız migren, inme epizodları ve epilepsi nöbetleri ile prezente olur (128).

### **2.8.1.1. Migren ve İnme Komorbiditesinin Mekanizmaları**

Migren birçok mekanizma ile inmeye yol açabilmektedir. Auralı migren serebrovasküler reaktivitenin bozulması ve bölgesel kan akımının azalması ile karakterizedir. Bu hemodinamik değişikliklerin primer nöronal olayların sonucunda ortaya çıktığına ve bu sürecin Leao’nun kortikal depresyonuna eşdeğer bir durum olduğu, yani bir nöronal depresyon dalgasının bölgesel serebral kan akımında azalma ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır (141).

Migrende iskemik inme riskinde genel bir artış olduğu düşünülür. Konvansiyonel vasküler risk faktörleri çelişkilidir. Migren ve kan basıncı arasında ters bir ilişki bulunmuştur (142). Migrende koroner kalp hastalığı riskinde veya homosistein, vitamin B12 ve apoLpA gibi diğer vasküler risk faktörlerinde artış

yoktur (143). Faktör V Leiden mutasyonu, von Willebrand faktör, antifosfolipid antikor, platelet lökosit agregasyon, protrombin faktör 1.2 gibi incelenen çeşitli trombotik risk markerları için tutarsız sonuçlar bildirilmiştir (144). Başta vazokonstrüktörler olmak üzere migren tedavisinde kullanılan ilaçlara bağlı artmış risk, ergotamin alan hastalarda mortalite ve BCL daki artış tarafından desteklenmektedir (17). Ancak son çalışmalarda triptanlara bağlı vasküler olaylarda artış olduğu bildirilmemiştir (145).

Migren hastalarında yapılan anjiografi çalışmaları; hem vertebral hem baziler arterlerde ciddi darlıklar ve baziler veya posterior serebral arterlerde oklüzyonlar ortaya koymuştur. Bu spazm olarak yorumlanmıştır. Ancak karotis disseksiyonunda görülen tipik “ıplık belirtisi”ne benzerlik göstermektedir. Ayrıca migren disseksiyon açısından bir risk faktörü oluşturmaktadır. Bir diğer seçenek migrenin vazokonstrüksiyona bağlı olarak anterograd akımı engelleyecek kadar şiddetli bir psödo-oklüzyona yol açmasıdır. Bundan başka uzamış vazokonstrüksiyon da hemostaza ve tromboza yol açabilir (141). Moskowitz, nörojenik inflamasyon modelinde, trombosit agregasyonunun kan damarlarının lümeninde ortaya çıktığını göstermiştir. Trigemino-vasküler sistemin patolojik aktivasyonu serebral damarların yapısal değişiklikleri ile de sonuçlanabilir. Bu da muhtemelen baş ağrısı ile olası serebral iskemideki bağlantıya neden olmaktadır (146).

Migrene bağlı vazokonstriksiyon damarlarda kronik yapısal değişikliklere yol açabilir. Levine ve Ramadan, tekrarlanan migrene bağlı vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon epizodlarının serebral damarlardaki elastik laminayı zayıflatarak arter disseksiyonuna zemin hazırlayabileceğini öne sürmüşlerdir. Bu nedenle migren serebral damarlarda morfolojik değişikliklere yol açarak inme için bir risk oluşturabilir (147).

Serebral kan akımının azaldığı bölgeler CSD’da daha yatkın olabilir ve böylece migren aurasını ortaya çıkarıyor olabilirler. Her ne kadar migren iskemik inme için bir risk faktörü ise de, daha sık serebral iskemide migren benzeri baş ağrısını tetikliyor gibi görünmektedir (141).

## 2.8.2. Migren ve Psikiyatrik Komorbidite

Anksiyete bozuklukları, depresyon ve migren birçok kişiyi etkiler. Bu rahatsızlıklar yaklaşık %10–15 dolayında benzer prevalansa sahip olup, genel olarak kadınlar daha sık etkilenir (148). Migren belirgin iş gücü kaybına neden olur ve yaşam kalitesini düşürür. Migrenin getirdiği yükün bir kısmı eşlik eden psikiyatrik durumlardan kaynaklanır (23).

Klinik ve toplum temelli çalışmalar migren ve majör depresyon arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir (20-25,28,149-152). Migren hastalarında kontrol gruplarına göre anksiyete, bipolar bozukluk, panik bozukluk, OKB ve sosyal fobinin daha yüksek olduğuna dair pek çok kanıt vardır (20,24,30,31,149-151,153). Migren ve psikiyatrik hastalıklar arasındaki ilişkinin doğasını anlamak tanı ve tedavide önemlidir.

Merikangas ve arkadaşları, migren hastalarında duygudurum bozukluklarıyla anksiyete bozukluğunun daha sık bulunduğunu göstermişlerdir. Depresyon için olasılık oranını 2.2, bipolar spektrum bozuklukları için 2.9, genel anksiyete bozukluğu için 2.7, panik bozukluğu için 3.3, sosyal fobi için 3.4 bulmuşlardır. Majör depresyon ve anksiyete bozukluğu sıklıkla birlikte görülmektedir (20). Migren, anksiyete bozukluğu ve majör depresyonun birarada bulunduğu hallerde anksiyete bozukluğu genellikle migrenden önce ortaya çıkmaktadır; majör depresyon ise sıklıkla migrenden sonra başlamaktadır (20,150).

Breslau ve arkadaşları, 21-30 yaş arası 1007 genç erişkinde IHS tanımına göre migren ile psikiyatrik komorbiditeyi incelemişlerdir. Yaşam boyu duygudurum ve anksiyete bozuklukları oranları migren hastalarında daha yüksek saptanmıştır. Cinsiyet bakımından uyarlandıktan sonra, majör depresyon için olasılık oranını 4.5, manik epizot için 6.0, herhangi bir anksiyete bozukluğu için 3.2, panik bozukluğu için 6.6 bulmuşlardır (1).

Baş ağrısı ve depresyon komorbiditesi yaşlı popülasyonda nadiren çalışılmıştır. Wang ve arkadaşları, 65 yaş üzeri 1421 kişinin katılımıyla gerçekleştirdikleri çalışmalarında depresyon riskinin migreni olmayan hastalara oranla migren hastalarında daha fazla olduğunu gösterdi (154).

Keçeci ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Türk toplumunda yaşam boyu major depresyon prevalansı migrenli olgularda yaklaşık üç kat daha yüksek bulunmuştur (155).

Toplum çalışmalarına göre migren ve depresyon arasındaki ilişki için rölatif risk 2.2 ile 4 arasında değişmektedir. Bunun yanında, migren ve depresyon arasındaki ilişki auralı migreni olan kişilerde aurasız migreni olan kişilere oranla daha fazladır (22,30).

Majör depresyon ve migren arasındaki bağlantı nedensel olmayabilir, paylaşılan genetik veya çevresel patogenetik etkenleri yansıtıyor olabilir. Alternatif olarak migren, majör depresyona yol açabilir veya majör depresyon tarafından ortaya çıkarılabilir. Migren hastalarındaki depresyon, yineleyici ciddi baş ağrısı ataklarına verilen psikolojik cevabın yansıması olabilir hipotezi, sadece migrenin depresyona olan etkisini açıklamaya kâfidir. Buna karşılık, paylaşılmış nedenler varsayımı, her hastalığın diğerinin ilk kez ortaya çıkma riskini artırabileceği üzerine kuruludur. Bazı çalışmalar, migren ve majör depresyon arasında, her hastalığın diğerinin ilk başlangıç riskini artırması ile karakterize çift yönlü etkiyi öne sürer (21,22,25,26). Dahası, diğer ağır baş ağrısı bozuklukları ile depresyon veya panik bozukluğu arasında böyle iki yönlü bir ilişki olmaması, bunun baş ağrısı ile genel bir ilişki yerine migrene özgü bir durumu yansıtıyor olabileceğini düşündürmektedir (22,26,153). İki yönlü ilişkiyi bildiren çalışmalarda, depresyonu bulunan kişilerde ilk kez migren ortaya çıkma riski 2.8 ile 3.5 arasında değişmektedir. Diğer taraftan, migreni olan kişilerde ilk kez depresyon ortaya çıkma riski 2.4 ile 5.8 aralığında değişmektedir. Bu bilgiler klinik pratik açısından önemlidir. Depresyonu veya migreni olan hastalar, diğer hastalığın var olup olmadığına dair değerlendirilmelidir. Ek olarak eşlik eden hastalık varlığında her iki durumu da iyileştirecek tedavi seçenekleri düşünülmelidir (156). McWilliams ve arkadaşları, tarafından yapılan çalışma; migren ve anksiyete arasında da bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada migrenli olguların %9.1'i yaygın anksiyete bozukluğu ile komorbidite gösterirken, bu durum migren tanısı olmayan kişilerin sadece %2.5'i için geçerlidir. (31).

Migren ve migren dışı baş ağrıları ile depresyon ve anksiyete bozuklukları arasındaki ilişki baş ağrısı sıklığı arttıkça belirgin olarak artar (27).

Anksiyete bozuklukları ve majör depresyonun bir arada bulunduğu bireylerde, tek başına depresyon veya anksiyete bozukluğu olan bireyler ile karşılaştırıldığında migren olma olasılığı daha fazladır (20).

Baş ağrısı ile psikiyatrik hastalıkların komorbiditesinin önemli klinik ve terapötik etkileri vardır. Suisid girişimleri; migren olgularında, özellikle kadınlarda ve auralı migren hastalarında genel popülasyona kıyasla daha sık görülür. Aslında bu popülasyonda görülen suisid girişimlerinin sıklığı depresyonlu kişilerdekinin iki katıdır (24).

Komorbid duygudurum veya anksiyete bozukluğu varlığının migrenin tek başına bulunduğu duruma oranla daha kötü prognoza yol açtığı düşünülür. Fakat bu varsayımı destekleyen sınırlı sayıda ampirik data mevcuttur. Guidetti ve arkadaşları, 8 yıllık takip sonunda çocukluk veya adolesan çağında iki veya daha fazla komorbid psikiyatrik hastalığa sahip baş ağrısı olgularında düzelleme oranının daha düşük olduğunu saptamışlardır. Anksiyete bozuklukları da gerek depresyona zemin hazırlayarak gerekse migrenin sürekliliğine yol açarak prognozu olumsuz etkilemektedir (28).

Komorbid depresyon ve/veya anksiyete, migrenin tek başına bulunduğu duruma oranla daha yüksek medikal maliyete neden olur (157). Epizodik migren hastalarında anksiyete veya depresyon varlığının perikranial veya servikal alanlarda artmış kas hassasiyeti ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir ve kronik migrene dönüşümü hızlandırabilir (158).

Sonuç olarak, migren olgularının anksiyete bozuklukları ve depresyon için yüksek risk altında olduğuna dair konsensüs vardır. Bu bulgular aurasız migren ile karşılaştırıldığında auralı migrende daha aşikâr ortaya çıkmaktadır (159).

### 3. MATERYAL ve METOD

Bu çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalında Temmuz 2008-Aralık 2009 tarihleri arasında yapıldı. Çalışmaya Nöroloji Anabilim Dalı Başağrısı Polikliniği'nde takip edilen veya ilk kez başağrısı yakınmasıyla başvurup IHS (54) kriterlerine göre tanı konan, yaşları 19–60 arasında 32 auralı, 91 aurasız migren hastası dahil edildi. Kontrol grubu hastanemizde çalışan sağlık personeli ve hasta yakınları sorgulanarak yaş ve cinsiyet açısından çalışma grubuna benzer migren öyküsü olmayan 114 sağlıklı gönüllüden oluşturuldu. Serebrovasküler hastalık geçirme öyküsü olanlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma öncesi hastalar bilgilendirilerek yazılı onamları alındı.

Hasta ve kontrollerin yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, meslek ve medeni durum gibi sosyodemografik özellikleri kaydedildi. Hastaların öz ve soygeçmişlerinde serebrovasküler hastalık risk faktörleri olan HT, DM, koroner arter hastalığı, kardiyak ritim bozukluğu, hiperlipidemi (HL) varlığı sorgulandı. Sigara ve alkol tüketimi, kadın olgularda OKS kullanımı değerlendirildi. Vücut kitle indeksleri (VKİ)  $\text{kg/m}^2$  formülü ile hesaplandı.

Tüm hastalardan detaylı bir başağrısı anamnezi alındı. Başağrısı öykü süresi, atak sıklığı, atak süresi, ağrı tipi, tetikleyici faktörler, prodromal belirtiler, aura olup olmaması, eşlik eden semptomlar (fotofobi, fonofobi, osmofobi, bulantı, kusma) ve kullanılan medikal tedavi belirlendi. Başağrısı şiddetini değerlendirmede vizüel analog skala (VAS) kullanıldı. Öykü özellikleri göz önüne alınarak IHS (54) kriterlerine göre migren alt tiplerinden uygun tanı konuldu.

Çalışmaya alınan bireylerin ayrıntılı fizik ve nörolojik muayeneleri yapıldı. Migren ve kontrol grubundaki olgulardan tam kan sayımı, ayrıntılı biyokimyasal değerlendirme, lipid profili ve homosistein düzeyleri istendi. Subklinik infarkt ve/veya beyaz cevher lezyonunun varlığı ve lokalizasyonu hakkında bilgi edinmek için kraniyal MRG'ı çekildi.

Psikiyatrik değerlendirmeler Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D), Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği (HAM-A) ve Maudsley Obsesif Kompulsif Soru Listesi (MOKSL) kullanılarak yapıldı. Bu ölçekler Psikiyatri Ana Bilim Dalı'nda görevli K.D. tarafından uygulandı. Değerlendirmeler



sonunda ölçek skorları yüksek olan olgular ayrıntılı psikiyatrik muayene ve gerekirse tedavi ve takipleri için psikiyatri polikliniğine yönlendirildi.

### **Kranial MRG incelemeleri:**

Tüm hastaların kranial MRG incelemeleri 0.2 Tesla Sigma Profile I (0.2T; G.E. Medical Systems, Milwaukee, Wisc., USA) MRG cihazı ile standart kafa koili kullanılarak yapılmıştır. Spin eko T1 ağırlıklı aksiyel, sagittal; T2 ağırlıklı aksiyel ve FSEIR sekansında koronal kesitler elde edilmiştir. Subklinik infarktlar ve BCL Radyoloji Ana Bilim Dalı'ndan C.A. tarafından sınıflandırılmıştır.

*İnfarkt* daha önceki çalışmalara uygun olarak belli bir vasküler dağılıma uyan, kitle etkisi oluşturmeyen parankimal defekt olarak tanımlandı (17). Tüm sekanslarda BOS ile izointenstir. Supratentoryal yerleşimli ise FLAIR görüntülerde hiperintens "rim" ile çevrilidir. *Virchow-Robin aralıkları*; hiperintens kenar olmaması, lokalizasyon şekil ve boyut özellikleri ile infarktlardan ayırt edildi (160). İnfarktların sayısı, lokalizasyon ve boyutu kaydedildi.

*Beyaz cevher lezyonları* T2 ağırlıklı ve FLAIR görüntülerde hiperintens, T1 ağırlıklı sekanslarda izo- veya hipointens fokal lezyon olarak tanımlandı. Periventriküler beyaz cevher lezyonları (PBCL) üç alanda (frontal ve posterior hornlar, lateral bandlar) değerlendirildi. Derin beyaz cevher lezyonları (DBCL) da lob lokalizasyonu, sayısı ve boyutuna göre sınıflandırıldı.

### **Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D):**

Hamilton tarafından 1960 yılında geliştirilmiştir. Hastada depresyonun düzeyini ve şiddet değişimini ölçer. Klinisyen tarafından görüşme bilgi ve izlenimlerine dayalı olarak derecelendirilen 17 maddelik bir ölçektir. HAM-D ilk kez hastanede yatan hastalar için geliştirilmiş olduğu için daha çok depresyonun melankolik ve fiziksel semptomları üzerinde durur. Ölçeğin uykuya dalma güçlüğü, gece yarısı uyanma, sabah erken uyanma, somatik semptomlar, genital semptomlar, zayıflama ve içgörü ile ilgili maddeleri 0–2, diğer maddeleri 0–4 arasında derecelendirilmiştir. Derecelendirmede, her belirti için ayrıca belirlenmiş, 0'dan 4'e kadar gidebilen bir puanlama kullanılmaktadır. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (161).

### **Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği (HAM-A):**

Hamilton (1959) tarafından geliştirilen bu ölçek bireylerde anksiyete düzeyini ve belirti dağılımını belirlemek, şiddet değişimini ölçmek amacıyla hazırlanmıştır. Son 72 saat içindeki anksiyete düzeyini değerlendirmek üzere kullanılır. Hem ruhsal hem bedensel belirtileri sorgulayan 14 maddeden oluşur. Derecelendirme her belirti için ayrıca belirlenmiş, 0 (yok) ile 4 (çok şiddetli) arasında bir puanlama yardımıyla yapılmaktadır. Ölçeğin toplam puanı 0-56 arasında değişmektedir. Türkiye’de yapılan çalışmada kesme puan hesaplanmamıştır. Ölçeğin 1,2,3,5,6. maddelerinin puanlarının toplanmasıyla “psişik puanı”, geri kalan maddelerinin toplanmasıyla da “somatik puanı” hesaplanmaktadır. Ayrıca tüm maddelerden toplam puan elde edilmektedir. Türkçeye uyarlama, geçerlik ve güvenirlik çalışması Yazıcı ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (162).

### **Maudsley Obsesif Kompulsif Soru Listesi (MOKSL):**

Obsesif kompulsif belirtilerin türü ve yaygınlığını ölçmeyi amaçlayan, psikiyatrik hastalarda ya da sağlıklı bireylerde kullanılabilen kendini bildirim türü bir ölçektir. Toplam 37 madde ve 4 alt ölçekten oluşmaktadır. Doğru ve yanlış seçeneklerinden birinin işaretlenmesiyle yanıtlanır. Doğru yanıtı 1 puan, yanlış yanıtı 0 puandır. Toplam, her maddenin puanı toplanarak elde edilir. Ölçek yalnızca belirti taraması yönünden değerlendirme sağlarken, hastalık şiddetini ölçmek amacıyla değildir. Ölçeğin Türkçeye uyarlama çalışması Erol ve Savaşır tarafından yapılmıştır (163).

### **İstatistiksel analiz**

Veriler SPSS 15.0 paket programında tanımlayıcı istatistik, ki-kare, bağımsız iki grup t testi ve Kruskal-Wallis testi ile analiz edildi.  $P < 0.05$  anlamlı kabul edildi. Veri sunumu; sayı, yüzde değerler, ortalama, standart sapma, en küçük-en büyük değerler kullanılarak yapıldı

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya 98'i kadın (%79.7), 25'i erkek (%20.3) olmak üzere migren tanısı koyulan toplam 123 hasta alındı. Hasta grubunun yaş ortalaması  $37.0 \pm 9.7$  (19-60) yıl idi. Kontrol grubu yaş ortalaması  $36.5 \pm 10.0$  (20-60) yıl olan 85'i kadın (%74.6), 29'u erkek (%25.4) toplam 114 kişiden oluşmaktaydı. Ortalama yaş ve cinsiyet açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ).

Hastaların 3'ü (%2.4) eğitimsiz, 1'i (%0.8) hiç okula gitmemiş fakat okuyamaz, 43'ü (%35) ilkokul, 10'u (%8.1) ortaokul, 29'u (%23.6) lise, 37'si (%30.1) üniversite mezunu idi. Kontrol grubundaki kişilerin 1'i (%0.9) eğitimsiz, 32'si (%28.1) ilkokul, 10'u (%8.8) ortaokul, 40'ı (%35.1) lise ve 31'i (%27.2) üniversite mezunu idi. Gruplar arasında eğitim durumu açısından anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ).

Hasta grubunda 60 (%48.8) ev hanımı, 14 (%11.4) işçi/serbest meslek, 10 (%8.1) emekli, 28 (%22.8) memur bulunmaktaydı. Kontrollerin 43'ü (%37.7) ev hanımı, 21'i (%18.4) işçi/serbest meslek, 5'i (%4.4) emekli, 31'i (%27.2) memur idi. Hasta grubunda 11 (%8.9), kontrol grubunda ise 14 (%12.3) kişi herhangi bir işte çalışmıyordu. Gruplar arasında meslek dağılımı açısından anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ).

Medeni duruma bakıldığında hasta grubunda 97 kişi (%78.9) evli, 26 kişi (%21.1) bekârdı. Kontrol grubunda ise 90 (%78.9) evli, 24 (%21.1) bekâr vardı. İki grup arasında medeni durum açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.987$ ).

Araştırmadaki hasta ve kontrol gruplarının bazı değişkenlerle karşılaştırılması yapıldığında;

Migren hastalarında OKS kullanım oranı, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı ( $p=0.016$ ). Ailesinde migreni bulunanlarda migren görülme oranı, ailesinde migren görülmeyenlere göre yüksek düzeydeydi. Bu oran istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ( $p=0.009$ ).

Migren tanısı alan grupta aktif sigara kullanımı, kilolu/obez olma gibi değişkenlerin oranı daha yüksek bulunmuştur. Fakat iki grup arasında VKİ ve sigara

kullanımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Ayrıca migren grubunda alkol tüketimi ve DM tanısı daha az olmakla birlikte fark anlamlı değildir.

Hasta ve kontrol grubu arasındaki klinik ve demografik özellikler Tablo 23’de özetlenmiştir.

**Tablo 23. Migren ve kontrol grubunun klinik ve demografik özelliklerinin dağılımı**

Özellikler	Migren Grubu (n=123)	Kontrol Grubu (n=114)	Ki-kare testi (p)
Yaş, ortalama $\pm$ SD	37.0 $\pm$ 9.7	36.5 $\pm$ 10.0	0.702
Cinsiyet (%)			
Kadın	79.7	74.6	0.348
Erkek	20.3	25.4	
Medeni durum (%)			
Evli	78.9	78.9	0.987
Bekar	21.1	21.1	
Eğitim seviyesi (%)			
Düşük	46.3	37.7	0.179
Yüksek	53.7	62.3	
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )			
Zayıf/Normal	43.9	45.6	0.791
Kilolu/Obez	56.1	54.4	
Sigara kullanımı (%)			
İçmeyen/Bırakmış	72.4	75.4	0.590
Halen kullanmakta	27.6	24.6	
Alkol kullanımı (%)			
Var	5.7	11.4	0.114
Yok	94.3	88.6	
DM (%)	3.3	3.5	0.913
HT (%)	11.4	11.4	0.996
Hiperlipidemi (%)	21.1	21.1	0.987
OKS kullanımı	42.9	25.9	<b>0.016</b>
Aile öyküsü			
Migren	36.6	21.1	<b>0.009</b>

OKS: Oral kontraseptif

Migren grubunda 91 (%74) kişide aurasız migren görülürken, 32’sinde (%26) auralı migren mevcuttu. Başağrısı süresi ortalama 11.8  $\pm$  8.1 yıldır (en kısa:1, en uzun:40). Atak süresi ortalaması ise 25.9  $\pm$  14.4 saat (en kısa: 4, en uzun: 48) olarak bulunmuştur. Migren atak sıklığı dağılımına bakıldığında olguların 47’sinin (%38.2) haftada 1-2, 66’sının (%53.7) ayda 1-2 ve 10’unun (%8.1) ise yılda birkaç kez atak geçirdikleri saptandı. Zonklayıcı karakterde ağrı tipi 106 hasta (%76.8) tarafından

tanımlandı. Birden fazla ağrı tipi olan hasta sayısı 15 (%12) idi. Hastaların 87'sinde başağrısı çoğunlukla unilateraldi. Prodromal belirtiler 92'sinde (%74.8) mevcut olup dağılımı Tablo 24'de gösterilmektedir.

**Tablo 24. Migren hastalarındaki prodromal belirtilerin dağılımı**

Prodrom belirtileri	Görüldüğü hasta sayısı	%
Aşırı duyarlılık, tepkisellik, depresif duygu durumu	22	17.8
Durgunluk, donukluk, konsantrasyon güçlüğü, dikkat azlığı	34	27.6
Kelime bulma güçlüğü, konuşurken yavaşlama	18	14.6
Artmış ışık, ses, koku duyarlılığı	31	25.2
Esneme, uyuma isteği	24	19.5
Halsizlik	44	35.7
Açlık, tatlı yeme isteği, iştah artışı veya iştahsızlık	29	23.5

Migrenlilerin 115'inde (%93.5) bulantı, 53'ünde (%43.1) kusma, 117'sinde (%95.1) fotofobi, 116'sında (%94.3) fonofobi ve 42'sinde (%34.1) ise osmofobinin başağrısına eşlik ettiği tespit edildi.

Hastaların VAS skor ortalaması  $6.5 \pm 1.4$  idi. Migrenlilerin 113'ünde (%91.9) tetikleyici herhangi bir faktörün olduğu görüldü. Bulgulara göre bu faktörlerin başında stres gelmekteydi (%27.5) (Tablo 25).

**Tablo 25. Migren ataklarını tetikleyen faktörlerin dağılımı**

Tetikleyen faktörler	Görüldüğü hasta sayısı	%
Stres	82	66.6
Menstruasyon	39	31.7
Uykusuzluk	51	41.5
Öğün atlama, açlık	57	46.3
Bazı yiyecek ve içecekler (çay, kahve, çikolata v.b.)	17	13.8
Dıştan gelen duysal uyarılar (parlak ışık, keskin kokular)	34	27.6
Hava değişimi	18	14.6

Çalışma ve kontrol grubundakilerin hiçbirinde geçici iskemik atak ve/veya inme öyküsü yoktu. Nörolojik muayenelerinde de bu durumu telkin eden herhangi bir anormallik tespit edilmedi.

Kranial MRG'larda migreni olanlarda DBCL görülme oranı kontrol grubuna göre yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ( $p=0.003$ ). Migren grubunda PBCL kontrol grubuna göre daha yüksek oranda görülmesine rağmen aralarında istatistiksel anlamlılık görülmedi. Kranial MRG'de 20 kişide toplam 50 infarkt alanı saptandı. İnfarkt boyutları 2 ile 17 mm arasında değişmekteydi. Her iki grupta da subklinik infarkt görülme oranı benzer olup, istatistiksel olarak anlamlı farklılık da saptanmadı. Kranial MRG sonuçlarının migren ve kontrol grubuna göre dağılımları Tablo 26'da verilmiştir.

**Tablo 26. Migren ve kontrol grubundaki subklinik infarkt ve BCL dağılımlarının karşılaştırılması**

Lezyon tipi	Migren Grubu (n=123)	Kontrol Grubu (n=114)	p*
Subklinik infarkt (%)	8.1	8.9	0.827
PBCL (%)	7.3	2.7	0.107
DBCL (%)	9.8	0.9	<b>0.003</b>

\*: Ki-kare testi, PBCL: Periventriküler beyaz cevher lezyonları, DBCL: Derin beyaz cevher lezyonları

Aurasız migreni olan hastalarda, auralı migreni olan hastalara göre, Kranial MRG'de DBCL, PBCL ve infarkt görülme oranı daha yüksek saptandı. Fakat istatistiksel anlamlılık sadece DBCL'da tespit edildi ( $p < 0.05$ ) (Tablo 27).

**Tablo 27. Hasta grubunda MRG'de saptanan lezyonların migren tiplerine göre dağılımlarının karşılaştırılması**

Lezyon tipi	Auralı migren (%)	Aurasız migren (%)	p*
Subklinik infarkt	6.3	8.8	0.827
PBCL	3.1	8.8	0.107
DBCL	9.4	9.9	<b>0.003</b>

\*: Ki-kare testi, PBCL: Periventriküler beyaz cevher lezyonları, DBCL: Derin beyaz cevher lezyonları

Triptan kullanan hastalarda (%10.6) MRG sonucunda subklinik infarkt görülme sıklığı, kullanmayanlara göre (%2.6) yüksek olarak saptandı. Bu oran istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.102$ ). Yine triptan kullananlarda (%16.5), MRG'da BCL'nin görülme oranı, triptan kullanmayanlara göre (%15.8) yüksek düzeydeydi. Ancak bu oran da istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.925$ ).

Ergotamin kullananlarda (%10.9), MRG'de görülen subklinik infarkt oranı, ergotamin kullanmayanlara göre (%5.9) yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.310$ ). Beyaz cevher lezyonlarının görülme oranı, ergotamin kullanan hastalarda (%20.0), kullanmayanlara göre (%13.2) yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.312$ ).

Subklinik infarkt olan araştırma grubunun yerleşim yerlerine bakıldığında; %14.3'ü anterior dolaşım, %38.1'i posterior dolaşım, %9.5'i bazal gangliyada ve %38.1'i ise korona radiata/sentrum semiovale de tespit edilmiştir. Migrenli hastalarda subklinik infarkt %54.5 oranıyla en sık posterior dolaşımında yerleşirken, kontrol grubunda ise %40.0 oranıyla en sık korona radiata/sentrum semiovale de yerleştiği tespit edilmiş, ancak yerleşim yeri bakımından istatistiksel fark saptanmamıştır ( $p=0.231$ ). Yerleşim yerlerindeki infarkt sayılarına bakıldığında ise, migrenli vakalarda, kontrol grubuna göre infarkt sayısı ortalaması daha düşük olmasına rağmen istatistiksel fark saptanmamıştır ( $p=0.331$ ).

Periventriküler beyaz cevher lezyonlarının yerleşim yeri, migren (%72.7) ve kontrol grubunda (%100) en sık frontal horn'da görüldü ve aralarında istatistiksel fark saptanmadı ( $p=0.308$ ).

Derin beyaz cevher lezyonlarının lokalizasyonlarını incelediğimizde migren hastalarında en sık pariyetal lob (%69.2) yerleşimi görülürken, kontrol grubunda ise frontal lobda (%100) yerleşim gösterdiği belirlenmiştir. Ancak yerleşim yeri bakımından istatistiksel fark saptanmamıştır ( $p=0.260$ ). Saptanan lezyonların gruplara ve yerleşim yerlerine göre dağılımı Tablo 28'de verilmiştir.

**Tablo 28. Kontrol ve Migren grubunda görülen lezyonların yerleşim yerlerine göre dağılımları**

Lokalizasyon	Migren grubu (%) (n=123)	Kontrol grubu (%) (n=114)	p
<b>Subklinik infarkt</b>			
Anterior/Karotid dolaşım	1 (0.8)	2 (1.8)	0.231
Posterior dolaşım	6 (4.9)	2 (1.8)	
Bazal ganglia	-	2 (1.8)	
Korona radiata/Sentrum semiovale	4 (3.2)	4 (3.5)	
<b>Periventriküler beyaz cevher lezyonları</b>			
Fontal horn	8 (6.5)	3 (2.6)	0.308
Posterior horn	3 (2.4)	-	
Lateral bandlar	-	-	
<b>Derin beyaz cevher lezyonları</b>			
Frontal lob	3 (2.4)	1 (0.9)	0.260
Temporal lob	-	-	
Pariyetal lob	9 (7.3)	-	
Oksipital lob	1 (0.8)	-	

Migren hastalarında total kolesterol, HDL, LDL ve homosistein değerlerinin ortalaması kontrol grubuna göre yüksek; glukoz, VLDL ve trigliserid değerlerinin ortalaması ise düşük saptanmış olup, bu ortalamalar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Hasta grubu ile kontrol grubuna ait biyokimyasal parametreler Tablo 29'da verilmiştir.



**Tablo 29. Migren hastaları ve kontrol olgularında biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması**

	Migren grubu Ortalama ± SD	Kontrol grubu Ortalama ± SD	p*
Glukoz (açlık)( mg/dl)	86.5 ± 8.8	87.8 ± 13.9	0.402
Total kolesterol (mg/dl)	195.0 ± 37.9	188.7 ± 40.8	0.218
HDL (mg/dl)	55.7 ± 11.1	54.8 ± 11.8	0.561
LDL (mg/dl)	117.1 ± 32.1	111.4 ± 33.4	0.184
VLDL (mg/dl)	21.6 ± 11.8	22.6 ± 12.4	0.527
Trigliserid (mg/dl)	108.3 ± 59.4	113.3 ± 62.0	0.527
Homosistein (µmol /L)	9.7 ± 3.9	9.0 ± 3.3	0.147

\*: Bağımsız iki grup t testi

Hasta ve kontroller HAM-D, HAM-A ve MOKSL skorları açısından karşılaştırıldığında, tüm ölçeklerde migren hastalarındaki puan ortalaması kontrol grubuna göre yüksek bulundu. MOKSL skoru dışında hepsinde istatistiki anlamlılık tespit edildi ( $p < 0.05$ ). Araştırma grubunun bazı psikiyatrik ölçeklere göre karşılaştırılması Tablo 30'da gösterilmiştir.

**Tablo 30. Migren hastaları ile kontrol grubunun psikiyatrik ölçeklere göre karşılaştırılması**

	Migren grubu Ortalama ± SD	Kontrol grubu Ortalama ± SD	p*
HAM-D	10.1 ± 6.1	4.4 ± 3.1	0.000
HAM-A			
Toplam Skor	10.2 ± 6.3	4.5 ± 3.6	0.000
Psişik Skor	4.7 ± 3.3	1.9 ± 2.0	0.000
Somatik Skor	5.4 ± 3.5	2.6 ± 2.1	0.000
MOKSL skoru	14.6 ± 6.7	14.0 ± 6.9	0.461

\*: Bağımsız iki grup t testi, HAM-D: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği, HAM-A: Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği, MOKSL: Maudsley Obsesif Kompulsif Soru Listesi

Hasta grubunda migren başağrısı atak sıklığına göre HAM-D, HAM-A ve MOKSL skorları değerlendirildiğinde tüm ölçeklerde haftada 1-2 kez başağrısı atağı geçirenlerin puan ortalaması ayda 1-2 kez veya yılda birkaç kez başağrısı atağı geçirenlere kıyasla daha yüksekti. Ancak bu değerler istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bulunmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo31).

**Tablo 31. Psikiyatrik ölçek skor ortalamalarının migren atak sıklıklarına göre karşılaştırılması**

Migren atak sıklığı	HAM-D	HAM-A	MOKSL
Haftada 1-2 kez	10.6 ± 5.5	10.6 ± 5.7	15.06 ± 6.8
Ayda 1-2 kez	9.7 ± 6.7	9.9 ± 6.9	14.8 ± 6.7
Yılda birkaç kez	9.8 ± 4.6	10.0 ± 5.3	11.2 ± 6.3
p*	0.54	0.63	0.17

\*: Kruskal-Wallis testi, HAM-D: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği, HAM-A: Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği, MOKSL: Maudsley Obsesif Kompulsif Soru Listesi

## 5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Migren olgularında subklinik inme, BCL sıklığının incelendiği ve psikiyatrik bozuklukların birlikteliğinin araştırıldığı çalışmamızda migrenlilerde DBCL görülme oranı anlamlı şekilde yüksek saptandı. Fakat migren tanısı alan grupta PBCL kontrol grubuna göre daha yüksek oranda görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Migren ve kontrol grubunda subklinik infarkt görülme oranları benzer olup, istatistiksel olarak anlamlı farklılık da saptanmadı. Migrenli hastalarda subklinik infarktın en sık posterior dolaşımında yerleştiği tespit edildi. Ancak yerleşim yeri bakımından istatistiksel fark saptanmadı. Aurasız migreni olan hastalarda auralı migreni olan hastalara göre, kranial MRG'da DBCL, PBCL ve subklinik infarkt görülme oranı daha yüksek saptandı. Fakat istatistiksel anlamlılık sadece DBCL'de tespit edildi. Akut migren tedavisinde yeri olan triptan ve ergotamin kullanımı dikkate alındığında gerek subklinik infarkt gerekse BCL görülme sıklığı istatistiksel anlamlılığa ulaşmamakla birlikte daha yüksek bulundu.

Psikiyatrik komorbiditeyi değerlendirmeye yönelik her iki grup HAM-D, HAM-A ve MOKSL skorları açısından karşılaştırıldığında, tüm ölçeklerde migren hastalarındaki puan ortalaması daha yüksekti. MOKSL skoru dışında hepsinde istatistiki anlamlılık tespit edildi. Migren atak sıklığına göre HAM-D, HAM-A ve MOKSL skorları değerlendirildiğinde; sık başağrısı atağı geçirenlerin (haftada 1-2 kez) puan ortalaması istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber yüksek saptandı.

Migren, şiddetli başağrısı atakları, otonom ve nörolojik semptomlar ile karakterize oldukça sık görülen nörovasküler bir hastalıktır (45).

Komorbidite terimi, bir bireyde iki ayrı hastalığın tesadüf dışı bir ilişki sonucu birlikte görülmesi anlamında kullanılmaktadır (3). Komorbidite ayırıcı tanıyı güçleştirir, yaşam kalitesini bozar, tedavi rejimine uyumu etkiler, tedavi seçeneklerinde sınırlamalara yol açar ve indeks hastalığın gidişini değiştirerek bazı vakalarda kronikleşmesine neden olur (35). Migrenin farklı hastalıklarla komorbiditesi bildirilmiştir. Bunlardan bazıları; inme, BCL, epilepsi, psikiyatrik rahatsızlıklar (depresyon, anksiyete, mani, panik atak v.b.), astım, alerji, PFO, Mitral valv prolapsusu gibi nörolojik, psikiyatrik, vasküler ve kardiyak kökenli hastalıklardır (4,128).

Hem migren hem inme fokal nörolojik bozukluklar, başağrısı ve serebral kan akımı değişikliklerine yol açabilen nörolojik hastalıklardır. Son yirmi yıl içinde yapılan çalışmalarda oldukça ciddi düzeyde migren ve iskemik inme arasındaki ilişki üzerinde durulmaktadır. Olgu kontrollü çalışmalarda, 45 yaş altı auralı migren öyküsü olan kadınlarda 3.8-8.4 oranında artmış inme riski saptanmıştır. Migren ve diğer inme risk faktörleri arasındaki ilişki göz önüne alındığında sigara içimiyle risk 3 kat, oral kontraseptif kullanımıyla 4 kat artmaktadır (5-7). Onbir olgu-kontrol ve 3 kohort çalışmasını inceleyen metaanaliz sonuçlarına göre; migren iskemik inme riskini iki kattan daha fazla artırmaktadır. Ayrıca OKS kullananlar, kullanmayanlara oranla sekiz kat daha yüksek inme riskine sahiptir (131). Otuz dokuz binden fazla 45 yaş ve üzeri sağlıklı kadının ortalama 9 yıl süreyle izlendiği Kadın Sağlığı Çalışması'nda migreni olmayan kadınlara oranla auralı migreni olan kadınlarda 1.7 kat artmış inme riski saptanmıştır. Bu risk artışı en belirgin olarak 45-55 yaşları arasında izlenmiştir (rölatif risk 2.25). Aurasız migrenin ise risk artışıyla ilişkisi gösterilememiştir (8). Bir diğer prospektif çalışmada 55 yaş ve üzeri 12000'den fazla kadın ve erkek olgu değerlendirilmiş, migrenlilerde 1.8 kat artmış iskemik inme riski bildirilmiştir (9).

Migren, subklinik vasküler beyin lezyonlarıyla da ilişkilendirilmiştir (7). Migren hastalarındaki kranial MRG çalışmaları, serebral beyaz cevherde özellikle T2 ağırlıklı görüntülerde fokal hiperintens küçük lezyonlar ortaya çıkarmıştır. İzole veya multipl hiperintens BCL'ları; serebral hemisferde unilateral veya bilateral olarak, frontal, pariyetal bölgelerde, sentrum semiovale ve periventriküler alanda saptanabilir (164). Literatüre bakıldığında migren hastalarındaki BCL sıklığı %12 ile %46 aralığında oldukça değişkenlik göstermektedir (14-16,169,170). BCL'nin kaynağı ve doğası henüz belli değildir. Fakat migren olgularındaki bu serebral görünümünün özellikle auralı migren ataklarının karakteristiği olan tekrarlayan serebral oligemiyi takiben gelişen küçük infarktların yansıması olabileceği düşünülmektedir (164).

Igarashi ve arkadaşları, 91 migren hastası ve 98 sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırdıkları çalışmalarında, migrenlilerin %29.4'ünde BCL bulmuşlardır. Kontrol grubunda BCL sıklığı %11.2 dir. MRG anormalliklerinin insidansı ile

ergotamin tüketimi, migren alt tipi, başağrısı şiddeti, süresi ve atak sıklığı arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır (166).

Pavese ve arkadaşları, 83'ü aurasız, 46'ı auralı migrene sahip 129 hastayı değerlendirmiş ve %19.3'ünün çoğunlukla derin beyaz cevherde lokalize, T2 ağırlıklı görüntülerde BCL sahip olduğunu bildirmiştir. Bulgular migren tipinden bağımsız olup; yaş, cinsiyet, hastalık süresi veya başağrısı atak sıklığı ile BCL varlığı arasında herhangi bir korelasyon bulunmamıştır (15). Cooney ve arkadaşları tarafından yapılan retrospektif çalışmada, BCL'ları 185 migren hastasının %6'ında saptanmıştır (165).

Gözke ve arkadaşları, yaşları 19-53 arasında değişen 45 migrenlide hastasında (43 kadın, 2 erkek) kranial MRG anormalliklerinin sıklığını araştırmışlardır. Ayrıca bu anormalliklerin migren ataklarının süresi, sıklığı ve tipi ile ilişkisini incelemişlerdir. Bu 45 hastanın 20 inde auralı, 25 inde aurasız migren mevcuttur. Kranial MRG de olguların 13'ünde (%28.8) BCL bildirilmiştir ve auralı migrenli hastalarda (%40) aurasız migrenlilere (%20) oranla anlamlı olarak daha yüksek sıklıkta saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Aylık başağrısı atak sıklığı arttıkça, BCL saptanan hasta sayısının da arttığı tespit edilmiştir. Her ne kadar BCL olan hastalarda migren başağrısı ortalama süresi daha uzun olsa da, fark anlamlı değildir (167).

Intiso ve arkadaşları, 102 migren hastası (77 kadın, 25 erkek, yaş ortalaması  $33.8 \pm 11.1$ ) ve 94 sağlıklı kontrol grubu (70 kadın, 24 erkek, ortalama yaş  $33.2 \pm 10.8$ ) ile bir çalışma yürütmüştür. Migrenlilerin %26.4'ünde, kontrol grubunun %6.3'ünde kranial MRG'de BCL saptamıştır. BCL olan ve olmayan migren hastaları arasında antimigren tedavi ve başağrısı atak sıklığı açısından anlamlı fark bulunmamıştır (164).

Swartz ve arkadaşlarının, 1991–2001 yılları arasında yapılan yedi retrospektif olgu-kontrol çalışmasını inceledikleri metaanalizde, migrensiz olgulara göre migrenli olgularda BCL görülme riski yaklaşık dört kat daha yüksektir. Serebrovasküler risk faktörü taşımayan genç olgularda dahi bu artmış risk gösterilmiştir (138).

Bizim çalışmamızda migren olgularının %16.9'unda BCL tespit edildi. Kranial MRG'lerinde migreni olanlarda DBCL görülme oranı kontrol grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ( $p=0.003$ ). Migren tanısı alan grupta PBCL kontrol grubuna göre daha yüksek oranda görülmesine rağmen aralarında istatistiksel

anlamlılık görülmedi. Triptan veya ergotamin kullanımıyla BCL varlığı arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı. Aurasız migreni olan hastalarda, auralı migreni olan hastalara göre, kranial MRG'de DBCL ve PBCL görülme oranı daha yüksek saptandı. Fakat istatistiksel anlamlılık sadece DBCL'de tespit edilmiştir ( $p<0.05$ ). Bu sonuç literatür bilgisiyle çelişmekle beraber, auralı migren hasta sayısının yetersiz olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Subklinik infarkt, geçici iskemik atak dahil klinik inme öyküsü, nörolojik semptom ve bulgu olmaksızın BT veya MRG ile doğrulanmış vasküler kaynaklı serebral parankimal defekt varlığı olarak tanımlanır (168). Sağlıklı yaşlı kişilerde MRG'de subklinik beyin infarktlarına sıklıkla rastlanır; kognitif fonksiyonda basamaklı kötüleşme ve yüksek demans riski ile birliktelik gösterir. Subklinik beyin infarktları ve BCL'lerinin her ikisi de takiben gelişecek inme riskini artırır (18,19).

Kruit ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen toplum temelli çalışma, bazı migren hastalarının subklinik infarkt açısından yüksek risk altında olduğunu göstermiştir. Çalışmaya 161 auralı migren, 134 aurasız migren hastası ve 140 sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir. Migren hastaları ve kontrol grubu arasında genel infarkt prevalansı yönünden anlamlı bir fark saptamamışlardır (%8.1 vs. %5.0;  $p=0.23$ ). Ancak, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serebellar alandaki subklinik infarktlar, özellikle ayda birden fazla atak geçiren ve auralı migreni olan olgularda daha sıktır. PBCL yükü bakımından migren hastaları ve kontrol grubu arasında fark yoktur. Fakat DBCL kadın migren hastalarında kontrol grubuna oranla anlamlı yüksek tespit edilmiştir. Auralı ve aurasız migren hastalarında BCL riski benzer bulunmuştur. Triptan alımı ile subklinik lezyon riskinde artış görülmezken, OKS kullanımı DBCL riskini daha da yükseltmiştir. Bu çalışmanın sonuçları, migrenle ilişkili inmede tutulan sahanın özellikle posterior dolaşım tarafından beslenen beyin parankimi olduğu hipotezini desteklemektedir (17).

Bizim çalışmamızda, migren ve kontrol grubunda subklinik infarkt görülme oranı benzer bulundu, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (%8.1 vs. %8.7;  $p=0.827$ ). Subklinik infarkt lezyonları ile migren alt tipi, ergotamin veya triptan kullanımı arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi.

Migren prevalansının yüksek olduğu göz önünde tutulacak olursa, migren veya alt tiplerinden birinin subklinik infarkt ve/veya beyaz cevher lezyonları için bağımsız

bir risk faktörü olduğunu bilmek önemlidir. Çünkü her iki tip lezyon artmış inme riski, kognitif etkilenme ve azalmış fiziksel fonksiyonla ilişkilidir (11).

Migren yaşam kalitesini düşürür ve belirgin verimlilik kaybına yol açar. Migrenin getirdiği yükün bir bölümü sıklıkla ona eşlik eden psikiyatrik durumlardan kaynaklanır (169). Ayrıca psikiyatrik komorbiditenin başağrısı hastalarını tedaviye daha dirençli hale getirmesi muhtemeldir. Klinik ve toplum temelli çalışmalar; migren ile major depresyon ve anksiyete bozuklukları (panik atak, OKB, yaygın anksiyete bozukluğu, sosyal fobi) arasında komorbidite varlığını göstermektedir (20-28,30,31).

Migren ve majör depresyon arasındaki ilişki klinik gruplar ve genel popülasyon örneklemelerinde gözlenmiştir (20-22,24,25,150,151). Migrenlilerin %47'inde depresyona rastlanırken, bu oran migreni bulunmayanlarda %17 dir ve hem migren hem de depresyon hayat kalitesini ciddi derecede düşüren hastalıklardır (23). Toplum çalışmalarına göre migren ve depresyon arasındaki ilişki için rölatif risk 2.2 ile 4 arasında değişmektedir (22,27,30,31). Keçeci ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre Türk toplumunda yaşam boyu major depresyon prevalansı migrenli olgularda yaklaşık üç kat daha yüksektir (155). Bir başka araştırmaya göre migreni olmayan olgular ile karşılaştırıldığında migrenlilerin depresyon geliştirme riski üç kattan fazladır (25). Aynı şekilde daha önce migren tanısı olmayan depresyondaki kişilerin depresyonu olmayan olgular ile kıyaslandığında migren geliştirme riski üç kat yüksektir (23). Basit psikiyatrik yakınmaları olan olgularda migren sonrası depresyon oluşumunun altı kat arttığı rapor edilmiştir (26). Migren başağrısı ve depresyon birlikteliği 65 yaş ve üzeri kişilerde de gösterilmiştir (154).

Migren olgularının %30'unda anksiyete bozuklukları ve major depresyon bir aradadır (24). Anksiyete bozuklukları ile migren birlikteliği, klinik ve toplum temelli araştırmaların her ikisinde de gözlenmiştir (20,24,30,31,150). Yaygın anksiyete bozukluğu ve migren arasındaki ilişki için rölatif risk 3.5 ile 5.3 arasında değişmektedir (20,31). Breslau ve arkadaşları, migren hastalarında, kontrol grubuna göre yaygın anksiyete bozukluğunun 4-5 misli, OKB'un beş misli fazla görüldüğünü tespit etmişlerdir (24). Ayrıca migrenlilerin panik ataktan muzdarip olma olasılığı 3-10 kat yüksektir (35).

Kronik migren tanısı konan hastalarda bedensel yakınmalar oldukça sık görülür ve bu yakınmalar anksiyete ve depresyon düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur (170). Bir başka çalışmada, migren hastalarında stres ve anksiyete düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek düzeyde saptanmıştır (171).

Çalışmamızda, migrenlilerdeki depresyon ve anksiyete düzeylerini belirlemek üzere hasta ve sağlıklı kontrol grubuna HAM-A, HAM-D ölçeklerini uyguladık. Daha önce yapılan araştırmalarla uyumlu olarak depresyon ve/veya anksiyete skorları migren olguları lehine anlamlı yüksek saptandı (27, 152, 154, 172).

Zwart ve arkadaşları, 20 yaş ve üzeri 50000 den fazla kişinin dahil edildiği çalışmalarında migren, migren dışı baş ağrısı ve baş ağrısı atak sıklığı ile depresyon ve anksiyete hastalıkları arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Psikiyatrik değerlendirme Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HADÖ) kullanılarak yapılmıştır. Genel olarak migreni olan kişilerin kontrol grubuna kıyasla depresyon (rölatif risk 2.7) veya anksiyete bozukluklarına (rölatif risk 3.2) sahip olma riski daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca, baş ağrısı sıklığı arttıkça depresyon ve anksiyete hastalıklarının olasılık oranının arttığı saptanmıştır (27).

Hung ve arkadaşları, majör depresyon hastaları üzerine migren etkisini inceledikleri çalışmalarında anksiyete, depresyon ve fiziksel semptomları değerlendirmek için üç psikiyatrik ölçek kullanmıştır. Bunlar; HAM-D, Beck Depresyon Envanteri ve HADÖ'dir. Hem kronik migren hem epizodik migren grubundaki hastaların her üç psikometrik ölçek üzerinden aldıkları toplam puan migreni olmayan grupla karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur (172).

Birincil baş ağrıları ve depresif hastalık birlikteliğinin irdelendiği bir araştırmada, HAM-A ve HAM-D ölçek skorları, migrenlilerde baş ağrısı olmayan kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur (152).

Akhan ve arkadaşları, migrenli hastalarda görülebilecek ruhsal durumları araştırmak için, 20 migrenli hastaya Belirti Araştırma Ölçeği (SCL-90), HAM-A, HAM-D ve MOKSL uygulamıştır. Migren hasta grubunda, sağlıklı kontrol grubuna oranla daha yüksek anksiyete, depresyon, somatizasyon ve obsesyon-kompulsiyon puanları olduğu saptanmıştır (173).

Klinik çalışmalarda sadece baş ağrısı şiddeti değil, baş ağrısı sıklığı da depresyon ve anksiyete bozuklukları ile bağlantılı gibi görünmektedir (27,152).



Başığrsısı atak sıklığı ve ruhsal bozukluklar arasındaki ilişki yaşlı popülasyonda da gösterilmiştir (154). Biz çalışmamızda hasta grubunda migren atak sıklığına göre HAM-D, HAM-A ve MOKSL skorlarını değerlendirdiğimizde istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber tüm ölçeklerde haftada 1-2 kez başığrsısı atağı geçirenlerin puan ortalamasının ayda 1-2 kez veya yılda birkaç kez başığrsısı atağı geçirenlerle kıyasla daha yüksek olduğunu saptadık.

Anksiyete bozuklukları spektrumunda değerlendirilen bir diğere hastalık da OKB'dir ve migren hastalarında gözlenen komorbid durumlardan biri olabilir. Genel topluma kıyasla migren hastalarında daha yüksek sıklıkta ortaya çıkıyor gibi görünmektedir (35). Bizim çalışmamızda obsesif kompulsif belirtileri taramak amacıyla kullanılan MOKSL puan ortalaması, migrenlilerde kontrol grubuna oranla yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Literatüre baktığımızda migren ve OKB birlikteliğine dair bilgiler sınırlıdır. Üniversite öğrencilerinin dahil edildiğı bir çalışmada migren başığrsısının obsesif-kompulsif semptomlardaki artışla ilişkili olduğu bulunmuştur (36). Bununla birlikte MOKSL kullanan bir diğere çalışmada OKB semptomları ve migren başığrsısı arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (174). Çelişkili sonuçlar kullanılan metodoloji farkından ileri geliyor olabilir.

Başığrsısı hastalarında psikiyatrik komorbidite oldukça sık görülen bir durumdur. Komorbid migreni ve mental sağlık bozukluğu olanlarda yaşam kalitesinde kötüye gidiş, aktivitelerde kısıtlanma, iş göremezlik ve mental sağlık hizmetlerinden yararlanma olasılığı daha fazladır. Bu nedenle başığrsısı hastalarının izleminde psikiyatrik değerlendirme önemlidir. Ayrıca migren ve komorbid psikiyatrik hastalık varlığında tedavi planı oluşturulurken her iki hastalığın da göz önünde bulundurulması gerekir (175).

## ÖZET

### Migren Hastalarında Nörolojik ve Psikiyatrik Komorbidite

Migren, farklı nörolojik belirtilerin çeşitli kombinasyonlarda eşlik ettiği, primer epizodik bir baş ağrısı bozukluğudur. Migren; aralarında inme, epilepsi, astım, alerjik durumlar, depresyon ve anksiyete bozukluğunun da bulunduğu birçok nörolojik, sistemik ve psikiyatrik bozuklukla komorbidite gösterir.

Migrenlilerde kranial MRG'de saptanan beyaz cevher lezyonları (BCL) ve subklinik serebral infarkt sıklığının arttığı bildirilmektedir. Olgu serilerinde migren hastalarındaki BCL sıklığı %12 ile %46 olarak bildirilmektedir. Migren ile major depresyon ve anksiyete bozuklukları (panik atak, obsesif-kompulsif bozukluk, yaygın anksiyete bozukluğu, sosyal fobi) arasında komorbidite varlığı rapor edilmektedir.

Bu çalışmanın amacı, migren hastalarında; subklinik infarkt ve BCL sıklığının belirlenmesi; depresyon, anksiyete ile obsesif-kompulsif belirtilerin düzeyi ve migren arasındaki ilişkinin incelenmesi, migren tipi ve atak sıklığının bu ilişkilere etkisinin araştırılmasıdır.

Çalışmaya, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Baş ağrısı Polikliniğinde takip edilen Uluslararası Baş ağrısı Derneği (IHS) kriterlerine göre migren tanısı alan yaşları 19-60 arasında 32 auralı, 91 aurasız toplam 123 hasta ile 114 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Tüm olguların kranial MRG'ı çekildi. Psikiyatrik değerlendirmeler; Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D), Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği (HAM-A) ve Maudsley Obsesif Kompulsif Soru Listesi (MOKSL) kullanılarak yapıldı.

Migren olgularının %16.9'unda BCL tespit edildi. Derin beyaz cevher lezyonu (DBCL) görülme oranı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek bulundu ( $p=0.003$ ). Periventriküler beyaz cevher lezyonu (PBCL) kontrol grubuna göre daha yüksek oranda görülmesine rağmen fark anlamlı değildi. Her iki grupta subklinik infarkt görülme oranı birbirine çok yakındı (%8.1'e karşın %8.7;  $p=0.827$ ). Triptan veya ergotamin kullanımıyla BCL ve subklinik infarkt varlığı arasında herhangi bir korelasyon yoktu. Aurasız migreni olan hastalarda, auralı migreni olanlara göre, kranial MRG'de; DBCL ve PBCL görülme oranı daha yüksek saptandı. Fakat istatistiksel anlamlılık sadece DBCL oranları arasında tespit edildi ( $p<0.05$ ).

Uygulanan her üç psikiyatrik ölçekte migrenlilerdeki ortalama puanlar kontrol grubuna göre yüksekti. Grupların HAM-A ve HAM-D skorları arasındaki farklılıklar anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ). Baş ağrısı sıklığı ile ölçek puan ortalamaları birbirine paralel olarak artmasına rağmen aralarındaki fark anlamlı değildi.

Sonuç olarak, BCL serebrovasküler hastalıklar için risk faktörü ve belirteç olarak öne sürüldüğünden migren hastalarında da varlığı araştırılmalıdır. Migrenlilerde depresyon ve anksiyete düzeyleri yüksek olduğundan hastalarının tedavisinde psikiyatrik bulgular da göz önünde bulundurulmalıdır.

**Anahtar sözcükler:** Beyaz cevher lezyonları, Komorbidite, Migren, Psikiyatrik bozukluklar, Serebral infarkt

## SUMMARY

### Neurologic and Psychiatric Comorbidity in Migraine Patients

Migraine is a primer episodic headache disorder which has been associated with various combinations of different neurological symptoms. There is a number of neurological, systemic and psychological disorders such as stroke, epilepsy, asthma, allergies, depression and anxiety disorder which are comorbid with migraine.

It is reported that white matter lesions and the frequency of cerebral infarct which are determined from cranial MRI, increase in patients with migraine. In a series of cases, the frequency of WML has been reported as 12-46%. Comorbidity has been reported between migraine and major depression and anxiety disorders (panic attack, obsessive compulsive disorder, common anxiety disorders and social phobia).

The aim of this study, in patients with migraine-type headache was to determine the frequency of subclinical infarctions and WML; to analyze the relation between migraine and the level of depression, anxiety and obsessive compulsive symptoms; and finally to examine the effect of the frequency and type of migraine on these disorders.

Totally, 123 patients with migraine and 114 healthy control subjects included in the study. All subjects in the migraine group have been followed by the Headache Polyclinic of the Department of Neurology at Süleyman Demirel University Faculty of Medicine and they were diagnosed with migraine according to the International Headache Society (IHS) criteria. The migraine patients were between 19-60 years of age. Psychiatric evaluations were performed by using Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D), Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A), and Maudsley Obsessive-Compulsive Inventory (MOCI).

White matter lesions (WML) were determined in 16.9% of migraine cases in which the ratio of deep white matter lesions (DWML) were significantly higher than the control group ( $p=0.003$ ). On the other hand, periventricular white matter lesions (PWML) were higher in the migraine group but it was not statistically significant. In both groups, the rate of subclinical infarct was similar (%8.1 vs. %8.7;  $p=0.827$ ). There was no correlation between subclinical infarct and the use of triptan or ergotamine. Both the ratios of DWML and PWML obtained from cranial MRI were higher in patients with aura than the patients without aura. However, the difference was significant only in the patients with DWML.

According to all three psychiatric scales, the mean scores in the migraine patients were higher than in the control group. The differences in HAM-A and HAM-D scores of the groups were statistically significant ( $p<0.05$ ). Despite; the obtained scores according to these scales have been increased in paralel to the headache frequency, the difference between them was not significant statistically.

In conclusion, since it is shown to be a symptom as well as a risk factor for cerebrovascular diseases, the existence of WML should be investigated in migraine patients. Moreover, the psychiatric findings should also be evaluated in migraine patients since the depression and anxiety levels are high among them.

**Keywords:** White matter lesions, Comorbidity, Migraine, Psychiatric disorders, cerebral infarct

## KAYNAKLAR

1. Silberstein, S.D., R.B. Lipton, and P.J. Goadsby. Klinik Uygulamada Başağrısı. (Martin Dunitz Ltd. Londra, 2002) Türkçe ed.:Ertaş M, Akman-Demir G. Yelkovan Yayınları, 2004; 1-113.
2. Siva A. Başağrısı epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri Nöroloji* 2003; 1(2):94-7.
3. Feinstein A. The pre-therapeutic classification of comorbidity in chronic disease. *J Chronic Dis* 1970; 23:455-68.
4. Scher AI, Bigal ME, Lipton RB. Comorbidity of migraine. *Curr Opin Neurol* 2005; 18(3):305-10.
5. Tzourio C, Tehindrazanarivelo A, Iglesias S, Alperovitch A, Chedru F, d'Anglejan-Chatillon J, et al. Case-control study of migraine and risk of ischaemic stroke in young women. *BMJ* 1995; 310:830-3.
6. Chang CL, Donaghy M, Poulter N. Migraine and stroke in young women: case-control study. The World Health Organisation Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *BMJ* 1999; 318:13-8.
7. Donaghy M, Chang CL, Poulter N. Duration, frequency, recency, and type of migraine and the risk of ischaemic stroke in women of childbearing age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73(6):747-50.
8. Kurth T, Slomke MA, Kase CS, Cook NR, Lee IM, Gaziano JM, et al. Migraine, headache, and the risk of stroke in women: a prospective study. *Neurology* 2005; 64(6):1020-6.
9. Stang PE, Carson AP, Rose KM, Mo J, Ephross SA, Shahar E, et al. Headache, cerebrovascular symptoms, and stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Neurology* 2005; 64(9):1573-7.
10. Merikangas KR, Fenton BT, Cheng SH, Stolar MJ, Risch N. Association between migraine and stroke in a large-scale epidemiological study of the United States. *Arch Neurol* 1997; 54(4):362-8.
11. Lampl C, Marecek S. Migraine and stroke--why do we talk about it? *Eur J Neurol* 2006;13(3):215-9.
12. Sacquegna T, Andreoli A, Baldrati A, Lamieri C, Guttman S, de Carolis P, et al. Ischemic stroke in young adults: the relevance of migrainous infarction. *Cephalalgia* 1989; 9(4):255-8.
13. Kittner SJ, Stern BJ, Wozniak M, Buchholz DW, Earley CJ, Feeser BR, et al. Cerebral infarction in young adults: the Baltimore-Washington Cooperative Young Stroke Study. *Neurology* 1998; 50(4):890-4.
14. Fazekas F, Koch M, Schmidt R, Offenbacher H, Payer F, Freidl W, et al. The prevalence of cerebral damage varies with migraine type: a MRI study. *Headache* 1992; 32(6):287-91.
15. Pavese N, Canapicchi R, Nuti A, Bibbiani F, Lucetti C, Collavoli P, et al. White matter MRI hyperintensities in a hundred and twenty-nine consecutive migraine patients. *Cephalalgia* 1994; 14(5):342-5.
16. De Benedittis G, Lorenzetti A, Sina C, Bernasconi V. Magnetic resonance imaging in migraine and tension-type headache. *Headache* 1995; 35(5):264-8.
17. Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA, Bakkers JT, Terwindt GM, Ferrari MD, et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA* 2004; 291(4):427-34.
18. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med* 2003; 348(13):1215-22.
19. Bernick C, Kuller L, Dulberg C, Longstreth WT, Jr., Manolio T, Beauchamp N, et al. Silent MRI infarcts and the risk of future stroke: the cardiovascular health study. *Neurology* 2001; 57(7):1222-9.

20. Merikangas KR, Angst J, Isler H. Migraine and psychopathology. Results of the Zurich cohort study of young adults. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47(9):849-53.
21. Breslau N, Merikangas K, Bowden CL. Comorbidity of migraine and major affective disorders. *Neurology* 1994; 44:17-22.
22. Breslau N, Schultz LR, Stewart WF, Lipton RB, Lucia VC, Welch KM. Headache and major depression: is the association specific to migraine? *Neurology* 2000; 54(2):308-13.
23. Lipton RB, Hamelsky SW, Kolodner KB, Steiner TJ, Stewart WF. Migraine, quality of life, and depression: a population-based case-control study. *Neurology* 2000; 55(5):629-35.
24. Breslau N, Davis GC, Andreski P. Migraine, psychiatric disorders, and suicide attempts: an epidemiologic study of young adults. *Psychiatry Res* 1991; 37(1):11-23.
25. Breslau N, Davis GC, Schultz LR, Peterson EL. Joint 1994 Wolff Award Presentation. Migraine and major depression: a longitudinal study. *Headache* 1994; 34(7):387-93.
26. Breslau N, Lipton RB, Stewart WF, Schultz LR, Welch KM. Comorbidity of migraine and depression: investigating potential etiology and prognosis. *Neurology* 2003; 60(8):1308-12.
27. Zwart JA, Dyb G, Hagen K, Odegard KJ, Dahl AA, Bovim G, et al. Depression and anxiety disorders associated with headache frequency. The Nord-Trondelag Health Study. *Eur J Neurol* 2003; 10(2):147-52.
28. Guidetti V, Galli F, Fabrizi P, Giannantoni AS, Napoli L, Bruni O, et al. Headache and psychiatric comorbidity: clinical aspects and outcome in an 8-year follow-up study. *Cephalalgia* 1998; 18(7):455-62.
29. Breslau N. Psychiatric comorbidity in migraine. *Cephalalgia* 1998; 18:56-8
30. Oedegaard KJ, Neckelmann D, Mykletun A, Dahl AA, Zwart JA, Hagen K, et al. Migraine with and without aura: association with depression and anxiety disorder in a population-based study. The HUNT Study. *Cephalalgia* 2006; 26(1):1-6.
31. McWilliams LA, Goodwin RD, Cox BJ. Depression and anxiety associated with three pain conditions: results from a nationally representative sample. *Pain* 2004; 111:77-83.
32. Swartz KL, Pratt LA, Armenian HK, Lee LC, Eaton WW. Mental disorders and the incidence of migraine headaches in a community sample: results from the Baltimore Epidemiologic Catchment area follow-up study. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57(10):945-50.
33. Houy-Schafer S, Grotemeyer KH. [Tension headache]. *Schmerz* 2004; 18(2):104-8.
34. Torelli P, D'Amico D. An updated review of migraine and co-morbid psychiatric disorders. *Neurol Sci* 2004; 25:234-5.
35. Baskin SM, Lipchik GL, Smitherman TA. Mood and anxiety disorders in chronic headache. *Headache* 2006; 46:76-87.
36. Ziegler DK, Batnitzky S, Barter R, McMillan JH. Magnetic resonance image abnormality in migraine with aura. *Cephalalgia* 1991; 11(3):147-50.
37. Lance JW. Current concepts of migraine pathogenesis. *Neurology* 1993; 43:11-5.
38. Bille BS. Migraine in school children. A study of the incidence and short-term prognosis, and a clinical, psychological and electroencephalographic comparison between children with migraine and matched controls. *Acta Paediatr* 1962; 136:1-151.
39. Edmeads J. The treatment of headache: a historical perspective. In: Gallagher RM, ed. *Therapy for headache*. New York: Marcel Decker Inc., 1990: 1-8.
40. Graham JR, Wolff HG. Mechanisms of migraine headache and action of ergotamine tartrate. *Arch Neurol Psychiatry* 1938; 39:737-63.
41. Adams RD, Victor M. Headache and Other Craniofacial Pains. Principles of neurology, 7th edition, Mc Graw Hill international editions. 2001, Chapter 10.

42. Rasmussen BK. Epidemiology of headache. *Cephalalgia* 2001; 21(7):774-7.
43. Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Epidemiology of headache in a general population--a prevalence study. *J Clin Epidemiol* 1991; 44(11):1147-57.
44. Lipton RB, Bigal ME. The epidemiology of migraine. *Am J Med* 2005; 118:3-10.
45. Ferrari MD. Migraine. *Lancet* 1998; 351:1043-51.
46. Stewart WF, Linet MS, Celentano DD, Van Natta M, Ziegler D. Age- and sex-specific incidence rates of migraine with and without visual aura. *Am J Epidemiol* 1991; 134(10):1111-20.
47. Akyol A, Kiylioglu N, Aydin I, Erturk A, Kaya E, Telli E, et al. Epidemiology and clinical characteristics of migraine among school children in the Menderes region. *Cephalalgia* 2007; 27(7):781-7.
48. Stewart WF, Lipton RB, Liberman J. Variation in migraine prevalence by race. *Neurology* 1996; 47(1):52-9.
49. Mathew NT. Migren, Bölüm 2. Baş ağrısı El Kitabı. (Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia USA, 2.baskı, 2005) Türkçe Ed.:Ertaş M., Ertaş N.K. Sigma yay. 2005:28-59.
50. Zarifoglu M, Siva A. Bas Ağrıları. In: Ogul E. Klinik Nöroloji, İstanbul, Nobel&Günes Kitabevi, No: 1. 2002:107-21.
51. Ertaş M. Migren. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi* 2003; 1(2):116-23.
52. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Headache Classification Committee of the International Headache Society. *Cephalalgia* 1988; 8:1-96.
53. Bıçakçı Ş. Baş ağrılarında Yeni Sınıflama. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi* 2003; 1(2):85-93.
54. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia* 2004; 24:9-160.
55. Oğuzhanoğlu, A. Baş ağrısı Bozukluklarının Uluslararası Sınıflaması. 2.Basım. Denizli. Türk Nöroloji Derneği Yayınları. 2005;2:26-38.
56. Kelman L. The place of osmophobia and taste abnormalities in migraine classification: a tertiary care study of 1237 patients. *Cephalalgia* 2004; 24(11):940-6.
57. Zanchin G, Dainese F, Trucco M, Mainardi F, Mampreso E, Maggioni F. Osmophobia in migraine and tension-type headache and its clinical features in patients with migraine. *Cephalalgia*. 2007; 27(9):1061-8.
58. Boes JC, Capobianco JD, Cutrer MF, Dodick WD, Eross JE, Swanson WJ. Headache and other craniofacial pain. In: Bradley GW, Daroff BR, Fenichel MG, Marsden DC. *Neurology in Clinical Practice* (fourth ed.), London, Butterworth-Heinemann. 2004;73:2055-106.
59. Lindskog U, Odqvist L, Noaksson L, Wallquist J. Benign paroxysmal vertigo in childhood: a long-term follow-up. *Headache* 1999; 39(1):33-7.
60. Mathew, N.T. Kronik Günlük Baş ağrısı, Bölüm 5. Baş ağrısı El Kitabı. (Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia USA, 2.baskı, 2005) Türkçe Ed.:Ertaş M., Ertaş N.K. Sigma yay. 2005: p.113-38.
61. Couch, J.R. and A.S. Zagami, Status Migrainosus. In:Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, editors. *The Headaches*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2000: p. 595-98.
62. Ferrari, M.D. and J. Han, Genetics of headache. In: Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ, eds. *Wolff's Headache and Other Head Pain*. Oxford University Press 2001: p. 73-84.
63. Russell MB. Genetics of migraine without aura, migraine with aura, migrainous disorder, head trauma migraine without aura and tension-type headache. *Cephalalgia* 2001; 21(7):778-80.

64. Russell MB, Olesen J. Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine. *BMJ* 199; 311:541-4.
65. Ulrich V, Gervil M, Kyvik KO, Olesen J, Russell MB. The inheritance of migraine with aura estimated by means of structural equation modelling. *J Med Genet* 1999; 36(3):225-7.
66. Ulrich V, Gervil M, Kyvik KO, Olesen J, Russell MB. Evidence of a genetic factor in migraine with aura: a population-based Danish twin study. *Ann Neurol* 1999; 45(2):242-6.
67. Gervil M, Ulrich V, Kyvik KO, Olesen J, Russell MB. Migraine without aura: a population-based twin study. *Ann Neurol* 1999; 46(4):606-11.
68. Ziegler DK, Hur YM, Bouchard TJ, Jr., Hassanein RS, Barter R. Migraine in twins raised together and apart. *Headache* 1998; 38(6):417-22.
69. Svensson DA, Larsson B, Waldenlind E, Pedersen NL. Shared rearing environment in migraine: results from twins reared apart and twins reared together. *Headache* 2003; 43(3):235-44.
70. Dichgans M, Freilinger T, Eckstein G, Babini E, Lorenz-Depiereux B, Biskup S, et al. Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine. *Lancet* 2005; 366:371-7.
71. de Vries B, Frants RR, Ferrari MD, van den Maagdenberg AM. Molecular genetics of migraine. *Hum Genet* 2009; 126(1):115-32.
72. Juhasz G, Zsombok T, Laszik A, Jakus R, Faludi G, Sotonyi P, et al. Despite the general correlation of the serotonin transporter gene regulatory region polymorphism (5-HTTLPR) and platelet serotonin concentration, lower platelet serotonin concentration in migraine patients is independent of the 5-HTTLPR variants. *Neurosci Lett* 2003; 350(1):56-60.
73. Kotani K, Shimomura T, Shimomura F, Ikawa S, Nanba E. A polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region and frequency of migraine attacks. *Headache* 2002; 42(9):893-5.
74. Emin Erdal M, Herken H, Yilmaz M, Bayazit YA. Significance of the catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in migraine. *Mol Brain Res* 2001; 94:193-6.
75. Rainero I, Salani G, Valfre W, Savi L, Rivoiro C, Ferrero M, et al. Absence of linkage between the interleukin-6 gene (-174 G/C) polymorphism and migraine. *Neurosci Lett* 2003; 343(3):155-8.
76. Erdal ME, Herken H, Yilmaz M, Bayazit YA. Association of the T102C polymorphism of 5-HT2A receptor gene with aura in migraine. *J Neurol Sci* 2001; 188(1-2):99-101.
77. Kusumi M, Ishizaki K, Kowa H, Adachi Y, Takeshima T, Sakai F, et al. Glutathione S-transferase polymorphisms: susceptibility to migraine without aura. *Eur Neurol* 2003; 49(4):218-22.
78. Trabace S, Brioli G, Lulli P, Morellini M, Giacobazzo M, Ciciarelli G, et al. Tumor necrosis factor gene polymorphism in migraine. *Headache* 2002; 42(5):341-5.
79. Paterna S, Di Pasquale P, D'Angelo A, Seidita G, Tuttolomondo A, Cardinale A, et al. Angiotensin-converting enzyme gene deletion polymorphism determines an increase in frequency of migraine attacks in patients suffering from migraine without aura. *Eur Neurol* 2000; 43(3):133-6.
80. Stam AH, van den Maagdenberg AM, Haan J, Terwindt GM, Ferrari MD. Genetics of migraine: an update with special attention to genetic comorbidity. *Curr Opin Neurol* 2008; 21(3):288-93.
81. Buzzi MG, Moskowitz MA. The pathophysiology of migraine: year 2005. *J Headache Pain* 2005; 6(3):105-11.
82. Graham JR, Wolff HG. Mechanism of migraine headache and action of ergotamine tartrate. *Arch Neurol Psychiatry* 1938; 39:737-63.

83. Moskowitz MA. Neurogenic versus vascular mechanisms of sumatriptan and ergot alkaloids in migraine. *Trends Pharmacol Sci* 1992; 13(8):307-11.
84. Silberstein SD. Migraine pathophysiology and its clinical implications. *Cephalalgia* 2004; 24:2-7.
85. Bolay H, Dalkara T. Birincil baş ağrılarının fizyopatolojisi. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi* 2003;1(2):98-102.
86. Buzzi MG, Moskowitz MA. The antimigraine drug, sumatriptan (GR43175), selectively blocks neurogenic plasma extravasation from blood vessels in dura mater. *Br J Pharmacol* 1990; 99(1):202-6.
87. Arulmani U, Maassenvandenbrink A, Villalon CM, Saxena PR. Calcitonin gene-related peptide and its role in migraine pathophysiology. *Eur J Pharmacol* 2004; 500(1-3):315-30.
88. Weiller C, May A, Limmroth V, Juptner M, Kaube H, Schayck RV, et al. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med* 1995; 1(7):658-60.
89. Night YE, Kaube H, Bartsch T, al. e. Effect on trigeminal firing of PQ-type calcium channels in the periaqueductal grey. *Cephalalgia* 2001; 21:285.
90. Tajti J, Uddman R, Edvinsson L. Neuropeptide localization in the "migraine generator" region of the human brainstem. *Cephalalgia* 2001; 21(2):96-101.
91. Welch KM, Nagesh V, Aurora SK, Gelman N. Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine: cause or the burden of illness? *Headache* 2001; 41(7):629-37.
92. Hoskin KL, Bulmer DC, Lasalandra M, Jonkman A, Goadsby PJ. Fos expression in the midbrain periaqueductal grey after trigeminovascular stimulation. *J Anat* 2001; 198:29-35.
93. Goadsby PJ, Gundlach AL. Localization of 3H-dihydroergotamine-binding sites in the cat central nervous system: relevance to migraine. *Ann Neurol* 1991; 29(1):91-4.
94. Knight YE, Bartsch T, Kaube H, Goadsby PJ. P/Q-type calcium-channel blockade in the periaqueductal gray facilitates trigeminal nociception: a functional genetic link for migraine? *J Neurosci* 2002; 22(5):213.
95. Bahra A, Matharu MS, Buchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Brainstem activation specific to migraine headache. *Lancet* 2001; 357:1016-7.
96. Nishikawa T, Scatton B. Inhibitory influence of GABA on central serotonergic transmission. Raphe nuclei as the neuroanatomical site of the GABAergic inhibition of cerebral serotonergic neurons. *Brain Res* 1985; 331(1):91-103.
97. Mathew NT, Kurman R, Perez F. Drug induced refractory headache--clinical features and management. *Headache* 1990; 30(10):634-8.
98. Leao A. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *Journal of Neurophysiology* 1944; 7:32.
99. 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. *Proc Natl Acad Sci* 2001; 98(8):4687-92.
100. Cao Y, Welch KM, Aurora S, Vikingstad EM. Functional MRI-BOLD of visually triggered headache in patients with migraine. *Arch Neurol* 1999; 56(5):548-54.
101. Lauritzen M, Olesen J. Regional cerebral blood flow during migraine attacks by Xenon-133 inhalation and emission tomography. *Brain* 1984; 107:447-61.
102. Anderson TR, Andrew RD. Spreading depression: imaging and blockade in the rat neocortical brain slice. *J Neurophysiol* 2002; 88(5):2713-25.
103. Cui Y, Kataoka Y, Li QH, Yokoyama C, Yamagata A, Mochizuki-Oda N, et al. Targeted tissue oxidation in the cerebral cortex induces local prolonged depolarization and cortical spreading depression in the rat brain. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 300(3):631-6.



104. Somjen GG. Mechanisms of spreading depression and hypoxic spreading depression-like depolarization. *Physiol Rev* 2001; 81(3):1065-96.
105. Alemdar M, Selekler M. [Migraine and cortical spreading depression]. *Agri* 2006; 18(4):24-30.
106. Mitsikostas DD, Sanchez del Rio M. Receptor systems mediating c-fos expression within trigeminal nucleus caudalis in animal models of migraine. *Brain Res Rev* 2001; 35(1):20-35.
107. Ebersberger A, Schaible HG, Averbeck B, Richter F. Is there a correlation between spreading depression, neurogenic inflammation, and nociception that might cause migraine headache? *Ann Neurol* 2001; 49(1):7-13.
108. Lauritzen M. Cortical spreading depression in migraine. *Cephalalgia* 2001; 21(7):757-60.
109. Bowyer SM, Aurora KS, Moran JE, Tepley N, Welch KM. Magnetoencephalographic fields from patients with spontaneous and induced migraine aura. *Ann Neurol* 2001; 50(5):582-7.
110. Aurora SK, Cao Y, Bowyer SM, Welch KM. The occipital cortex is hyperexcitable in migraine: experimental evidence. *Headache*. 1999; 39(7):469-76.
111. Mayevsky A, Doron A, Manor T, Meilin S, Zarchin N, Ouaknine GE. Cortical spreading depression recorded from the human brain using a multiparametric monitoring system. *Brain Res* 1996; 740:268-74.
112. Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med* 2002; 8(2):136-42.
113. Welch KM. Brain hyperexcitability: the basis for antiepileptic drugs in migraine prevention. *Headache* 2005; 45:25-32.
114. Welch KM, D'Andrea G, Tepley N, Barkley G, Ramadan NM. The concept of migraine as a state of central neuronal hyperexcitability. *Neurol Clin* 1990; 8(4):817-28.
115. Ramadan NM. Migraine headache prophylaxis: current options and advances on the horizon. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2006; 6(2):95-9.
116. Tepper SJ, Rapoport A, Sheftell F. The pathophysiology of migraine. *Neurologist* 2001; 7(5):279-86.
117. Sanchez-Del-Rio M, Reuter U, Moskowitz MA. New insights into migraine pathophysiology. *Curr Opin Neurol* 2006; 19(3):294-8.
118. Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, van Eijk R, Oefner PJ, Hoffman SM, et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca<sup>2+</sup> channel gene CACNL1A4. *Cell* 1996; 87(3):543-52.
119. De Fusco M, Marconi R, Silvestri L, Atorino L, Rampoldi L, Morgante L, et al. Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> pump alpha2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Nat Genet* 2003; 33(2):192-6.
120. Akerman S, Williamson DJ, Kaube H, Goadsby PJ. Nitric oxide synthase inhibitors can antagonize neurogenic and calcitonin gene-related peptide induced dilation of dural meningeal vessels. *Br J Pharmacol* 2002; 137(1):62-8.
121. Read SJ, Parsons AA. Sumatriptan modifies cortical free radical release during cortical spreading depression. A novel antimigraine action for sumatriptan? *Brain Res* 2000; 870:44-53.
122. Wahl M, Schilling L, Parsons AA, Kaumann A. Involvement of calcitonin gene-related peptide (CGRP) and nitric oxide (NO) in the pial artery dilatation elicited by cortical spreading depression. *Brain Res* 1994; 637:204-10.
123. Gökçay F, Şirin H. Migren tedavisi. *Sendrom* 2008; 20(2):33-47.
124. Mathew NT. Akut Migren Ataklarının Tedavisi, Bölüm3. Başağrısı El Kitabı. (Lippincott Williams&Wilkins, Philedelphia USA, 2.baskı, 2005) Türkçe Ed.:Ertaş M., Ertaş N.K. Sigma yay. 2005:60-87.

125. Mathew NT. Migrende Önleyici Tedavi, Bölüm4. Başağrısı El Kitabı. (Lippincott Williams&Wilkins, Philedelphia USA, 2.baskı, 2005) Türkçe Ed.:Ertaş M., Ertaş N.K. Sigma yay. 2005:88-112.
126. Bebek N, Ertaş M. Migren'in güncel tedavisi *Klinik gelişim* 2007; 20(3):58-63.
127. Lipton RB, Silberstein SD. Why study the comorbidity of migraine? *Neurology* 1994; 44:4-5.
128. Sacco S, Olivieri L, Bastianello S, Carolei A. Comorbid neuropathologies in migraine. *J Headache Pain* 2006; 7(4):222-30.
129. Welch KM. Relationship of stroke and migraine. *Neurology* 1994; 44: 33-6.
130. Carolei A, Marini C, De Matteis G. History of migraine and risk of cerebral ischaemia in young adults. The Italian National Research Council Study Group on Stroke in the Young. *Lancet* 1996; 347:1503-6.
131. Etminan M, Takkouche B, Isorna FC, Samii A. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ*. 2005 Jan 8;330(7482):63.
132. Bousser MG, Welch KM. Relation between migraine and stroke. *Lancet Neurol* 2005; 4(9):533-42.
133. Bogousslavsky J. Migraine stroke. *Neurology* 1988; 38(2):223-7.
134. Rothrock J, North J, Madden K, Lyden P, Fleck P, Dittrich H. Migraine and migrainous stroke: risk factors and prognosis. *Neurology* 1993; 43(12):2473-6.
135. Iglesias S, Bousser MG. Migraine et infarctus cérébral. *Circul Metab Cerveau* 1990; 7:237-49.
136. Robbins L, Friedman H. MRI in migraineurs. *Headache*. 1992; 32(10):507-8.
137. Rao R, Rosati A, Liberini P, Gipponi S, Venturelli E, Sapia E, et al. Cerebrovascular risk factors and MRI abnormalities in migraine. *Neurol Sci* 2008; 29:144-5.
138. Swartz RH, Kern RZ. Migraine is associated with magnetic resonance imaging white matter abnormalities: a meta-analysis. *Arch Neurol* 2004; 61(9):1366-8.
139. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Couper DJ, Klein BE, Liao DP, et al. Cerebral white matter lesions, retinopathy, and incident clinical stroke. *JAMA* 2002; 288(1):67-74.
140. Pezzini A, Del Zotto E, Padovani A. Homocysteine and cerebral ischemia: pathogenic and therapeutical implications. *Curr Med Chem* 2007; 14(3):249-63.
141. Silberstein SD, Lipton. RB, Goadsby PJ. Damar hastalığı ile ilişkili başağrısı: migren ve inme. Klinik Uygulamada Başağrısı. (Martin Dunitz Ltd. Londra, 2002) Türkçe ed.:Ertaş M, Akman-Demir G. Yelkovan Yayınları. 2004:215-34
142. Tzourio C, Gagniere B, El Amrani M, Alperovitch A, Bousser MG. Relationship between migraine, blood pressure and carotid thickness. A population-based study in the elderly. *Cephalalgia* 2003; 23(9):914-20.
143. Cook NR, Bensenor IM, Lotufo PA, Lee IM, Skerrett PJ, Chown MJ, et al. Migraine and coronary heart disease in women and men. *Headache* 2002; 42(8):715-27.
144. Agostoni E, Rigamonti A. Migraine and cerebrovascular disease. *Neurol Sci* 2007; 28:156-60.
145. Velentgas P, Cole JA, Mo J, Sikes CR, Walker AM. Severe vascular events in migraine patients. *Headache* 2004; 44(7):642-51.
146. Moskowitz MA. The neurobiology of vascular head pain. *Ann Neurol* 1984; 16(2):157-68.
147. Levine SR, Ramadan NM. The relationship of stroke and migraine . In: Adams HP, ed. Handbook of Cerebrovascular Diseases. New York: Marcel Dekker, Inc. 1993:221-31.
148. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, et al. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand* 2004; 109:21-7.

149. Breslau N, Davis GC. Migraine, physical health and psychiatric disorder: a prospective epidemiologic study in young adults. *J Psychiatr Res* 1993; 27(2):211-21.
150. Merikangas KR, Merikangas JR, Angst J. Headache syndromes and psychiatric disorders: association and familial transmission. *J Psychiatr Res* 1993; 27(2):197-210.
151. Merikangas KR, Risch NJ, Merikangas JR, Weissman MM, Kidd KK. Migraine and depression: association and familial transmission. *J Psychiatr Res* 1988; 22(2):119-29.
152. Mitsikostas DD, Thomas AM. Comorbidity of headache and depressive disorders. *Cephalalgia* 1999; 19(4):211-7.
153. Breslau N, Schultz LR, Stewart WF, Lipton R, Welch KM. Headache types and panic disorder: directionality and specificity. *Neurology* 2001; 56(3):350-4.
154. Wang SJ, Liu HC, Fuh JL, Liu CY, Wang PN, Lu SR. Comorbidity of headaches and depression in the elderly. *Pain* 1999; 82(3):239-43.
155. Kececi H, Dener S, Analan E. Co-morbidity of migraine and major depression in the Turkish population. *Cephalalgia* 2003; 23(4):271-5.
156. Hamelsky SW, Lipton RB. Psychiatric comorbidity of migraine. *Headache* 2006; 46(9):1327-33.
157. Pesa J, Lage MJ. The medical costs of migraine and comorbid anxiety and depression. *Headache* 2004; 44(6):562-70.
158. Mongini F, Ciccone G, Deregibus A, Ferrero L, Mongini T. Muscle tenderness in different headache types and its relation to anxiety and depression. *Pain* 2004; 112:59-64.
159. Radat F, Swendsen J. Psychiatric comorbidity in migraine: a review. *Cephalalgia* 2005; 25(3):165-78.
160. Bokura H, Kobayashi S, Yamaguchi S. Distinguishing silent lacunar infarction from enlarged Virchow-Robin spaces: a magnetic resonance imaging and pathological study. *J Neurol* 1998; 245(2):116-22.
161. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ, Türkçapar H, İşcan N, Özbay H. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi* 1996; 4(4):251-9.
162. Yazıcı MK, Demir B, Tanrıverdi N, Karağaoğlu E, Yolaç P. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği, değerlendiriciler arası güvenilirlik ve geçerlik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1998; 9:114-7.
163. Erol N, Savaşır I. Maudsley obsesif-kompulsif soru listesi. 24.Ulusal Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Kongresi Bilimsel Çalışma Kitabı, Ankara. 1998:107-14.
164. Intiso D, Di Rienzo F, Rinaldi G, Zarrelli MM, Giannatempo GM, Crociani P, et al. Brain MRI white matter lesions in migraine patients: is there a relationship with antiphospholipid antibodies and coagulation parameters? *Eur J Neurol* 2006; 13(12):1364-9.
165. Cooney BS, Grossman RI, Farber RE, Goin JE, Galetta SL. Frequency of magnetic resonance imaging abnormalities in patients with migraine. *Headache* 1996; 36(10):616-21.
166. Igarashi H, Sakai F, Kan S, Okada J, Tazaki Y. Magnetic resonance imaging of the brain in patients with migraine. *Cephalalgia* 1991; 11(2):69-74.
167. Gozke E, Ore O, Dortcan N, Unal Z, Cetinkaya M. Cranial magnetic resonance imaging findings in patients with migraine. *Headache* 2004; 44(2):166-9.
168. MRI findings in migraine. Kruit MC, Launer LJ, van Buchem MA, Terwindt GM, Ferrari MD. *Rev Neurol* 2005; 161:661-5.
169. Frediani F, Villani V. Migraine and depression. *Neurol Sci* 2007;28:161-5.
170. Maizels M, Burchette R. Somatic symptoms in headache patients: the influence of headache diagnosis, frequency, and comorbidity. *Headache* 2004; 44(10):983-93.

171. Wacogne C, Lacoste JP, Guillibert E, Hugues FC, Le Jeunne C. Stress, anxiety, depression and migraine. *Cephalalgia* 2003; 23(6):451-5.
172. Hung CI, Liu CY, Juang YY, Wang SJ. The impact of migraine on patients with major depressive disorder. *Headache* 2006; 46(3):469-77.
173. Akhan G, Alptekin K, Bayburtluođlu T. Migrenli hastalarda ruhsal belirti dağılımı. *SDÜ Tıp Fakóltesi Dergisi* 1995; 2(1):1-4.
174. Arena JG, Blanchard EB, Andrasik F, Applebaum K. Obsessions and compulsions in three kinds of headache sufferers: analysis of the Maudsley Questionnaire. *Behav Res Ther* 1986; 24(2):127-32.
175. Jette N, Patten S, Williams J, Becker W, Wiebe S. Comorbidity of migraine and psychiatric disorders--a national population-based study. *Headache* 2008; 48(4):501-16.